

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI
MICROSPONGES GEL DARI METRONIDAZOLE
SEBAGAI SISTEM PENGHANTARAN VAGINAL**

**FORMULATION AND CHARACTERIZATION
MICROSPONGES GEL OF METRONIDAZOLE
AS A VAGINAL DELIVERY SYSTEM**

ARFIAN JUNIOR AMIR

N011 17 1056



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

**FORMULATION AND CHARACTERIZATION MICROSPONGES GEL OF
METRONIDAZOLE AS A VAGINAL DELIVERY SYSTEM**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

ARFIAN JUNIOR AMIR

N011 17 1056

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

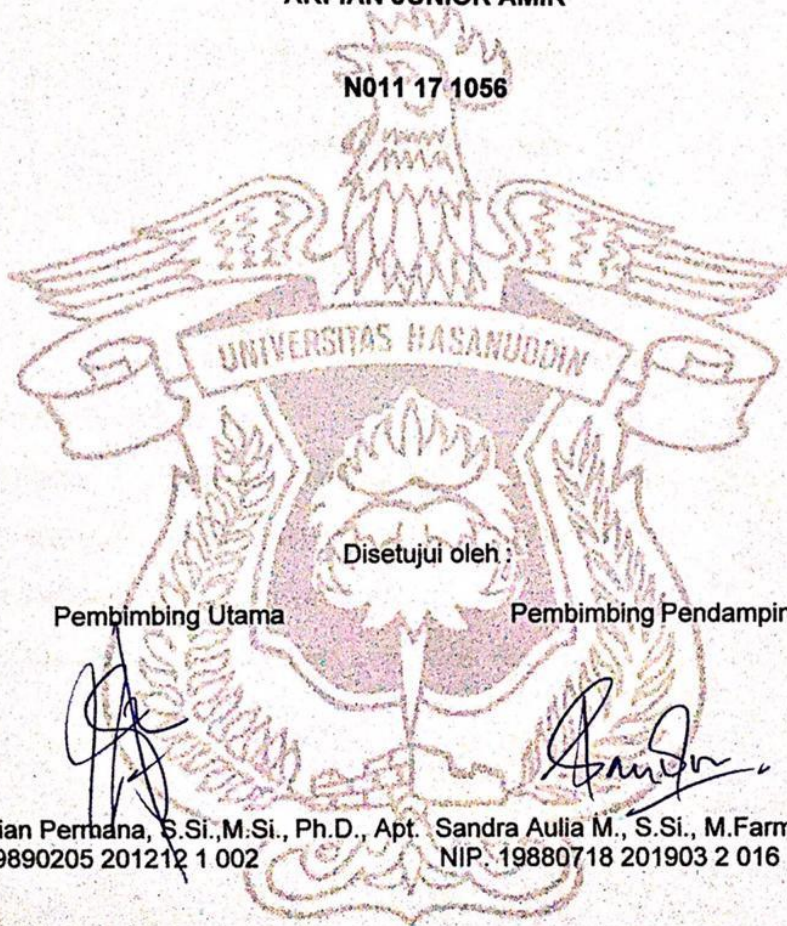
MAKASSAR

2020

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI MICROSPONGES GEL DARI
METRONIDAZOLE SEBAGAI SISTEM PENGHANTARAN VAGINAL**

ARFIAN JUNIOR AMIR

N011 17 1056



Disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Andi Dian Permana', located below the 'Pembimbing Utama' label.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Sandra Aulia M.', located below the 'Pembimbing Pendamping' label.

Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. NIP. 19890205 201212 1 002
Sandra Aulia M., S.Si., M.Farm., Apt. NIP. 19880718 201903 2 016

Pada tanggal, 30 November 2020

SKRIPSI

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI MICROSPONGES GEL DARI
METRONIDAZOLE SEBAGAI SISTEM PENGHANTARAN VAGINAL**

**FORMULATION AND CHARACTERIZATION MICROSPONGES GEL OF
METRONIDAZOLE AS A VAGINAL DELIVERY SYSTEM**

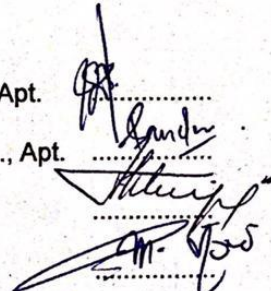
Disusun dan diajukan oleh :

**ARFIAN JUNIOR AMIR
N011 17 1056**

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada Tanggal, 30 November 2020
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Panitia Penguji Skripsi

1. Ketua : Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.
2. Sekretaris : Sandra Aulia Mardikasari, S.Si., M.Farm., Apt.
3. Anggota : Dr. Aliyah, MS., Apt.
4. Anggota : Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.



