

## **Perbandingan Karakteristik Fisik dan Daya Adhesi Tablet Vaginal Metronidazol Menggunakan Glidan Talc-Colloidal Sillicon Dioxide dengan Colloidal Sillicon Dioxide**

Moch Rijal Hadi\*, Oktavia Eka Puspita\*, Adeltrudis Adelsa Danimayostu\*

### **ABSTRAK**

Tablet vaginal adalah tablet yang dirancang untuk administrasi vagina dalam pengobatan infeksi lokal, penyerapan sistemik, dan penyerapan ke dalam jaringan vagina. Jumlah pengisi memiliki konsentrasi terbesar dibandingkan jumlah eksipien yang lain, sehingga pengisi memiliki peran penting dalam membentuk karakteristik tablet yang bagus serta diharapkan mampu melepaskan zat aktif dengan baik. Sebagai bahan pengisi, starch 1500 memiliki sifat kompresibilitas yang sangat baik sehingga cocok digunakan sebagai metode kempa langsung, tetapi starch 1500 memiliki sifat alir yang tidak bagus yang berpengaruh pada proses pencetakan tablet, sehingga untuk memperbaiki sifat alir dari starch 1500 dibutuhkan penambahan glidan. Tujuan dari penelitian ini adalah membandingkan glidan talc-colloidal sillicon dioxide dengan colloidal sillicon dioxide dalam memperbaiki sifat alir sehingga menghasilkan karakteristik fisik dan daya adhesi yang baik serta optimum pada tablet vaginal metronidazole. Hasil uji menunjukkan bahwa formula 2 (F2) yaitu glidan colloidal sillicon dioxide memberikan karakteristik fisik yang lebih bagus meliputi kekerasan, kerapuhan, disintegrasi, keseragaman bobot, dan keseragaman kandungan daripada formula 1 (F1) yaitu glidan talk. Untuk uji disolusi dari kedua formula tidak memenuhi spesifikasi karena hasilnya dibawah 85 %. Daya adhesi F2 juga lebih kuat yaitu mampu menahan pemberat hingga 5,16 kg sedangkan F1 hanya mampu menahan pemberat hingga 4,33 kg. Penelitian ini menyimpulkan bahwa F2 memiliki karakteristik fisik dan daya adhesi tablet yang lebih baik dibandingkan dengan F1.

Kata kunci: Colloidal sillicon dioxide, Daya adhesi tablet vaginal, Karakteristik fisik, Talc.

### **The Glidan Optimization by using Talc and Colloidal Sillicon Dioxide for Physical Characteristics and Adhesion of Vaginal Metronidazole Tablet**

#### **ABSTRACT**

Vaginal tablet is a tablet designed for vaginal administration in order to cure local infections, systemic absorption, and absorption into the vagina tissue. The filler has the largest concentration among other excipients. It makes filler has important role to form the characteristics of a good tablet and expected to release the active substances properly. Starch 1500 as a filler has an excellent compressibility properties so it is good to use it in direct method, but starch 1500 do not have a good free-flowing properties that will affect the tablet processing. Then, to improve the flow properties of starch 1500 is required the addition of glidan. The purpose of this study was to compare the glidan and colloidal silicon dioxide talc in fixing the free-flowing properties to make tablet with good physical characteristic, good adhesion and optimum in metronidazole vaginal tablet. The result showed that formula 2 (F2) with colloidal silicon dioxide gives better physical characteristics include hardness, disintegration, fragility, uniformity of weights, and uniformity of content than formula 1 (F1) with talk. The dissolution test was below 85 % so that both formulas did not fulfill specification. Adhesion of F2 is stronger than F1. F2 was able to withstand weight up to 5, 16 kg while F1 was only able to withstand weight up to 4.33 kg. It was concluded that F2 has better physical characteristics and adhesion than F1.

Keyword: Colloidal sillicon dioxide, Physic characteristics, Talc, Vaginal tablet adhesion.

\* Program Studi Farmasi, FKUB.

## PENDAHULUAN

Tablet vaginal adalah tablet yang dirancang untuk terdisolusi dan memiliki pelepasan zat aktif yang lambat dalam rongga vagina, zat aktif yang digunakan biasanya antibakteri, antiseptik, atau zat astringen guna mengobati infeksi vaginal. Tablet ini mengalami disintegrasi dalam cairan vaginal.<sup>1</sup>

Sistem penghantaran obat pada vagina secara konvensional seperti pessari, krim, gel, dan foam, mempunyai kelemahan yaitu sediaan menetes, iritasi pada daerah aplikasi, ketidaknyamanan bagi pengguna dan penolakan terhadap obat karena aksi *self-cleansing* dari saluran vagina. Oleh karena itu, digunakan tablet vaginal yang lebih nyaman digunakan tanpa meninggalkan residu di vagina dan penggunaannya hanya 1 kali sehari sehingga meningkatkan kepatuhan pasien.<sup>2</sup>

Metode yang dipilih pada penelitian ini adalah metode kempa langsung yang memiliki beberapa keuntungan yaitu lebih praktis, mudah, dan tidak memerlukan biaya yang besar. Selain itu, metode ini juga dapat memaksimalkan aktivitas dari disintegrasi sehingga tablet terdisintegrasi dengan cepat pada keadaan partikel utama.<sup>1</sup>

