

Vol. 8 No. 2 September 2008

ISSN 1411 - 8734

ARTOCARPUS

Media Pharmaceutica Indonesiana



ARTOCARPUS	Vol. 8	No. 2	Halaman 55 - 109	Surabaya September 2008	ISSN 1411-8734
------------	--------	-------	---------------------	----------------------------	-------------------

ARTOCARPUS

Media Pharmaceutica Indonesiana

Terbit setiap 6 bulan (Maret dan September)

Terakreditasi B, SK Dirjen Dikti, Depdiknas RI, No. 56/DIKTI/Kep/2005

PENYUNTING AHLI :

- Prof. Nanizar Zaman Joenoes, Pharm.D. (Surabaya)
Prof. Dr. Sutaryadi, Apt. (Surabaya)
Prof. Dr. Oei Ban Liang (Bandung)
Prof. Dr. dr. Hari Kusumandioko Lasmono, BA., MS. (Surabaya)
Prof. Dr. Ami Soewandi, JS, Apt. (Surabaya)
Prof. Dr. A. Aziz Hubeis, Apt. (Surabaya)
Prof. Suwaldi Martodihardjo, Ph.D., MSc., Apt. (Yogyakarta)
Prof. Dr. Lukman Hakim, MSc., Apt. (Yogyakarta)
Prof. Dr. Ibnu Gholib Gandjar, DEA., Apt. (Yogyakarta)
Prof. dr. Sofia Mubarika, M.Med.Sc., Ph.D (Yogyakarta)
Dr. Wahono Sumaryono, APU, Apt. (Jakarta)
Dr. L. Broto S. Kardono, APU, Apt. (Serpong)
Prof. Dr. Sudibyo Martono, MS., Apt. (Yogyakarta)
Prof. Dra. Indrajati Kohar, Ph.D. (Surabaya)

PENYUNTING PELAKSANA :

Ketua :

Drs. Tri Windono, MS.

Sekretaris :

Drs. R. Soediatmoko Soediman, MSi.

Anggota :

- Drs. Ryanto Budiono, MSi.
Dra. Ririn Sumiyani, MS.
Dra. Lucia Endang Wuryaningsih, MSi.
Dra. Endang Wahyuningsih, MS.
Dra. Elisawati Wonohadi, MSi.

Administrasi & Sirkulasi :

Asih Darni
Sri Andriyani

Penerbit :

Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

Alamat Redaksi / Penerbit :

Fakultas Farmasi Universitas Surabaya
Jalan Raya Kalirungkut Surabaya
Telepon (031) 2981110, 2981112, 2981118, 8439277, Pesawat 1110, 1112, 1118
Faksimile (031) 8439655, 2981111
E-mail : tika01@rad.net.id, artocarpus@ubaya.ac.id



ARTOCARPUS

Media Pharmaceutica Indonesiana

Volume 8 Nomor 2 September 2008

EDITORIAL	ii
CHLOROFORM FRACTION OF ARECA (ARECA CATECHU L.) INDUCES APOPTOSIS AND DECREASES BCL-2 EXPRESSION ON MCF-7 CELLS	55 – 59
<i>Edy Meiyanto, Sri Handayani, Ratna Asmah Susidarti, Riris I Jenie</i>	
AKTIVITAS ANTIINFLAMASI KUERSETIN-3-MONOASETAT, HASIL ASETILASI SELEKTIF KUERSETIN	60 – 67
<i>Rina Herowati, Rahmana Emran Kartasasmita, I Ketut Adnyana, Nuraini Harmastuti, Tutus Gusdinar Kartawinata</i>	
SINTESIS DAN BIOAKTIVITAS 2-TIOFENAKARBONIL-HIDRAZON-3-(N-METIL)-5-BROMOISATIN	68 – 73
<i>Arif Fadlan, Mardi Santoso, Ratna Ediat</i>	
MODIFIKASI ZEOLIT ALAM DAN PEMANFAATANNYA UNTUK MENURUNKAN KADAR PENCEMARAN TEMBAGA DARI LIMBAH AIR BUANGAN	74 – 84
<i>Tjie Kok</i>	
ISOLASI GLIKOSIDA FLAVON DARI FRAKSI ETIL ASETAT <i>Plantago major</i> L.	85 – 90
<i>Kartini</i>	
DAYA MUKOADHESI DAN PELEPASAN OBAT <i>IN VITRO</i> TABLET VAGINAL MUKOADHESIF METRONIDAZOL MENGGUNAKAN POLIMER CARBOPOL® 940	91 – 98
<i>Agnes Nuniek Winantari, Esti Hendradi, Bambang Widjaja</i>	
LAJU DISOLUSI SUPPOSITORIA ASETOSAL DALAM BASIS PEG 400 DAN PEG 4000 DENGAN PENAMBAHAN CROSPROVIDONE 2% DAN 5%	99 – 105
<i>Alasen Sembiring Milala</i>	
PENENTUAN JUMLAH TANIN TOTAL PADA DAUN JATI BELANDA (<i>Guazuma ulmifolia</i> Lamk) DAN DAUN SAMBANG DARAH (<i>Excoecaria bicolor</i> Hassk.) SECARA KOLORIMETRI DENGAN PEREAKSI BIRU PRUSIA	106 – 109
<i>Yesi Desmiaty, Hestiary Ratih, Mira Andam Dewi, Rini Agustin</i>	