Mengetahui,
Ketua Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin




Firzan Nairu, S.Si., M.Biomed. Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200812 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini benar-benar adalah hasil karya saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh batal demi hukum.

Makassar, 30 November 2020

nyatakan

Arfian Junior Amir
N011 17 1056

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas berkat, rahmat, dan petunjuk-Nya maka skripsi ini dapat diselesaikan. Berkat bantuan dan dorongan dari berbagai pihak penulis dapat melewati berbagai macam hambatan untuk menyelesaikan skripsi ini. Untuk itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan membimbing penulis dalam pembuatan skripsi ini dan Ibu Sandra Aulia Mardikasari, S.Si., M.Farm., Apt. selaku pembimbing pendamping atas segala bimbingan, arahan, dan pelajaran berharga yang telah diberikan kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini.
2. Ibu Dr. Aliyah, MS., Apt. dan Bapak Muh. Nur Amir, S.Si, M.Si., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan banyak saran dan masukan yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini.
3. Ucapan terimakasih yang sangat tulus untuk kedua orang tua tercinta, Ayahanda Amir Diko dan ibunda Hadia, atas segala doa, dukungan moril, material, kasih sayang, dan selalu memberikan semangat kepada penulis, begitupun untuk saudara penulis, Ardianto Amir, Arnianty Amir, Army Try Putra, Afriany Amir, dan Adeliika Meilani Amir, yang telah memberi dukungan kepada penulis.

4. Dekan dan para Wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, serta seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas ilmu, motivasi, bantuan, dan segala fasilitas yang diberikan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.
5. Prof. Dr. rer. nat. Marianti A. Manggau, Apt. selaku penasehat akademik yang telah memberikan banyak nasehat dan arahan selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi.
6. Seluruh Asisten Laboratorium Farmasetika dan Laboran Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin ibu Sumiati, S.Si. atas segala bantuan, diskusi-diskusi yang telah diberikan dalam pelaksanaan penelitian skripsi ini.
7. Apriansyah Putra Wahidin selaku teman dekat penulis yang telah membantu, memberikan dukungan, doa dan semangat kepada penulis selama menyelesaikan skripsi.
8. Teman-teman Kendari Squad, Suci Ananda Putri, Achmad Luthfi, Nurul Syamsiyah Al-Kautsar, dan Nurul Inaya Muhtar, yang telah membantu penulis, memberikan semangat, serta dukungan dalam menyusun skripsi ini.
9. Teman-teman *DDS Research Group*, terutama Kak Irma Nurfadilla Tuany, Usmanengsih, Sri Resky Handayani, dan Muh. Rezky

Pratama, yang selalu memberikan ilmu, bantuan, dan semangat kepada penulis dalam menyusun skripsi.

10. Teman-teman seperjuangan angkatan 2017 Farmasi (CLOSTRIDIUM), terima kasih telah memberikan banyak dukungan, semangat, dan pengalaman berharga yang tidak terlupakan terutama dalam kepanitiaan, serta membuat cerita selama kuliah baik di dalam kelas maupun di laboratorium.
11. UKM PHARCO atas segala pelajaran dan pengalaman berorganisasi yang sangat berharga dan telah diberikan kepada penulis.
12. Sahabat-sahabat ODIPA dan Anak Basket yang selalu memberikan perhatian, dukungan, dan semangat kepada penulis dalam menyusun skripsi.
13. Semua pihak yang telah membantu yang tidak sempat disebutkan namanya satu persatu saya mengucapkan banyak-banyak terima kasih.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan tanggapan dan saran yang membangun dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Aamiin.