Pada penelitian ini pengisi yang digunakan adalah starch 1500 atau pregelatin starch, karena memiliki kompresibilitas yang sangat baik, sehingga cocok digunakan dalam metode kempa langsung. Akan tetapi pregelatin starch memiliki sifat alir yang kurang bagus sehingga akan berpengaruh pada proses pencetakan tablet. Penambahan glidan sangat berpengaruh terhadap pembentukan karakteristik fisik tablet, karena dilihat dari mekanisme kerja glidan yaitu menurunkan gesekan/friksi dan menimbulkan efek separasi yang dapat menurunkan gesekan antar partikel sehingga meningkatkan sifat alir dari bahan. Pengaruh dari peningkatan sifat alir adalah bahan yang akan dicetak

dapat mengalir bebas dan memenuhi *die* pada mesin pencetak tablet, sehingga didapatkan keseragaman bobot tablet yang berpengaruh pada keseragaman kandungan zat aktif pada tablet. Glidan juga dapat meminimalkan muatan statis. Apabila muatan statis terlalu tinggi maka gaya tarik menarik antar partikel pada tablet menjadi kuat hingga tidak terdapat celah untuk terjadinya porositas sehingga proses *swelling* dari tablet vagina terhambat. Akibat terhambatnya proses *swelling*, maka daya adhesi dari tablet vagina menjadi terganggu dan menurunkan efektifitas tablet vagina karena zat aktif sulit untuk dilepaskan.<sup>3</sup>

Pada penelitian ini digunakan 2 jenis glidan sebagai pembanding agar dapat diketahui glidan yang paling baik untuk memperbaiki sifat alir dari starch 1500. Glidan yang digunakan adalah talc, karena talc selain memiliki sifat alir yang baik juga digunakan secara luas pada pembuatan produk *control released* sehingga cocok digunakan pada pembuatan tablet vaginal. Glidan pembanding yang digunakan adalah colloidal silicon dioxide, karena dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan sifat alir dari serbuk kering.<sup>4</sup>

## BAHAN DAN METODE

### Uji Laju Alir Massa Serbuk

Sebanyak 100 g serbuk sampel dimasukkan ke dalam beaker glass dengan menggunakan corong. Serbuk dimasukkan dengan hati-hati, ditekan dengan perlahan bagian bawah corong sehingga serbuk masuk ke dalam corong. Kemudian dibiarkan selama minimal 30 detik sebelum memulai tes untuk menghindari pembentukan flokulat. Tekanan pada bawah corong dilepaskan, dibiarkan serbuk mengalir selama 10 detik. Waktu diamati dengan stopwatch dari mulai dibukanya

lubang corong hingga seluruh massa serbuk mengalir melewati lubang bawah corong.<sup>5</sup>

#### Uji Homogenitas Massa Serbuk

Uji ini dilakukan dengan menggunakan sebuah alat yang dimasukkan ke bagian atas, tengah dan bawah massa serbuk selama proses pencampuran. Kemudian tiap bagian tersebut diambil 50 mg dan dilarutkan dalam buffer sitrat pH 4,8. Kemudian ditetapkan titik akhir titrasi secara potensiometri. Hasilnya kemudian disaring dengan kertas saring dan ditentukan kadarnya dengan spektrofotometri Uv/Vis dengan panjang gelombang 319 nm.<sup>6</sup>

#### Uji Organoleptik

Uji organoleptik dilakukan secara deskriptif dengan cara mengidentifikasi sediaan. Kemudian diamati secara visual, meliputi bentuk tablet, homogenitas warna, tekstur permukaan cacat atau tidak, dan penampilan fisik bebas dari bintik-bintik atau tidak.

#### Uji Keseragaman Bobot

Uji keseragaman bobot tablet vaginal metronidazol dilakukan dengan cara menimbang 20 tablet, lalu hitung bobot rata-rata tiap tablet.<sup>7</sup>

#### Uji Keseragaman Ukuran

Uji keseragaman ukuran tablet vaginal metronidazol dilakukan dengan cara mengukur diameter pada 20 tablet dengan menggunakan *hardness tester*. Hasil pengukuran dicatat dan kemudian dihitung rata-ratanya.<sup>7</sup>

#### Uji Kekerasan Tablet

Uji kekerasan tablet vaginal metronidazol dilakukan dengan 10 tablet dari masing-masing formula, diukur kekerasannya dengan alat *hardness tester*.<sup>7</sup>

#### Uji Kerapuhan Tablet

Uji kerapuhan tablet vaginal metronidazol dilakukan dengan 10 tablet dari masing-masing formula ditimbang dengan seksama ( $W_0$ ). Sebelum ditimbang, dibersihkan permukaan tablet dari serbuk atau kotoran yang menempel. Setelah itu tablet dimasukkan ke dalam *friabilator* dan menjalankan alat (25 rpm sebanyak 100 kali putaran selama 4 menit). Setelah selesai, tablet dikeluarkan dan dibersihkan serbuk pada permukaan tablet. Selanjutnya ditimbang kembali ( $W_t$ ). Dihitung persentase kehilangan bobot sebelum dan sesudah perlakuan (% friabilitas).<sup>7</sup>

$$\% \text{ Friabilitas} = \frac{(W_0 - W_t)}{W_0} \times 100 \%$$

#### Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan metode keranjang. Medium disolusi adalah buffer sitrat pH 4,8 sebanyak 650 mL. Pelepasan dilakukan pada suhu  $37 \pm 0.1$  °C, dengan kecepatan rotasi 25 rpm. Sebanyak 10 mL sampel diambil dengan interval waktu yang telah ditentukan (tiap menit ke-30 dan ke-60) dan volume diganti dengan medium yang segar. Kemudian sampel disaring dengan kertas saring Whatman no. 40 dan dibaca menggunakan spektrofotometer UV/Vis pada panjang gelombang 319 nm.<sup>8</sup>