Editorial

Pada *Artocarpus* volume 8 Nomor 2, September 2008 ini disajikan delapan artikel hasil penelitian, meliputi:

- **Chloroform fraction of Areca (*Areca catechu* L.) induces apoptosis and decreases Bcl-2 expression on MCF-7 cells**
Artikel ini ditulis sejawat Edy Meiyanto dan kawan-kawan dari *Cancer Chemoprevention Research Center*, Fakultas Farmasi Universitas Gajahmada, dan merupakan penelitian yang didukung biaya dari Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi (DIKTI) melalui program Hibah bersaing XV.
- **Aktivitas antiinflamasi Kuersetin-3-monoasetat, hasil asetilasi selektif Kuersetin**
Artikel ini ditulis oleh sejawat Rina Herowati dari Fakultas Farmasi Universitas Setia-budi, Surakarta, dan beberapa sejawat dari Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung. Biaya penelitian didukung dana dari Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi melalui dana Hibah Pekerti tahun 2007-2008.
- **Sintesis dan bioaktivitas 2-tiofenakarbonil-hidrazon-3-(N-metil)-5-bromoisatin**
Artikel ini ditulis oleh sejawat Arif Fadlan dan kawan-kawan dari Jurusan Kimia, FMIPA, Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Surabaya. Hasil penelitian yang ditulis merupakan sebagian penelitian dari studi yang dibiayai oleh Biro Kerjasama Luar Negeri Departemen Pendidikan Nasional.
- **Modifikasi Zeolit alam dan pemanfaatannya untuk menurunkan kadar pencemaran tembaga dari limbah air buangan**
Artikel ini ditulis oleh Sejawat Tjie Kok dari Departemen MIPA Universitas Surabaya. Biaya penelitian mendapatkan bantuan dari Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi.
- **Isolasi glikosida Flavon dari fraksi etil asetat *Plantago major* L.**
Artikel ini ditulis oleh Sejawat Kartini dari Fakultas Farmasi Universitas Surabaya yang merupakan sebagian dari penelitian studi lanjut (S2).
- **Daya mukoadhesi dan pelepasan obat *in vitro* tablet vaginal mukoadhesif Metronidazol menggunakan polimer Carbopol® 940**
Artikel ini ditulis oleh Sejawat Agnes Nunik Winantari dari Fakultas Farmasi Universitas Surabaya dan beberapa sejawat dari Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya. Penelitian ini merupakan sebagian dari penelitian studi lanjut (S2).
- **Laju disolusi suppositoria asetosal dalam basis PEG 400 dan PEG 4000 dengan penambahan Crospovidone 2% dan 5%**
Artikel ini ditulis oleh Sejawat Alasen Sembiring Milala dari Fakultas Farmasi Universitas Surabaya. Biaya penelitian mendapatkan bantuan dana dari Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi melalui program penelitian dosen muda.
- **Penentuan jumlah tanin total pada daun jati belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk.) dan daun sambang darah (*Excoecaria bicolor* Hassk.) secara kolorimetri dengan pereaksi biru Prusia**
Artikel ini ditulis oleh Sejawat Yesy Desmiati dan kawan-kawan dari Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Jenderal Ahmad Yani, Cimahi-Bandung.

Akhirnya penyunting mengucapkan banyak terimakasih atas sumbangan artikel yang diberikan, semoga *Artocarpus* dapat menjadi salah satu media tujuan dari para peneliti dalam menginformasikan hasil-hasil penelitiannya. Selamat membaca dan semoga bermanfaat.

Salam penyunting.

DAYA MUKOADHESI DAN PELEPASAN OBAT *IN VITRO* TABLET VAGINAL MUKOADHESIF METRONIDAZOL MENGUNAKAN POLIMER CARBOPOL® 940

Agnes Nuniek Winantari^{*,#)}, Esti Hendradi^{**}, Bambang Widjaja^{**}

* Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Jl. Raya Kalirungkut, Surabaya 60293

** Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Jl. Dharmawangsa Dalam, Surabaya 60286.

#) Korespondensi : Agnes Nuniek Winantari. Email: agnes_nuniek@ubaya.ac.id

Abstracts

Mucoadhesive sustained release metronidazole vaginal tablets containing Carbopol® 940 had been studied. Tablets were prepared weighing 200 mg. The drug-polymer ratio was 1: 4. Granules were prepared by dry granulation method. Slugs were passed through ASTM 20 mesh and evaluated for moisture content, particle size distribution, compressibility, flow ability and drug content. The tablets were compressed using a hydraulic press at 1 ton compression force for 3 second. *In vitro* studies for drug release and mucoadhesion property. Results of the release study for 12 jam showed $97,83 \pm 0,46 \%$ (batch 1) and $95,63 \pm 0,64 \%$ (batch 2). Results of mucohesion properties exhibited $33,20 \pm 6,03$ g (batch 1) and $34,80 \pm 9,60$ g (batch 2).

Keywords : mucoadhesive, metronidazole, Carbopol® 940, vaginal tablets, drug release

Pendahuluan

Sistem penghantaran obat mukoadhesi, dewasa ini banyak dikembangkan untuk merancang sistem penghantaran obat menuju organ spesifik seperti rongga bukal, nasal dan vaginal. Sistem tersebut dirancang untuk mengendalikan pelepasan dan absorpsi obat yang terlokalisasi pada sisi spesifik serta memperpanjang waktu tinggal obat pada sisi pemberian (1). Proses absorpsi tidak dikehendaki untuk pemberian obat secara lokal di dalam vaginal (2). Kerja lokal obat - obat yang diberikan melalui vaginal biasanya sangat rendah tetapi hal tersebut dapat diatasi dengan menggunakan prinsip bioadhesi (3).