Makassar, 30 November 2020


Arfian Junior Amir

ABSTRAK

ARFIAN JUNIOR AMIR. Formulasi dan Karakterisasi Microsponges Gel dari Metronidazole sebagai sistem penghantaran vaginal (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Sandra Aulia Mardikasari).

Vaginosis Bakterialis (VB) adalah infeksi vagina yang disebabkan oleh flora normal atau pertumbuhan bakteri yang berlebihan, sehingga mengganggu keseimbangan alami bakteri di dalam vagina. VB biasanya diobati dengan menggunakan antibiotik salah satunya adalah metronidazole. Metronidazole adalah salah satu antibiotik yang digunakan untuk mengobati berbagai macam infeksi dengan mekanisme kerja merusak DNA pada proses sintesis asam nukleat bakteri. Namun, ketika diaplikasikan secara topikal metronidazole tidak memiliki waktu retensi yang tinggi dan langsung mencapai sirkulasi sistemik. Oleh karena itu, metronidazole diformulasikan dalam bentuk *micro sponge* gel agar dapat mengontrol pelepasan metronidazole ketika digunakan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi karbomer terhadap karakteristik fisik gel dan profil pelepasan metronidazole dari gel *micro sponge*. *Micro sponge* gel ini dibuat dalam 4 formula dengan variasi konsentrasi karbomer dan trietanolamin yaitu formula I (0,75%:1% b/b), formula II (1%:1,5% b/b), formula III (1,25%:1,75 b/b), dan formula IV (1,5%:2% b/b). Evaluasi yang dilakukan meliputi organoleptis, pengukuran pH, daya sebar, viskositas, waktu mukoadhesif gel, uji permeasi dan uji retensi secara *Ex Vivo*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa uji organoleptis sediaan berwarna putih, tidak berbau, gel tampak homogen, dan jumlah terpermeasi terendah pada F3 dan F4 dengan jumlah perbandingan konsentrasi polimer karbomer dan trietanolamin 1,25%:1,75%, 1,5%:2%, sedangkan jumlah retensi tertinggi pada F3 dengan jumlah polimer karbomer 1,25%. Berdasarkan analisis statistika, perbandingan konsentrasi karbomer menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap pH dan uji permeasi namun tidak signifikan terhadap daya sebar, viskositas, waktu mukoadhesif, dan uji retensi. Selanjutnya diperoleh hasil bahwa F3 adalah formula terbaik yang memiliki jumlah permeasi yang rendah dan jumlah retensi yang tinggi.

Kata Kunci: Vaginosis Bakterialis (VB), Metronidazole, *Micro sponge*.

ABSTRACT

ARFIAN JUNIOR AMIR. Formulation and Characterization Microsponges Gel of Metronidazole as a Vaginal Delivery System (supervised by Andi Dian Permana and Sandra Aulia Mardikasari)

Bacterial Vaginosis (BV) is a vagina infection that caused by flora normal or excessive bacterial growth, thus disrupting the natural balance of bacteria inside the vagina. BV is usually treated using antibiotics, one of which is metronidazole. Metronidazole is an antibiotic used to treat various infections by damaging DNA in the process of bacterial nucleic acid synthesis. However, when applied topically metronidazole does not have a high retention time and directly achieves systemic circulation. Therefore, metronidazole is formulated in the form of micro sponge gel in order to control the release of metronidazole when used. This study aims to determine the effect of variations in carbomer concentration on the physical characteristics of the gel and the release profile of metronidazole from gel micro sponge. This formula is made in 4 variations based on the concentration of carbomers and triethanolamine, namely formula I (0.75%:1% w/w), formula II (1%:1,5% w/w), Formula III (1,25%:1,75 w/w), and formula IV (1,5%:2% w/w). The evaluations carried out included organoleptic, pH measurement, spreadability, viscosity, gel mucoadhesive time, permeation test and Ex Vivo retention test. The results showed that the organoleptic test was white, odorless, the gel looked homogeneous, and the highest low amount of emmation was in F3 and F4 with the number of carbomeric polymer and triethanolamine concentrations ratio of 1.25%, 1.5%, while the highest retention amount was F3 with the number of carbomeric polymers 1.25%. Based on statistical analysis, the ratio of carbomer concentration showed a significant effect on pH, and permeation test but not significant on the spreadability, viscosity, gel mucoadhesive time, and retention test. Furthermore, the results showed that F3 is the best formula which has a low amount of permeation and has a high amount of retention.