#### Uji Pengembangan Tablet

Uji pengembangan tablet vaginal metronidazol dilakukan dengan 3 tablet vaginal masing-masing ditimbang ( $W_0$ ) dan ditempatkan secara terpisah pada buffer sitrat Ph 4,8 dan diinkubasi pada suhu  $37 \pm 1$  °C. Pada interval waktu 15 menit, 30 menit, 1 jam, 2 jam, dan 4 jam, tablet dikeluarkan dari cawan dan kelebihan air dibuang dengan menggunakan kertas saring. Tablet yang mengembang ditimbang kembali ( $W_t$ ) dan indeks pengembangan dihitung dengan menggunakan rumus berikut :

$$\text{Indeks Pengembangan} = \frac{(W_t - W_0)}{W_0}$$

### Uji Mukoadhesive *in vitro*

Daya mukoadhesive tablet diukur dengan menggunakan alat uji mukoadhesive. Metode ini menggunakan model membran mukosa. Mukosa membran dibilas dengan buffer sitrat pH 4,8. Kemudian diletakkan pada platform dan dijepit dengan penjepit platform. Lalu tablet dipasang pada timbangan yang sudah ditera. Sebanyak 0,1 ml larutan buffer sitrat dilewatkan pada membran mukosa dengan syringe plastik. Tablet dan mukosa dibiarkan mengalami kontak selama 15 menit, kemudian timbangan diberi bobot. Penambahan dihentikan setelah terjadi pemutusan kontak antara tablet dengan mukosa.<sup>9</sup>

### Uji Penetapan Kadar Metronidazol

Uji ini dilakukan dengan menggunakan 10 tablet vaginal metronidazole. Kemudian tablet dijadikan serbuk dan dilarutkan dalam 100 ml buffer sitrat pH 4,8. Lalu diaduk menggunakan magnetic stirer. Hasilnya kemudian disaring dengan kertas saring dan ditentukan kadarnya dengan spektrofotometri Uv/Vis dengan panjang gelombang 319 nm.<sup>6</sup>

### Uji Waktu Hancur

Uji waktu hancur dilakukan dengan cara memasukkan 1 tablet pada masing-masing tabung dari keranjang. Tanpa menggunakan cakram pada tiap tabung, jalankan alat. Gunakan air bersuhu 37±2 °C sebagai media. Angkat keranjang dan amati semua tablet.<sup>6</sup>

## HASIL

### Uji Sifat Alir

Uji sifat alir dilakukan untuk mengetahui sifat alir serbuk dari tablet vaginal metronidazole sehingga massa serbuk bisa dicetak dengan baik. Berdasarkan hasil percobaan diperoleh data uji sifat alir serbuk dari tablet vaginal (Tabel 1).

Tabel 1. Sifat alir serbuk tablet vaginal metronidazole

Formula	Replikasi	Waktu Alir	Laju Alir	Rerata	% KV
		(detik)	(g/detik)	± SD	
1	1	7,2	13,89	14,09	0,0163
	2	7,0	14,29	± 0,23	
	3	7,0	14,29		
2	1	6,3	15,87	15,87	0,0161
	2	6,1	16,39	± 0,26	
	3	6,2	16,13		

Interpretasi hasil kecepatan alir yang bagus adalah ≤10 gram/detik. Berdasarkan hasil yang diperoleh rata-rata sifat alir dari formula 1 adalah sebesar 14,09±0,23 g/detik, dan formula 2 sebesar 16,13 ± 0,26 (g/detik) dengan replikasi 3 kali setiap formula. Jadi dapat disimpulkan bahwa sifat alir dari formula 1 dan formula 2 telah memenuhi persyaratan kecepatan alir yang diinginkan. Hasil uji Wilcoxon menunjukkan sifat alir berbeda secara signifikan antara formula 1 dan formula 2 dengan nilai p = 0,046 (p < 0,05).

### Uji Homogenitas Massa Serbuk

Uji ini dilakukan untuk mengetahui kehomogenan bagian atas, tengah, dan bawah dari massa serbuk selama *in process control* dengan menggunakan metode penetapan kadar. Data hasil uji homogenitas massa serbuk dari tablet vaginal ditampilkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Homogenitas massa serbuk pada masing-masing formula

Formula	Replikasi	% Kadar Metronidazole			Rerata ± SD	% KV
		Atas	Bagian Tengah	Bawah		
1	1	102,58	94,24	110,92	102,58 % ± 0,058	0.0574
	2	110,92	94,24	102,58		
	3	102,58	102,58	102,58		
2	1	94,24	94,24	102,58	100,73 % ± 0,055	0.0552
	2	102,58	94,24	102,58		
	3	102,58	110,92	102,58		

Berdasarkan hasil yang diperoleh rata-rata homogenitas serbuk tablet vaginal dari formula 1 sebesar  $102,58 \pm 0,058$  % dan formula 2 sebesar  $102,73 \pm 0,055$  %, sehingga dapat disimpulkan bahwa uji penetapan kadar zat aktif dari formula 1 dan 2 memenuhi persyaratan dengan perolehan kadar tidak kurang dari 90 % dan tidak lebih dari 110 %. Setelah itu, dilakukan analisis data menggunakan uji non parametrik yaitu Wilcoxon yang menunjukkan homogenitas massa serbuk dari tablet vaginal pada bagian atas, tengah, dan bawah tidak berbeda secara signifikan antara formula 1 dan formula 2 dengan nilai p masing-masing 0,197; 0,796; dan 0,317 ( $p > 0,05$ ).