Secara umum, bioadhesi merupakan istilah yang digunakan untuk menggambarkan semua interaksi adhesif dengan substansi biologik, dan mukoadhesi digunakan hanya untuk mendeskripsikan ikatan yang melibatkan mukus atau permukaan mukosa (4). Bentuk sediaan mukoadhesif berpotensi untuk melokalisasi obat pada daerah tertentu sehingga memperbaiki dan meningkatkan bioavailabilitas obat tersebut, selain itu bentuk sediaan tersebut memunculkan interaksi yang kuat antara polimer dan lapisan mukus jaringan untuk membantu meningkatkan waktu kontak (4,5).

Polimer digunakan sebagai komponen pada formulasi mukoadhesif (6). Polimer dengan berat molekul yang tinggi dan gugus polar (seperti -COOH dan -OH) dalam kon-

sentrisi yang tinggi cenderung memberikan ikatan mukoadhesif yang kuat (4). Poli asam akrilat merupakan polimer hidrogel sintetik yang potensial dalam sistem penghantaran obat vaginal (7). Carbopol® merupakan polimer asam akrilat yang mengalami kopolimerisasi dengan alil sukrosa atau alil pentaeritritol (3). Carbopol® 940 yang memiliki viskositas tertinggi menunjukkan kerja total adhesi maksimal (8).

Dewasa ini metronidazol telah digunakan sebagai model obat dalam studi *in vitro* tablet mukoadhesif pelepasan terkendali (9). Metronidazol merupakan obat yang telah digunakan secara luas dan berhasil selama lebih dari 37 tahun dalam pengobatan melawan protozoa dan infeksi bakteri anaerobik (10). Beberapa formulasi dapat dirancang untuk tujuan penghantaran obat mukoadhesif termasuk bentuk sediaan padat, semi padat dan cair (6).

Formulasi padat seperti tablet mampu membentuk interaksi yang kuat dengan permukaan mukosa melalui penarikan air dari permukaan mukosa (6). Metode pembuatan tablet secara granulasi kering tidak memerlukan larutan pengikat dan proses pengeringan tetapi mampu memberikan pengikatan antara partikel melalui pemadatan mekanik sehingga meningkatkan daya alir dan kompresibilitas massa cetak (11,12).

Salah satu metode untuk mengevaluasi sediaan mukoadhesif antara lain adalah de-

ngan mengukur kekuatan mukoadhesif. Kekuatan mukoadhesif dapat diestimasi berdasarkan pada prinsip pengukuran *tensile strength* atau *shear stress* yang diperlukan untuk memisahkan formula dari mukosa vagina (2). Metode *tensile strength* digunakan untuk mengukur gaya yang diperlukan untuk memutuskan ikatan adhesif antara membran model dan polimer yang diuji. Peralatan yang digunakan pada metode tersebut merupakan modifikasi timbangan atau alat uji *tensile* (3).

Berdasarkan latar belakang tersebut maka dilakukan penelitian daya mukoadhesi dan pelepasan obat *in vitro* dari tablet metronidazol yang mengandung polimer Carbopol® 940. Penelitian ini bertujuan untuk meneliti daya mukoadhesi dan pelepasan obat *in vitro* dari tablet vaginal mukoadhesif metronidazol yang mengandung polimer Carbopol® 940.

Metode penelitian

Bahan

Bahan yang digunakan meliputi : Metronidazol (Wuhan Grand Pharmaceutical Group Co., Ltd.), Carbopol® 940 (Noveon Asia Pacific Ltd., Hongkong), Vivapur® PH 101 (J. Rettenmaier & Sohne Co.), Cab-O-Sil® (Cabot Corporation), Magnesium stearat (Faci Asia Pacific PTE Ltd.), asam sitrat dan natrium hidroksida (Merck).

Hewan uji adalah kelinci putih galur New Zealand dengan bobot 1,5 - 2 kg.

Alat

Alat-alat yang digunakan adalah : Spektrofotometer FT IR-4200 type A Jasco, Spektrofotometer UV-Vis Hitachi U-2001, timbangan analitik Sartorius BP 190s, timbangan AND Ek-12kg, *Hydraulic press*, alat uji kekerasan Erweka TBH 220, alat uji friabilitas Erweka D-63150, pengayak Retsch, alat uji disolusi Hanson Research SR-2 dengan pengaduk tipe 2, pH meter Schott CG 840, alat uji mukoadhesif, oven MMM Med-center Venticell, alat ukur *moisture content* Ohaus MB 45 dan alat-alat gelas.

Metode kerja

Pembuatan granul secara granulasi kering

Tablet vaginal mukoadhesif metronidazol dirancang dengan berat tiap tablet 200 mg, dan diameter tablet 9 mm. Tablet diformulasi dengan perbandingan obat : polimer = 1 : 4. Granul dibuat menggunakan metode granulasi kering dengan cara seluruh serbuk diayak dan fraksi dengan rentang ukuran partikel 150-300 µm. Metronidazol, Vivapur®

PH 101 dan Carbopol® 940 dicampur, kemudian campuran massa tersebut dislug dengan menggunakan mesin pencetak tablet (*single punch*) diameter 9 mm. Massa *slug* yang terbentuk dilewatkan pengayak mesh 20.