Keyword: Bacterial Vaginosis (BV), Metronidazole, *micro sponge*

DAFTAR ISI

| | halaman |
|----------------------------------|---------|
| UCAPAN TERIMA KASIH | vi |
| ABSTRAK | ix |
| ABSTRACT | x |
| DAFTAR ISI | xi |
| DAFTAR TABEL | xiii |
| DAFTAR GAMBAR | xiv |
| DAFTAR LAMPIRAN | xv |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| I.1. Latar Belakang | 1 |
| I.2. Rumusan Masalah | 5 |
| I.3. Tujuan Penelitian | 5 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 6 |
| II.1. Vagina | 6 |
| II.2. Vaginosis Bakterialis (VB) | 10 |
| II.3. <i>Microsponge</i> Gel | 10 |
| II.4. Uraian Bahan | 16 |
| BAB III METODE PENELITIAN | 20 |
| III.1. Alat dan Bahan | 20 |
| III.2. Metode Kerja | 20 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | 27 |

| | |
|--|----|
| IV.1. Uji Organoleptis | 28 |
| IV.2. Uji Pengukuran pH | 29 |
| IV.3. Uji Daya Sebar | 30 |
| IV.4. Uji Viskositas | 32 |
| IV.5. Uji Waktu Mukoadhesif | 33 |
| IV.6. Uji Permeasi dan Retensi Secara <i>Ex Vivo</i> | 35 |
| IV.6.1. Uji Permeasi | 35 |
| IV.6.2. Uji Retensi | 37 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN | 39 |
| V.1. Kesimpulan | 39 |
| V.2. Saran | 40 |
| DAFTAR PUSTAKA | 41 |
| LAMPIRAN | 45 |

DAFTAR TABEL

| Tabel | halaman |
|---|---------|
| 1. Rancangan formulasi bioadhesif gel | 22 |
| 2. Hasil pengamatan organoleptis | 28 |
| 3. Hasil pengukuran pH | 30 |
| 4. Hasil pengujian daya sebar | 31 |
| 5. Hasil pengukuran nilai viskositas | 32 |
| 6. Hasil pengamatan waktu mukoadhesif gel | 34 |
| 7. Hasil pengamatan jumlah metronidazole yang terpermeasi pada jam ke 8 | 36 |
| 8. Hasil pengamatan jumlah metronidazole yang terdeposisi pada jam ke 8 | 38 |

DAFTAR GAMBAR

| Gambar | halaman |
|--|---------|
| 1. Anatomi sistem reproduksi wanita | 6 |
| 2. Mekanisme mukoadhesif | 13 |
| 3. Rumus struktur metronidazole | 16 |
| 4. Rumus struktur karbomer | 17 |
| 5. Rumus struktur trietanolamin | 18 |
| 6. Rumus struktur gliserin | 18 |
| 7. Rumus struktur DMDM hydentoin | 19 |
| 8. Sediaan <i>microsponge</i> gel | 29 |
| 9. Diagram uji pH | 29 |
| 10. Diagram uji daya sebar | 30 |
| 11. Diagram uji viskositas | 32 |
| 12. Diagram mukoadhesif gel | 33 |
| 13. Grafik uji permeasi | 35 |
| 14. Diagram uji retensi | 37 |
| 15. Panjang gelombang maksimum | 46 |
| 16. Persamaan kurva baku | 46 |
| 17. Pengujian mukoadhesif gel | 70 |
| 18. Aparatus difusi sel franz | 70 |
| 19. Sediaan gel tanpa <i>microsponge</i> | 70 |
| 20. SEM <i>microsponge</i> metronidazole | 70 |

DAFTAR LAMPIRAN

| Lampiran | halaman |
|--|---------|
| 1. Skema Kerja Penelitian | 45 |
| 2. Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Baku | 46 |
| 3. Perhitungan | 47 |
| 4. Tabel Hasil Evaluasi | 49 |
| 5. Data Hasil Analisis Statistika | 62 |
| 6. Gambar Penelitian | 70 |