#### Uji Keseragaman Bobot Tablet

Uji keseragaman bobot tablet vaginal metronidazole dilakukan untuk mendapatkan bobot yang seragam pada masing-masing tablet. Data keseragaman bobot dari tablet vaginal ditampilkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Keseragaman bobot tablet pada formula 1 dan formula 2

No.	Bobot tablet (g)	
	Formula 1	Formula 2
1	0,4977	0,4985
2	0,5025	0,4992
3	0,4991	0,4981
4	0,4977	0,5011
5	0,4977	0,4980
6	0,5020	0,4998
7	0,5010	0,5028
8	0,5010	0,4981
9	0,4988	0,4976
10	0,5085	0,4985
11	0,5020	0,4990
12	0,4980	0,5011
13	0,5021	0,4983
14	0,5025	0,4998
15	0,4979	0,4982
16	0,5015	0,5010
17	0,5010	0,5024
18	0,5024	0,4973
19	0,5048	0,5005
20	0,5017	0,5031
Rerata	0,5009 ±	0,4996 ±
± SD	0,0027	0,0017
% KV	0,0054	0,0034

Berdasarkan hasil yang diperoleh rata-rata keseragaman bobot tablet vaginal dari formula 1 sebesar  $0,50 \pm 0,0027$  g dan formula 2 sebesar  $0,49 \pm 0,0017$  g sehingga dapat disimpulkan bahwa keseragaman bobot formula 1 dan 2 telah memenuhi persyaratan interpretasi hasil keseragaman bobot yang baik. Uji statistik Wilcoxon menunjukkan bahwa keseragaman bobot tidak berbeda secara signifikan antara formula 1 dan formula 2 dengan nilai  $p = 0,163$  ( $p > 0,05$ ).

#### Uji Keseragaman Ukuran Tablet

Uji keseragaman ukuran tablet vaginal metronidazole dilakukan untuk mendapatkan ukuran yang seragam pada sediaan tablet. Data hasil uji keseragaman ukuran dari tablet vaginal ditampilkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Keseragaman ukuran tablet pada formula 1 dan formula 2

No.	Diameter Tablet (mm)	
	Formula 1	Formula 2
1	11,15	11,12
2	11,13	11,11
3	11,15	11,11
4	11,13	11,11
5	11,20	11,11
6	11,12	11,12
7	11,13	11,12
8	11,13	11,11
9	11,13	11,11
10	11,28	11,11
11	11,19	11,13
12	11,12	11,11
13	11,12	11,11
14	11,13	11,11
15	11,12	11,11
16	11,20	11,12
17	11,20	11,12
18	11,12	11,12
19	11,19	11,13
20	11,20	11,13
Rerata $\pm$	11,157 $\pm$	11,116 $\pm$
SD	0,04354	0,00734
% KV	0,00390	0,00066

Berdasarkan tabel di atas diperoleh rata-rata keseragaman ukuran tablet vaginal dari formula 1 sebesar  $11,16 \pm 0,043$  cm dan formula 2 sebesar  $11,11 \pm 0,007$  cm. Jadi dapat disimpulkan bahwa uji keseragaman ukuran dari formula 1 dan 2 memenuhi persyaratan interpretasi hasil keseragaman ukuran yang baik karena ukuran diameter tablet tidak lebih dari 3 kali diameter yang ditetapkan dan tidak lebih dari 1 1/3 tebal tablet. Uji statistik Wilcoxon menunjukkan keseragaman ukuran tablet berbeda secara signifikan antara formula 1 dan formula 2 dengan nilai  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ).

#### Uji Kekerasan Tablet

Uji kekerasan tablet vaginal metronidazole dilakukan untuk mengetahui kekuatan tablet secara keseluruhan agar tablet tidak mudah pecah. Berdasarkan hasil percobaan diperoleh data kekerasan dari tablet vaginal pada Tabel 5.

Tabel 5. Kekerasan tablet pada formula 1 dan formula 2

No	kekerasan (kg)	
	Formula 1	Formula 2
1	4,5	4,6
2	4,7	5,1
3	4,4	4,1
4	4,3	4,5
5	4,6	4,8
6	4,0	4,5
7	4,1	4,5
8	4,0	4,5
9	4,0	5,0
10	4,5	4,7
Mean	4,31	4,63
SD	0,26853	0,28693
% KV	0,06230	0,06197

Berdasarkan hasil yang diperoleh rata-rata kekerasan tablet vaginal dari formula 1 sebesar  $4,31 \pm 0,27$  kg dan formula 2 sebesar  $4,63 \pm 0,29$  kg. Jadi dapat disimpulkan bahwa uji kekerasan dari formula 1 dan formula 2 tablet vaginal

metronidazole memenuhi persyaratan interpretasi hasil kekerasan tablet yang baik, karena kekerasan tablet tidak kurang dari 4 kg dan lebih dari 10 kg. Uji statistik Wilcoxon menunjukkan kekerasan tablet berbeda secara signifikan antara formula 1 dan formula 2 dengan nilai  $p = 0,023$  ( $p < 0,05$ ).

### Uji Kerapuhan Tablet

Uji kerapuhan tablet vaginal metronidazole dilakukan dengan tujuan

untuk mengetahui kerapuhan tablet secara keseluruhan sehingga tablet tidak mudah rusak pada saat dilakukan proses pengemasan dan pengiriman. Berdasarkan hasil uji kerapuhan percobaan diperoleh data keseragaman bobot dari tablet vaginal (Tabel 6).

Tabel 6. Kerapuhan tablet

Formula	Replikasi	Wo (g)	Wt (g)	Kerapuhan	Rerata	% KV
				(%)	$\pm$ SD	
1	1	4,9800	4,9410	0,78	$0,77\% \pm 0,0002$	3,0123
	2	4,9979	4,9625	0,74		
	3	4,9840	4,9450	0,78		
2	1	4,9967	4,9590	0,55	$0,56\% \pm 0,0003$	5,4881
	2	4,9736	4,9444	0,59		
	3	4,9557	4,9294	0,53		

Berdasarkan hasil yang diperoleh rata-rata kerapuhan tablet vaginal dari formula 1 sebesar  $0,77 \pm 0,0002$  % dan formula 2 sebesar  $0,56 \pm 0,0003$  %. Jadi dapat disimpulkan bahwa uji kerapuhan dari formula 1 dan 2 memenuhi persyaratan interpretasi hasil kerapuhan yang baik karena hasilnya tidak lebih dari 1 %. Uji statistik Wilcoxon menunjukkan kerapuhan tablet berbeda secara signifikan antara formula 1 dan formula 2 dengan nilai  $p = 0,046$  ( $p < 0,05$ ).