Uji karakteristik granul

Kandungan lembab (% MC)

Granul sebanyak 1-2 g ditimbang dan dimasukkan ke dalam alat uji serta dipanaskan pada suhu 100°C selama 10 menit sampai bobot tetap.

Distribusi ukuran partikel

Granul sebanyak 100 g diayak menggunakan pengayak bertingkat berurutan dari mesh yang paling atas adalah mesh 20, 30, 50, 60, 80, 100. Kemudian granul yang tertinggal pada masing-masing pengayak ditimbang.

Kompresibilitas

Kompresibilitas merupakan persentase perbandingan antara selisih bobot jenis nyata dan bobot jenis mampat dengan bobot jenis mampat.

Sifat alir

Penentuan sifat alir granul dilakukan dengan menggunakan parameter kecepatan alir dan sudut istirahat.

Penentuan kadar metronidazol dalam granul

Sejumlah granul yang ekuivalen dengan 100 mg metronidazol ditempatkan pada labu ukur 100 mL. Granul dilarutkan dalam asam asetat 10% menggunakan pengaduk magnetik semalam. Setelah difiltrasi, absorbansi larutan diukur secara spektrofotometri pada 287 nm dengan asam asetat 10% sebagai blanko. Kadar hasil penetapan dibandingkan dengan kadar secara teoritis (13).

Pembuatan tablet vaginal mukoadhesif metronidazol

Granul dicampur magnesium stearat dan Cab-O-Sil® selama 5 menit dan dicetak menggunakan *punch* berdiameter 9 mm dan tekanan pencetakan 1 ton selama 3 detik.

Uji karakteristik fisik tablet

Kekerasan

Uji dilakukan dengan alat uji kekerasan Erweka TBH 220.

Friabilitas

Sebanyak 30 tablet dipersiapkan untuk pengujian terhadap guncangan dan jatuhan serta 30 tablet untuk pengujian terhadap abrasi. Alat uji dioperasikan pada 25 rpm selama 4 menit.

Pengembangan

Uji pengembangan dilakukan dengan menentukan berat tablet metronidazol terle-

bih dahulu dan dinyatakan sebagai W_1 . Kemudian masing-masing tablet ditempatkan terpisah dalam *beaker glass* 50 mL yang mengandung 10 mL dapar sitrat pH 4,8. *Beaker glass* disimpan pada suhu $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ dan $37 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Tablet diambil pada interval waktu yang berbeda (15, 30, 60, 120 dan 240 menit), disaring menggunakan kertas saring dan ditimbang kembali. Hasil penimbangan terakhir dinyatakan sebagai W_2 (13).

Indeks pengembangan dihitung sebagai berikut :

$$\text{Indeks pengembangan} = \frac{(W_2 - W_1)}{W_1}$$

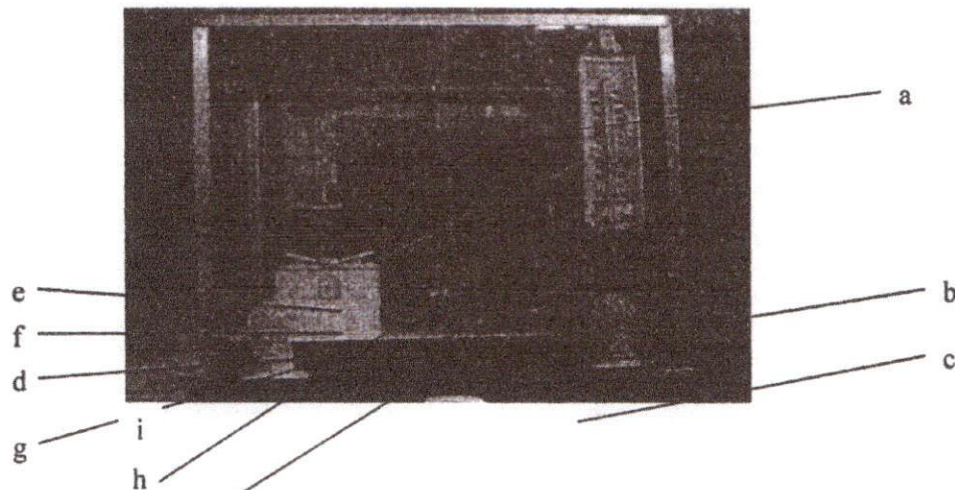
Uji in vitro

Uji pelepasan

Uji pelepasan obat dilakukan menggunakan pengaduk alat disolusi tipe 2. Media disolusi yang digunakan adalah 650 mL dapar sitrat pH 4,8 yang dijaga pada $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dan diaduk pada 25 rpm. Sampel (5 ml) diambil pada interval waktu tertentu dan ditentukan kadarnya secara spektrofotometri pada $\lambda = 319 \text{ nm}$. Pada setiap pengambilan sampel dilakukan penggantian dengan media disolusi segar bervolume sama. Uji pelepasan dilakukan selama 12 jam dengan rentang pengambilan sampel pada menit ke-30, 60, 90 dan 120. Kemudian dilanjutkan pada jam ke-3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, dan 12. Selanjutnya dilakukan perhitungan koreksi disolusi menurut Wurster dan Taylor (10,14).