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Vaginosis Bakterialis (VB) adalah infeksi vagina yang disebabkan oleh flora normal atau pertumbuhan bakteri yang berlebihan, sehingga mengganggu keseimbangan alami bakteri di dalam vagina (Larsson and Carlsson, 2002). VB diketahui hanya dapat menyerang wanita dalam masa reproduksi tetapi dapat juga menyerang wanita pada segala usia dengan rentan 15-44 tahun (Menard, 2011). Pada umumnya, tubuh memiliki bakteri menguntungkan (*Lactobacillus spesies*) yang berfungsi menjaga tubuh dari bakteri merugikan dengan menjaga pH normal atau tingkat keasaman vagina. Ketika bakteri menguntungkan di dalam vagina berkurang, pertumbuhan bakteri anaerob akan berlebihan sehingga menyebabkan terjadinya VB yang memicu terjadinya infeksi yang memproduksi *Lactobacillus spesies* dengan spesies bakteri lainnya termasuk *Gardnerella vaginalis*, gram negatif anaerob, *mobiluncus spesies*, dan *Mycoplasma hominis* (Menard, 2011). VB biasanya diobati dengan menggunakan antibiotik salah satunya adalah metronidazole.

Metronidazole adalah salah satu antibiotik yang digunakan untuk mengobati berbagai macam infeksi dengan mekanisme kerja merusak DNA pada proses sintesis asam nukleat bakteri (Freeman *et al.*, 1997). Sejak tahun 1980-an metronidazole telah digunakan secara luas dalam

pengobatan VB dengan hasil klinis yang baik (Menard, 2011). Metronidazole dilaporkan efektif pada pengaplikasian oral maupun topikal dalam mengobati VB (Menard, 2011). Namun, pemberian obat secara oral digunakan dalam jangka panjang dapat menimbulkan masalah pada saluran pencernaan (Village, 2010). Oleh karena itu, sediaan topikal umumnya lebih disukai karena dapat menghindari efek samping yang tidak diinginkan (Village, 2010). Rute pemberian topikal dengan menggunakan Metronidazole jauh lebih aman daripada penggunaan oral sehingga diformulasi dalam bentuk sediaan topikal seperti salep, krim, lotion maupun gel. Namun, pengaplikasian beberapa bentuk sediaan yang diaplikasikan secara intravagina memiliki beberapa kendala karena mekanisme pencucian alami dari vagina yang menyebabkan obat tidak mampu bertahan secara lama di vagina (Abd Ellah *et al.*, 2019). Selain itu, formulasi metronidazole secara topikal tanpa mengontrol pelepasannya, menyebabkan metronidazole dapat dengan mudah menembus atau berpenetrasi ke membran biologis dan mencapai sirkulasi sistemik. Sehingga, efek samping neuropati perifer terjadi dan tidak dapat dikontrol dengan baik (Village, 2010). Oleh karena itu perlu dilakukan pengontrolan pelepasan obat untuk meningkatkan waktu retensinya di vagina tanpa terlepas langsung ke sistemik. Salah satu sistem yang dapat dikembangkan adalah *microsponges*.

Microsponges merupakan salah satu sistem pelepasan obat terkontrol yang terdiri dari mikrosfer berpori berukuran kecil yang dapat

mengandung berbagai bahan seperti obat-obatan, minyak esensial, dan emolien. Ketika diterapkan pada selaput lendir, microsponges akan tertahan di rongga kecil dan lipatan yang kemudian perlahan-lahan melepaskan bahan (zat aktif) yang dienkapsulasi. Ini menambah keuntungan dan keamanan dari microsponges karena tidak mencapai sirkulasi sistemik. Pola pelepasan terkontrol dari microsponges mencegah penumpukan jumlah berlebih dari obat di tempat kerja sehingga dapat mengurangi potensi iritasi kulit. Selain itu sistem ini dapat menjamin secara maksimum efek terapeutik, stabilitas produk dapat terjaga, peningkatan fleksibilitas formulasi, dan sifat estetika yang lebih baik. Sistem ini dapat menyerap atau menjebak berbagai macam zat aktif dan bisa diformulasikan menjadi gel, krim, cairan dan serbuk (Patel *et al.*, 2016; Salah *et al.*, 2018). Salah satu penelitian telah menunjukkan bahwa oxiconazol nitrat yang diformulasikan menjadi microsponges gel dapat meningkatkan waktu retensi penggunaan sediaan secara topikal (Yadav *et al.*, 2017). Oleh karena itu, sistem ini dapat dikembangkan untuk mengontrol pelepasan dari metronidazole. Permana (2020) telah mengembangkan formula *microsponge* dari metronidazole dengan penyalut etil selulosa dan hasil penelitian menunjukkan bahwa formula tersebut dapat mengontrol pelepasan dari metronidazole.