### Uji Waktu Hancur

Uji ini dilakukan untuk mengetahui waktu hancur dari tablet vaginal metronidazole. Berdasarkan hasil percobaan diperoleh data uji waktu hancur dari tablet vaginal yang ditampilkan pada Tabel 7.

Tabel 7. Waktu hancur tablet

Formula 1		Formula 2	
No	Waktu (detik)	No	Waktu (detik)
1	170	1	120
2	170	2	120
3	170	3	120
4	170	4	120
5	170	5	120
6	170	6	120
Mean	170	Mean	120
SD	0	SD	0
% KV	0	% KV	0

Berdasarkan hasil yang diperoleh rata-rata waktu hancur tablet vaginal dari formula 1 sebesar  $170 \pm 0$  detik dan formula 2 sebesar  $120 \pm 0$  detik sehingga dapat disimpulkan bahwa uji waktu hancur tablet dari formula 1 dan 2 memenuhi persyaratan interpretasi hasil waktu hancur yang baik karena tidak lebih dari 15 menit. Hasil data waktu hancur tablet yang diperoleh pada penelitian kali ini menunjukkan hasil yang

konstan sehingga tidak dapat diolah dengan metode statistik.

#### Uji *in vitro* Mukoadhesive

Uji *in vitro* mukoadhesive tablet vaginal metronidazole dilakukan untuk mengetahui kekuatan daya adhesive dari sediaan tablet. Berdasarkan hasil percobaan diperoleh data uji *in vitro* mukoadhesive dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8. Kekuatan daya adhesive tablet formula 1 dan formula 2

Formula	Replikasi	Bobot Tablet	Bobot Beban	Rerata	% KV
		(g)	(g)	$\pm$ SD	
1	1	0,4989	4,00000	4,3333 $\pm$ 0,288	0,0666
	2	0,4976	4,50000		
	3	0,5005	4,50000		
2	1	0,4946	5,00000	5,1666 $\pm$ 0,288	0,0558
	2	0,5012	5,50000		
	3	0,4908	5,00000		

Berdasarkan hasil yang diperoleh rata-rata daya adhesi tablet vaginal dari formula 1 sebesar  $4,33 \pm 0,28$  g dan formula 2 sebesar  $5,16 \pm 0,28$  g. Jadi dapat disimpulkan bahwa formula 1 dan 2 memiliki daya adhesi yang bagus karena tablet dapat melekat pada saat diberi bobot hingga 4 g lebih. Uji statistik Wilcoxon menunjukkan daya adhesi tablet berbeda secara signifikan antara

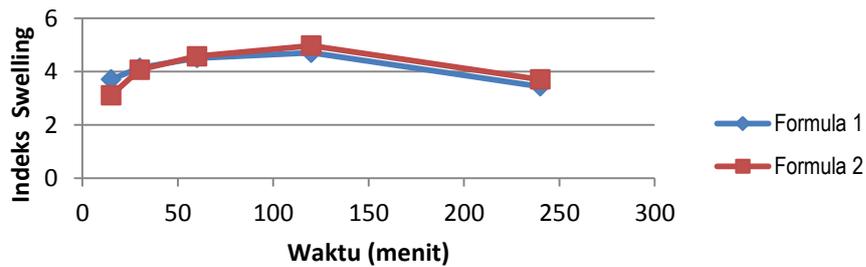
formula 1 dan formula 2 dengan nilai  $p = 0,043$  ( $p < 0,05$ ).

#### Uji Mengembang Tablet

Uji mengembang tablet vaginal metronidazole dilakukan untuk mengetahui kemampuan tablet dalam menarik dan meretensi air dari lingkungannya. Berdasarkan hasil percobaan diperoleh data uji mengembang dari tablet vaginal (Tabel 9).

Tabel 9. Hasil uji mengembang tablet pada formula 1 dan formula 2

Formula	waktu (menit)	Replikasi	bobot tablet (g)		Indeks		
			Wa	Wb			
1	15	1	0,4928	2,2628	3,6	Mean	3,70000
		2	0,5056	2,4409	3,8	SD	0,10000
		3	0,4998	2,3227	3,7	% KV	0,02702
	30	1	0,5031	2,6574	4,3	Mean	4,13333
		2	0,5080	2,5200	4,0	SD	0,15275
		3	0,5009	2,5645	4,1	% KV	0,03695
	60	1	0,5078	2,7354	4,4	Mean	4,50000
		2	0,5038	2,8134	4,6	SD	0,10000
		3	0,5021	2,7621	4,5	% KV	0,02222
120	1	0,5057	2,8200	4,6	Mean	4,70000	
	2	0,5075	2,9443	4,8	SD	0,10000	
	3	0,5024	2,8671	4,7	% KV	0,02127	
240	1	0,5011	2,2830	3,6	Mean	3,43333	
	2	0,4991	2,1972	3,4	SD	0,15275	
	3	0,4996	2,1465	3,3	% KV	0,04449	
2	15	1	0,4979	1,8270	2,7	Mean	3,10000
		2	0,4967	2,2210	3,5	SD	0,40000
		3	0,4973	2,0235	3,1	% KV	0,12903
	30	1	0,5016	2,5260	4,0	Mean	4,06666
		2	0,4946	2,5190	4,1	SD	0,05773
		3	0,4960	2,5167	4,1	% KV	0,01419
	60	1	0,4990	2,6552	4,3	Mean	4,56666
		2	0,4927	2,8714	4,8	SD	0,25166
		3	0,4954	2,7671	4,6	% KV	0,05510
120	1	0,4905	2,9438	5,0	Mean	4,96666	
	2	0,4918	2,9366	5,0	SD	0,05773	
	3	0,4947	2,9374	4,9	% KV	0,01162	
240	1	0,4956	2,3693	3,8	Mean	3,70000	
	2	0,5011	2,3245	3,6	SD	0,10000	
	3	0,4997	2,3447	3,7	% KV	0,02702	