Daya mukoadhesi

Pengujian daya mukoadhesi dilakukan dengan mengaplikasikan metode timbangan yang dimodifikasi. Usus kelinci dipotong dan ditempatkan dalam larutan garam salin normal setelah dibersihkan dari seluruh sisa makanan. Usus dipotong dengan panjang 5 cm dan dijepitkan pada penyangga bawah; tablet ditahan pada penyangga atas. Pada *pan* kanan ditempatkan anak timbangan untuk mengukur besar beban yang dibutuhkan supaya tablet lepas dari mukosa. Sejumlah volume (0,1 mL) dapar sitrat pH 4,8 secara perlahan ditambahkan dengan menggunakan *syringe* plastik diatas membran mukosa. Penyangga tablet secara perlahan diturunkan sampai tablet menyentuh mukosa dan membiarkannya kontak selama 15 menit, diikuti dengan penaraan pada timbangan sehingga kedua sisi berada pada posisi setimbang. Anak timbangan ditambahkan dimulai dari berat 500 mg, 1 g, 2 g, 5 g, 10 g dan 20 g secara perlahan pada *pan* kanan. Waktu yang diperlukan untuk rentang penambahan anak timbangan berkisar 1-2 menit. Penambahan dihentikan bila kedua penyangga terpisah (tablet terpisah dari mukosa usus). Gaya yang diperlukan untuk memutuskan ikatan adhesif dihitung dan dianggap sebagai kekuatan mukoadhesif. Ekuivalensi gaya adhesi dihitung dalam gram. Alat uji yang digunakan untuk pengukuran mukoadhesi dapat dilihat pada Gambar 1 (1).



Keterangan : a = timbangan, b = tiang *pan* kanan, c = *pan* kanan
 d = tablet uji, e = kawat, f = penyangga atas,
 g = usus kelinci, h = penyangga bawah dilengkapi penjepit,
 i = penahan penyangga bawah

Gambar 1. Alat uji mukoadhesi modifikasi alat Vermani dan Garg , 2000)

Analisis data

Untuk mengetahui adanya perbedaan karakteristik mukoadhesif dan pelepasan metronidazol dari tiap-tiap formula antar bets dilakukan uji statistik t bebas.

Hasil dan pembahasan

Hasil pengujian terhadap kandungan lembab seperti pada Tabel I, relatif tinggi bila dibandingkan dengan kondisi granul pada umumnya yang mengandung lembab 2-4% (12). Hal ini disebabkan oleh Carbopol® 940 yang bersifat higroskopis (15). Kompresibili-

tas menunjukkan bahwa kedua bets memenuhi persyaratan yaitu 5-25% (11). Sifat alir granul menunjukkan hasil yang memenuhi persyaratan yaitu kecepatan alir dari 100 g granul tidak lebih dari 10 detik dan sudut diam granul 25-45° (11,16). Distribusi ukuran partikel yang dihasilkan kedua bets menunjukkan rentang variasi ukuran partikel yang lebar (Tabel II). Hal ini sesuai pustaka bahwa variasi ukuran partikel yang muncul disebabkan karena hampir semua partikel yang terbentuk selama proses produksi terutama pada penggerusan berada dalam bentuk yang tidak teratur (17).

Tabel I. Karakteristik fisik dan kimia granul

Parameter (satuan)	Bets 1	Bets 2
Kandungan lembab (%)	6,14 ± 0,60	5,83 ± 0,29
Kompresibilitas (%)	18,29 ± 1,98	22,55 ± 0,57
Kecepatan alir (g/det)	12,35 ± 0,78	12,70 ± 0,25
Sudut istirahat (°)	30,99 ± 1,08	31,61 ± 0,00
Recovery kandungan metronidazol (%)	103,88 ± 1,44	105,52 ± 1,84

Data merupakan hasil rerata ± SD dari tiga kali penentuan.

Tabel II. Distribusi ukuran granul

Diameter (µm)	Ukuran granul (%)	
	Bets 1	Bets 2
< 150	23,33	20,00
150 – 180	5,00	4,67
180 – 250	10,67	8,33
250 – 300	6,00	4,33
300 – 600	32,33	26,67
600 – 850	21,00	33,67
> 850	1,67	2,33

Hasil penentuan kekerasan tablet menunjukkan bahwa kedua bets memberikan kekerasan diatas 10 kgf yang sesuai dengan pustaka yang menyatakan bahwa tablet lepas lambat memberikan kekerasan minimal 10 kgf (17). Hal itu disebabkan oleh karakteristik pengikatan Carbopol® yang sangat kuat (8). Gugus karboksilat pada Carbopol® mampu membentuk ikatan hidrogen dengan bahan - bahan lain di dalam tablet dengan

adanya lembab dari udara (18).

Friabilitas tablet diuji melalui dua parameter yaitu *rolling and impact durability* dan *abration*. Kedua bets menunjukkan hasil friabilitas di bawah 0,8% (19), berarti bahwa tablet yang dihasilkan telah memenuhi persyaratan. Formulasi tablet yang mengandung Carbopol® mampu menghasilkan tablet dengan friabilitas yang rendah pada suatu rentang gaya kompresi (8).