Gambar 1. Indeks mengembang tablet

Berdasarkan hasil yang diperoleh rata-rata uji mengembang tablet vaginal dari formula 1 pada waktu 15 menit sebesar  $3,7 \pm 0,1$ , pada waktu 30 menit sebesar  $4,13 \pm 0,15$ , pada waktu ke 60 menit sebesar  $4,5 \pm 0,1$ , pada waktu 120 menit sebesar  $4,7 \pm 0,1$ , dan pada waktu 240 menit sebesar  $3,43 \pm 0,15$ . Sementara pada formula 2 pada

waktu 15 menit sebesar  $3,1 \pm 0,4$ , pada waktu 30 menit sebesar  $4,6 \pm 0,05$ , pada waktu 60 menit sebesar  $4,56 \pm 0,05$ , pada waktu 120 menit sebesar  $4,96 \pm 0,05$ , dan pada waktu 240 menit sebesar  $3,7 \pm 0,1$ , sehingga dapat disimpulkan bahwa uji mengembang tablet dari formula 1 dan formula 2 memenuhi persyaratan interpretasi hasil mengembang

tablet yang baik karena setiap bertambahnya waktu, tablet semakin mengembang. Tetapi pada waktu ke 240 menit hidrasi mengembang tablet menurun.

Uji statistik Wilcoxon menunjukkan uji mengembang tablet dalam waktu 15 menit tablet tidak berbeda secara signifikan antara formula 1 dan formula 2 dengan nilai  $p = 0,050$  ( $p > 0,05$ ). Pada uji statistik mengembang tablet waktu 30 menit menunjukkan tidak ada perbedaan secara signifikan antara formula dan formula dengan nilai  $p = 0,637$  ( $p > 0,05$ ). Pada uji statistik mengembang tablet waktu 60 menit menunjukkan tidak ada perbedaan secara signifikan antara formula 1 dan formula 2

dengan nilai  $p = 0,658$  ( $p > 0,05$ ). Pada uji statistik mengembang tablet waktu 120 menit menunjukkan ada perbedaan secara signifikan antara formula 1 dan formula 2 dengan nilai  $p = 0,046$  ( $p < 0,05$ ). Pada uji statistik mengembang waktu 240 menit menunjukkan tablet tidak ada perbedaan secara signifikan antara formula 1 dan formula 2 dengan nilai  $p = 0,77$  ( $p > 0,05$ ).

### Uji Disolusi

Uji waktu disolusi tablet vaginal metronidazole dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui laju pelepasan obat. Data uji disolusi dari tablet vaginal ditampilkan pada Tabel 10.

Tabel10. Disolusi tablet vaginal metronidazole pada tiap formula

Formula	Waktu (menit)	Replikasi	Hasil		Statistik					
			Absorbansi	Kadar						
1	60	1	0,095	79,10%	Mean	83,53%				
		2	0,093	77,43%			SD	0,06865		
		3	0,113	93,68%					% KV	0,08219
		4	0,092	76,61%						
		5	0,106	87,99%						
		6	0,104	86,36%						
2	60	1	0,097	80,68%	Mean	84,47%				
		2	0,098	81,49%			SD	0,07721		
		3	0,109	90,43%					% KV	0,09140
		4	0,106	87,99%						
		5	0,087	72,55%						
		6	0,113	93,68%						

Berdasarkan hasil yang diperoleh rata-rata uji disolusi tablet vaginal dari formula 1 sebesar  $83,53 \pm 0,06$  % dan formula 2 sebesar  $84,47 \pm 0,27$  %, Belum ditemukan interpretasi hasil uji disolusi yang sesuai untuk sediaan tablet vaginal. Uji statistik Wilcoxon menunjukkan disolusi tablet tidak berbeda secara signifikan antara formula 1

dan formula 2 dengan nilai  $p = 0,630$  ( $p > 0,05$ ).

### Uji Penetapan Kadar

Uji ini dilakukan untuk mengetahui kadar zat aktif metronidazole dalam tablet vaginal. Hasil uji penetapan kadar dari tablet vaginal ditampilkan pada Tabel 11.

Tabel 11. Penetapan kadar tablet pada tiap formula

Formula	Replikasi	Nilai		Statistik	
		Absorbansi	Kadar		
1	1	0,010	102,58%	Mean	97,02%
	2	0,009	94,24%	SD	0,04815
	3	0,009	94,24%	% KV	0,04963
2	1	0,010	102,58%	Mean	102,58%
	2	0,009	94,24%	SD	0,08340
	3	0,011	110,92%	% KV	0,08130

Berdasarkan hasil yang diperoleh rata-rata uji penetapan kadar zat aktif tablet vaginal dari formula 1 sebesar  $97,02 \pm 0,048$  % dan formula 2 sebesar  $102,58 \pm 0,083$  %, sehingga dapat disimpulkan bahwa uji penetapan kadar zat aktif dari formula 1 dan 2 memenuhi persyaratan interpretasi hasil uji penetapan zat aktif tablet yang baik karena tidak kurang dari 90 % dan tidak lebih dari 110 %. Uji statistik Wilcoxon menunjukkan penetapan kadar tablet tidak berbeda secara signifikan antara formula 1 dan formula 2 dengan nilai  $p = 0,346$  ( $p > 0,05$ ).

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini dilakukan pembuatan tablet vaginal metronidazole dengan penambahan eksipien glidan talk dan colloidal silicon dioxide dengan menggunakan diluen starch 1500. Talk dan colloidal silicon dioxide digunakan untuk memperbaiki sifat alir dari diluen starch 1500. Meskipun sifat alirnya buruk diluen starch 1500 memiliki kompresibilitas yang baik, apabila sifat alir kurang bagus maka bahan tidak dapat menempati *die* mesin pencetak dengan baik sehingga berpengaruh pada proses pembuatan tablet. Jika proses pembuatan tablet tidak bagus maka berpengaruh langsung terhadap keseragaman bobot dari tablet dan keseragaman kandungan dari zat aktif pada tablet, apabila kandungan zat aktif pada

tablet tidak seragam maka obat tidak dapat mencapai efek terapi yang diharapkan.<sup>3</sup>

Berdasarkan penelitian, setelah dilakukan pencampuran bahan dilakukan uji In Procces Control (IPC) untuk melihat apakah serbuk yang dihasilkan sudah sesuai seperti kriteria yang diinginkan meliputi kecepatan alir dan homogenitas massa serbuk. Uji kecepatan alir dilakukan untuk mengetahui kecepatan alir dari massa serbuk tablet vaginal metronidazole. Hal ini dikarenakan kecepatan alir mempengaruhi pencetakan tablet pada saat pengisian ruang cetak, apabila sifat alir kurang bagus maka bahan tidak dapat menempati *die* mesin pencetak dengan baik.<sup>10</sup> Setelah dilakukan uji kecepatan alir, masing-masing formula memiliki sifat alir yang baik sesuai dengan persyaratan (Tabel 1). Hasil tersebut menunjukkan bahwa kedua formula memiliki waktu alir yang baik yakni dapat mengalirkan 100 g massa serbuk dalam waktu kurang dari 10 detik.<sup>10</sup> Dari penelitian dapat disimpulkan bahwa formula 2 lebih bagus dari pada 1 karena dilihat dari kecepatan alir yang dimiliki oleh formula 2 lebih besar dibandingkan formula 1. Perbedaan kecepatan alir dari kedua formula disebabkan oleh daya kohesi dan adhesi dari masing-masing formula.

Uji IPC selanjutnya adalah uji homogenitas massa serbuk. Uji homogenitas massa serbuk dilakukan untuk mengetahui bahwa pada proses pencampuran semua

bahan telah tercampur secara merata dalam massa serbuk, metode yang digunakan adalah penetapan kadar zat aktif pada massa serbuk dengan menggunakan buffer sitrat pH 4,8.<sup>9</sup> Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa masing-masing formula bersifat homogen di bagian atas, tengah dan bawah sesuai dengan persyaratan yang telah ditentukan dengan kadar zat aktif dalam rentang 90-110 % (Tabel 2).<sup>6</sup>

Uji keseragaman bobot dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui apakah tablet vaginal metronidazole memiliki bobot yang seragam. Hasil dari uji menunjukkan bahwa masing-masing formula telah memenuhi persyaratan bobot yang ditentukan (bobot tablet tidak kurang atau lebih dari 5% dari bobot awal yang ditentukan) yakni antara 0,475–0,525 g (Tabel 3).<sup>6</sup> Namun, formula 2 lebih bagus dari pada formula 1 karena standar deviasinya lebih kecil yang artinya bobot per tablet formula 2 lebih seragam. Hal ini disebabkan oleh sifat alir dari formula 2 lebih bagus sehingga mampu menempati *die* pada alat pencetak tablet secara penuh dan bobot per tabletnya lebih seragam.<sup>3</sup>

Uji keseragaman ukuran dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui apakah tablet vaginal metronidazole memiliki ukuran yang seragam. Berdasarkan hasil uji keseragaman ukuran yang telah dilakukan diketahui bahwa masing-masing formula telah memenuhi persyaratan yakni tidak lebih dari 3 kali ukuran tablet yang ditentukan dan tidak kurang dari 1 1/3 tebal tablet (Tabel 4).<sup>6</sup> Dari data di atas diketahui bahwa formula 2 lebih bagus dari pada formula 1 karena hasil rerata diameter formula 2 yang sedikit menyimpang dari diameter yang disyaratkan yaitu 11 mm dan standar deviasi formula 2 lebih kecil yang artinya ukuran per tablet dari formula 2 lebih seragam.

Uji kekerasan tablet vagina ketoconazole dilakukan untuk mengetahui

kekuatan tablet secara keseluruhan agar tablet tidak mudah pecah. Berdasarkan hasil uji kekerasan yang dilakukan, didapatkan bahwa masing-masing formula memenuhi persyaratan uji kekerasan tablet (4 -10 kg) (Tabel 5).<sup>11</sup> Meskipun kedua formula sama-sama memenuhi persyaratan uji kekerasan, formula 2 lebih bagus dari pada 1 karena dilihat dari rerata kekerasan formula 2 lebih besar daripada formula 1. Hal ini disebabkan oleh sifat alir dari formula 2 yang lebih bagus sehingga mampu menempati *die* pada alat pencetak tablet secara penuh, sehingga pada saat serbuk di kempa kompresibilitas dari tablet menjadi bagus.

Uji kerapuhan tablet vaginal metronidazole dilakukan untuk mengetahui kerapuhan tablet secara keseluruhan. Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa masing-masing formula memenuhi persyaratan kerapuhan yakni tidak lebih besar dari 1 % (Tabel 6). Namun, formula 2 lebih bagus dari pada 1 karena formula 2 memiliki hasil rerata yang lebih kecil daripada formula 1 sehingga tingkat kerapuhan dari formula 2 lebih kecil. Hal ini disebabkan karena sifat alir dari formula 2 lebih bagus sehingga mampu menempati *die* pada alat pencetak tablet secara penuh sehingga kompresibilitas tablet bagus dan tablet tidak rapuh.