Tabel III. Hasil pengujian karakteristik fisik tablet

Parameter (satuan)	Bets1	Bets 2
Kekerasan (kg force)	16,32 ± 0,03	16,31 ± 0,02
Rolling & Impact Durability (%)	0,11 ± 0,09	0,11 ± 0,09
Abration (%)	0,11 ± 0,09	0,11 ± 0,09

Data kekerasan tablet merupakan hasil rerata \pm SD dari sepuluh kali penentuan, sedangkan friabilitas merupakan hasil rerata \pm SD dari tiga kali penentuan.

Tahap awal mukoadhesi meliputi kontak intim antara polimer mukoadhesif dan mukosa, baik melalui pembasahan yang optimal dari permukaan mukosa yang bersifat mukoadhesif atau dari pengembangan polimer mukoadhesif (3). Uji pengembangan yang dilakukan pada suhu 25°C bertujuan untuk mengetahui perilaku pengembangan tablet pada suhu produksi, sedangkan pengujian

pada suhu 37°C bertujuan untuk mengamati pengembangan tablet pada suhu di dalam vaginal. Pengujian tersebut sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan El-Kamel *et al.* mengenai tablet vaginal bioadhesif metronidazol (13). Carbopol® 940 yang berbentuk padat memerlukan proses pengembangan pada waktu kontak dengan lembab untuk memberikan fleksibilitas yang cukup bagi komponen rantai polimer (20). Hidrasi Carbopol® 940 adalah penting untuk proses pengembangan yang mengawali mekanisme pengikatan mukoadhesi (21).

Tabel IV. Indeks pengembangan tablet

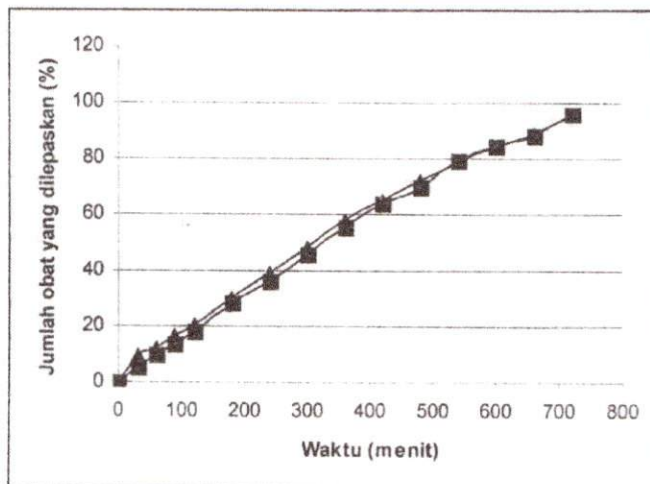
Suhu	Bets	Indeks pengembangan				
		Menit ke-				
		15	30	60	120	240
25°C	1	0,85 \pm 0,00	1,82 \pm 0,01	2,02 \pm 0,01	2,89 \pm 0,01	4,09 \pm 0,02
	2	0,96 \pm 0,00	1,43 \pm 0,01	1,90 \pm 0,00	3,17 \pm 0,01	4,28 \pm 0,03
37°C	1	1,29 \pm 0,00	1,78 \pm 0,00	2,55 \pm 0,01	3,73 \pm 0,01	4,57 \pm 0,01
	2	1,26 \pm 0,00	1,37 \pm 0,01	1,95 \pm 0,00	3,33 \pm 0,01	4,98 \pm 0,01

Data merupakan hasil rerata \pm SD dari tiga kali penentuan.

Tabel V. Hasil uji pelepasan metronidazol

Waktu (menit)	Bets	Jumlah metronidazol yang terlepas (%)
30	1	5,33 \pm 0,38
	2	5,98 \pm 0,04
60	1	9,42 \pm 0,31
	2	9,62 \pm 0,05
90	1	13,85 \pm 0,37
	2	14,47 \pm 0,20
120	1	18,59 \pm 0,41
	2	20,65 \pm 1,36
180	1	28,43 \pm 0,61
	2	30,23 \pm 0,97
240	1	36,70 \pm 0,73
	2	39,48 \pm 0,29
300	1	46,27 \pm 0,40
	2	48,53 \pm 1,80
360	1	56,17 \pm 0,23
	2	57,70 \pm 1,14
420	1	65,19 \pm 0,24
	2	64,86 \pm 0,25
480	1	70,94 \pm 0,29
	2	72,10 \pm 0,58
540	1	80,95 \pm 0,08
	2	78,82 \pm 0,73
600	1	86,30 \pm 0,35
	2	84,57 \pm 0,87
660	1	90,04 \pm 0,28
	2	88,98 \pm 1,06
720	1	97,83 \pm 0,46
	2	95,63 \pm 0,64

Data merupakan hasil rerata \pm SD dari tiga kali penentuan.



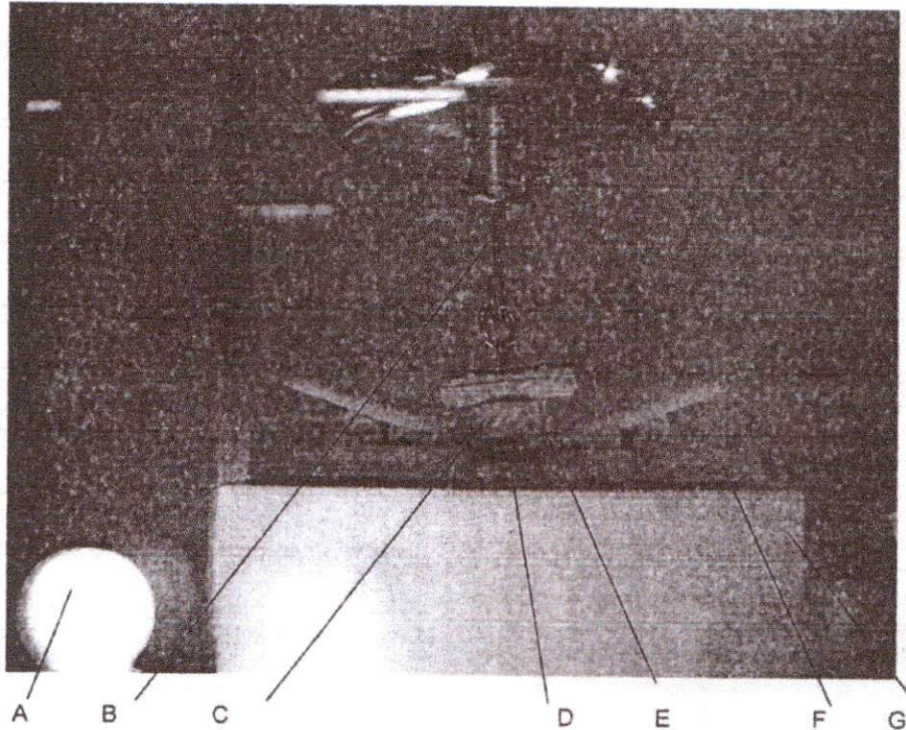
Gambar 2. Profil pelepasan metronidazol (%) vs waktu (menit) dari tablet dalam media dapar sitrat pH 4,8. Tiap data merupakan rerata \pm SD enam kali penentuan. —■ = bets 1; —▲ = bets 2.

Hasil uji pelepasan metronidazol kedua bets dapat dilihat pada Tabel V dan Gambar 2 yang memperlihatkan rerata pelepasan metronidazol pada waktu 12 jam yaitu $97,83 \pm 0,46$ pada bets 1 dan $95,63 \pm 0,64$ pada bets 2. Hasil uji pelepasan obat antara bets 1 dan bets 2 dianalisis menggunakan uji t-bebas pada aras keberartian 0,05 Hasil analisis statistik tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan pelepasan obat diantara kedua bets tersebut yaitu nilai t hitung = 0,953 yang lebih kecil dari t tabel = 2,000.

Gel yang terbentuk pada Carbopol[®] 940 merupakan mikrogel-mikrogel berlainan yang terdiri dari banyak partikel polimer tempat obat didispersikan. Jaringan ikatan silang menjerat metronidazol di dalam daerah hidrogel. Hidrogel tersebut tidak larut air, tidak terdisolusi dan tidak erosi seperti halnya pada polimer linier. Hidrogel tetap utuh dan metronidazol secara kontinyu berdifusi me-

lewati lapisan gel pada kecepatan yang konstan. Ketika hidrogel sepenuhnya terhidrasi, energi tekanan osmotik akan memecah struktur melalui pengelupasan lapisan-lapisan hidrogel tersebut. Konsentrasi metronidazol menjadi tinggi di dalam matriks gel dan aktivitas termodinamikanya meningkat. Lapisan gel di sekitar tablet inti akan bertindak hampir seperti membran pengendali laju, menghasilkan pelepasan metronidazol yang linier (8).

Hasil penentuan daya mukoadhesi pada bets 1 adalah $33,20 \pm 6,03$ dan bets 2 adalah $34,80 \pm 9,60$ yang merupakan rerata \pm SD 10 kali penentuan (Gambar 3). Analisis statistik menggunakan uji t-bebas dilakukan terhadap hasil uji daya mukoadhesi bets 1 dan 2 tablet metronidazol pada aras kebermaknaan $\alpha = 0,05$. Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara bets pertama dan kedua melalui t hitung = 0,723 yang lebih kecil dari t tabel = 2,101.



Keterangan : A = lampu, B = tiang penyangga dari *modified balance*,
C = penjepit tablet, D = tablet, E = usus kelinci,
F = penjepit usus kelinci, G = penyangga/platform bawah

Gambar 3. Uji daya mukoadhesi tablet metronidazol pada usus kelinci

Uji mukoadhesi secara *in vitro* dilakukan terhadap kedua bets menggunakan mukosa usus kelinci dengan metode *tensile strength*. Prinsip metode tersebut adalah mengukur gaya yang diperlukan untuk memutuskan ikatan adhesif antara mukosa dan polimer uji. Instrumen yang digunakan adalah timbangan yang dimodifikasi atau alat uji *tensile*. Sistem tersebut paling sesuai diaplikasikan untuk sediaan yang ditujukan pada vaginal dengan cairan biologik terkendali (1).

Tahapan yang harus dilalui proses mukoadhesi adalah kontak melalui pengembangan, interpenetrasi dan terbentuknya ikatan. Setelah proses hidrasi polimer mukoadhesif, gaya kapiler timbul ketika media yang berasal dari celah antara mukosa dan polimer terserap melalui sistem kering yaitu tablet metronidazol. Ketika ikatan terbentuk, terjadi penurunan laju pengembangan karena *up take* air dari permukaan jaringan hanya memperpanjang waktu adhesi tablet metronidazol dengan mukosa vaginal. Perpindahan air dari lapisan mukus ke dalam

Carbopol® 940 dapat meningkatkan gaya kohesi mukus (21). Carbopol® 940 mampu mengembang sangat cepat sehingga secara cepat pula akan berinteraksi dengan musin dan menjamin adhesi yang baik (8).