Uji waktu hancur dilakukan untuk mengetahui waktu hancur dari tablet vaginal metronidazole, waktu hancur dari tablet vagina harus cepat agar zat aktif segera dilepaskan sehingga meningkatkan efektivitas dari tablet vaginal metronidazole. Waktu hancur dipengaruhi oleh bahan penghancur/disintegrasi. Tablet yang memiliki waktu hancur yang sesuai dengan persyaratan yang telah ditetapkan dapat memberikan efek terapi yang cepat. Waktu yang diperbolehkan untuk menghancurkan tablet tidak bersalut salut enterik adalah tidak lebih dari 15 menit untuk tablet oral.<sup>7</sup> Berdasarkan uji yang telah dilakukan

didapatkan hasil bahwa masing-masing formula memenuhi persyaratan waktu hancur tablet vaginal yakni tidak lebih dari 15 menit (Tabel 7). Hasil data waktu hancur tablet yang diperoleh pada penelitian kali ini menunjukkan hasil yang konstan sehingga tidak dapat diolah secara statistik.

Uji kemampuan mukoadhesive dilakukan untuk mengetahui daya adhesive dari sediaan tablet sehingga mampu mengukur seberapa kuat tablet bisa terikat dalam mukosa vagina dengan menggunakan alat *tensile strenght*. Media yang digunakan adalah mukosa usus kelinci yang direndam pada larutan NaCl 0,9 % agar mukosa usus tetap dalam kondisi bagus. Pada pengujian ini terlihat daya adhesive tablet vaginal dengan adanya penambahan gaya beban yang dapat melepas ikatan antara tablet dengan usus. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa gaya adhesi formula 2 lebih bagus dari pada formula 1 karena formula 2 memiliki hasil rerata uji mukoadhesive yang lebih besar daripada formula 1 (Tabel 8). Hal ini dikarenakan formula 1 mengandung talk yang bersifat hidrofob sehingga menghambat penetrasi air ke dalam tablet yang menyebabkan porositas tablet berkurang dan kerja daya mukoadhesive sedikit terhambat.<sup>12</sup>

Uji swelling dilakukan untuk mengetahui seberapa banyak tablet bisa mengembang dari sediaan. Berdasarkan uji yang telah dilakukan didapatkan hasil bahwa indeks swelling pada masing-masing formula akan meningkat per satuan waktu, kemudian akan berhenti mengembang pada waktu tertentu karena pengembangan sudah pada tahap maksimal (Tabel 9). Indeks swelling mengembang maksimal pada waktu 120 menit dan pada waktu selanjutnya mengalami penurunan pengembangan (Gambar 1). Hal ini disebabkan karena larutan buffer sitrat pH 4,8 telah habis mengering sehingga tablet tidak dapat mengembang lagi. Pada uji ini digunakan

suhu 37 °C karena suhu tersebut mewakili suhu vagina dan tubuh pada umumnya.<sup>9</sup>

Uji disolusi tablet vaginal metronidazole dilakukan untuk mengetahui seberapa banyak kadar obat yang terlepas dari sediaan (Tabel 10). Pada uji disolusi digunakan buffer sitrat pH 4,8 yang mendekati pH vagina yakni pH 4-5. Belum ditemukan interpretasi hasil uji disolusi yang sesuai untuk sediaan tablet vaginal.

Uji penetapan kadar zat aktif dilakukan untuk mengetahui kadar zat aktif metronidazole dalam tablet vaginal apakah telah sesuai dengan dosis yang diinginkan. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan kadar zat aktif dari masing-masing formula telah sesuai dengan persyaratan yang telah ditentukan dalam rentang 90-110 % (Tabel 11).<sup>6</sup>

## KESIMPULAN

Tablet vaginal metronidazole yang menggunakan kombinasi glidan talc dan colloidal silicon dioxide (formula 1) dengan tablet vaginal metronidazole yang menggunakan glidan colloidal silicon dioxide (formula 2) menghasilkan karakteristik fisik dan daya adhesi tablet yang sesuai dengan spesifikasi tablet. Meskipun demikian, penelitian ini menunjukkan bahwa formula 2 memiliki karakteristik fisik dan daya adhesi tablet yang lebih baik dibandingkan formula 1 dengan rata-rata dari setiap hasil uji memiliki perbedaan yang signifikan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Siregar JP. *Dasar –Ddasar Praktis Teknologi Farmasi Sediaan Tablet*. Jakarta: Penerbit Buku kedokteran EGC. 2010.
2. Pandey KH. *Formulation and In-vitro Evaluation of Antibiotic Effervescent Bioadhesive Vaginal Tablet*. Karnakata: Department Of Pharmaceutics, The Oxford College of Pharmacy. 2012.

3. Gohel and jogani. A review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Pharmaceut Sci India*. 2005.
4. Rowe *etal*. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5<sup>th</sup> Edition. London: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. 2006.
5. Giola A. *Intrinsic Flowability: A New Technology for Powder-Flowability Classification in Flodex Technical Bulletin*. Pharmaceutical Technology Hanson Research. 1980.
6. [Depkes RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Indonesia*. Edisi ke-4. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. 1995.
7. [Depkes RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. 1979.
8. Geeta PM and Patel AP. A Novel Effervescent Bioadhesive Vaginal Tablet of Ketoconazole : Formulation and In-vitro Evaluation. *International Journal of Pharm Tech Research*. 2010; 2(1):656-667.
9. El-Kamel AH *et al*. Biodhesive Controlled Release Metronidazole Vaginal Tablets. *Acta Pharm*. 2002; 52:171-179.
10. Lachman L. *The Theory & Practice of Industrial Pharmacy*. English: Lea & Febiger. 1986.
11. Parrot EL and Sasaki W. *Experimental Pharmaceutical Technology*. 4<sup>th</sup> Edition. Mineapolis: Burges Publishing Company. 1971.
12. Saifullah NT. Penggunaan Ammilum Sagu *Preglatinized* sebagai Bahan Penghancur Tablet dengan Bahan Pengisi yang Tidak Larut dalam Air. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM. 2003.