Carbopol® 940 hampir seluruhnya tidak terionisasi pada kondisi keasaman vaginal pH 4,8 dan mengandung sejumlah gugus karboksilat pendonasi proton yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan mukus vaginal yang bermuatan negatif diikuti dengan pembentukan belitan fisik. Hal ini menyebabkan terjadinya pembentukan kompleks intermolekular antara glikoprotein dari mukosa vaginal dan molekul Carbopol® 940. Walaupun bagian yang terionisasi dari Carbopol® 940 memiliki gaya mukoadhesif, tetapi ionisasi Carbopol® 940 menghasilkan minimalisasi ikatan hidrogen intermolekular dan membangkitkan bentuk silindris teregang, yang lebih mampu berpenetrasi pada jaringan musin dibandingkan bentuk gulungan/belitan dari Carbopol® 940 yang tidak terionisasi (10).

Simpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa: Daya mukoadhesi *in vitro* tablet metronidazol yang mengandung polimer Carbopol® 940 adalah $33,20 \pm 6,03$ g (bets 1) dan $34,80 \pm 9,60$ g (bets 2). Pelepasan obat dari tablet metronidazol yang mengandung Carbopol® 940 pada waktu 12 jam adalah $97,83 \pm 0,46$ % (bets 1) dan $95,63 \pm 0,64$ % (bets 2).

Daftar pustaka

1. Swarbrick J and Boylan JC. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol 20. New York : Marcell Dekker Inc. 2001: 169-87.
2. Vermani K and Garg S. The Scope and Potential of Vaginal Drug Delivery. Pharm Sci Tech Today 2000; 3(10): 359-64.
3. Ahuja A, Khar RK, Ali J. Mucoadhesive Drug Delivery Systems. Drug Dev Ind Pharm 1997; 23 (5): 489-515.
4. Mathiowitz E, Chickering DE, Lehr CM. Bioadhesive Drug Delivery Systems : Fundamentals, Novel Approaches, and Development. New York : Marcell Dekker Inc, 1999: 1-85.
5. Jimenez-Castellanos MR, Zia H and Rhodes CT. Mucoadhesive Drug Delivery Systems. Drug Dev Ind Pharm 1993; 19 (1&2): 143-94.
6. Batchelor H. Novel Bioadhesive Formulations in Drug Delivery. The Drug Delivery Companies Report Autumn/Winter 2004, Pharma Ventures Ltd 2004: 16-18.
7. Swarbrick J and Boylan JC. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol 16. New York : Marcell Dekker Inc, 1997: 153-85.
8. Noveon Pharmaceutical Polymer. Bioadhesion. Bulletin 16. Cleaveland, 2002.
9. Lund W. The Pharmaceutical Codex. 12th ed. London : The Pharmaceutical Press, 1994: 959-63.
10. El-Kamel AH, Magda SS, Viviane FN and Safaa SA. Bioadhesive Controlled Release Metronidazole Vaginal Tablets. Acta Pharm 2002; 52: 171-9.^{a)}
11. Siregar C. Proses Validasi Manufaktur Sediaan Tablet dalam : Prosiding Seminar Validasi di Industri Farmasi. Bandung : ITB, 1992: 26-43.
12. Lachman L, Lieberman HA and Kanig JL. diterjemahkan oleh Siti Suyatmi. Teori dan Praktek Farmasi Industri. Jakarta : Penerbit UI, 1994: 643-737, 934-7.
13. El-Kamel AH, Magda SS, Viviane FN and Safaa SA. Chitosan and Sodium Alginate-Based Bioadhesive Vaginal Tablets. AAPS PharmSci 2002; 4(4): article 44.^{b)}
14. Wurster DE and Taylor PW. Dissolution Kinetics of Certain Crystalline Forms of Prednisolone. J Pharm Sci 1965; 54 (5): 169.
15. Wade A and Weller PJ. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2nd ed, London: The Pharmaceutical Press, 1994: 71-3, 84-5, 229-32, 280-2, 424-7.
16. Lieberman HA, Lachman L Schwartz JB. Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets. Vol1. New York : Marcel Dekker Inc., 1989: 54-6, 153-73.
17. Parrot EL. Pharmaceutical Technology : Fundamental Pharmaceutics. London : Burgess Publishing Company, 1970: 1-107.
18. Singla AK, Chawla M and Singh A. Potential Application of Carbomer in Oral Mucoadhesive Controlled Drug Delivery System: A Review. Drug Dev Ind Pharm 2000; 26(9): 913-24.
19. USP Convention. United States Pharmacopeia and National Formulary. 27th ed. Rockville : United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2004: 951-2, 1236, 2838, 2840, 2927-8.
20. Duchene D, Touchard F and Peppas NA. Pharmaceutical and Medical Aspects of Bioadhesive Systems for Drug Administration. Drug Dev Ind Pharm 1988; 14(263): 283-318.
21. Majithiya RJ, Amit JR, Manish L., Pradip KG and Murthy RSR. Mucoadhesion Enhancement. Drug DelivTech 2008; 8 (2): 40-5.