Untuk memfasilitasi pemberian dari microsponges, pemilihan bentuk sediaan perlu dipertimbangkan. Gel merupakan salah satu sediaan yang memiliki sistem penghantaran obat yang sempurna untuk cara pemberian

yang beragam dan kompatibel dengan banyak bahan obat yang berbeda (Model *et al.*, 2008). Gel merupakan bentuk sediaan semisolid yang mengandung larutan bahan aktif tunggal maupun campuran dengan pembawa senyawa hidrofilik atau dapat didefinisikan sebagai sistem dua komponen dari sediaan semipadat yang kaya akan cairan (Gibson, 2016). Mukoadhesif gel mampu melekatkan obat pada daerah target sehingga mampu mengatasi masalah obat yang dieliminasi oleh vagina (Andrade *et al.*, 2014). Salah satu polimer yang digunakan pada formulasi gel adalah karbomer.

Karbomer pada umumnya dikenal sebagai salah satu bahan senyawa polimer dengan berat molekul tinggi yang biasa digunakan di industri kosmetik. Senyawa ini dapat menyerap sejumlah besar air meningkatkan volume hingga 1.000 kali untuk membentuk gel yang stabil. Penggunaan karbomer dalam sediaan mukoadhesif vagina gel menunjukkan penyebaran sediaan yang baik. Selain itu, penggunaan karbomer bersifat aman, tersedia dalam jumlah besar, efektif pada rentang pH yang luas, serta dapat mempertahankan sifat fisiko kimia pada suhu ekstrim. Sehingga, penggunaan karbomer tidak menyebabkan efek samping pada sirkulasi sistemik (Andrade *et al.*, 2014).

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk memformulasi gel yang mengandung *microsponge* metronidazole dengan variasi konsentrasi karbomer sebagai bahan pembentuk gel.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka rumusan masalah yang timbul dari penelitian ini adalah ;

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi karbomer terhadap karakteristik fisik *microsponge* metronidazole pada sediaan gel vagina?
2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi karbomer terhadap profil pelepasan *microsponge* metronidazole pada sediaan gel vagina?
3. Berapakah konsentrasi karbomer yang menghasilkan formula optimal *microsponge* metronidazole pada sediaan gel vagina?

I.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan uraian rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah ;

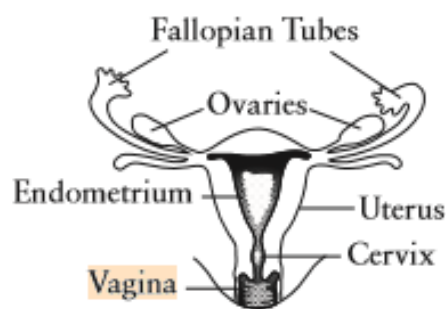
1. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi karbomer terhadap karakteristik fisik *microsponge* metronidazole sediaan gel vagina.
2. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi karbomer terhadap profil pelepasan *microsponge* metronidazole sediaan gel vagina.
3. Untuk mengetahui konsentrasi karbomer yang menghasilkan formula optimal dari *microsponge* metronidazole dalm sediaan gel vagina.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Vagina

II.1.1. Anatomi dan Fisiologi Vagina



Gambar 1. Anatomi sistem reproduksi pada wanita (Lalan, Manisha S., et al. 2014)

Vagina adalah organ penting dari saluran reproduksi wanita dengan berbagai fungsi seperti hubungan seksual, konsepsi dan siklus menstruasi. Secara anatomis vagina membentang dari ujung serviks uterus ke ruang vagina. Sedangkan, secara histologis vagina terdiri atas beberapa lapisan yang berbeda seperti epitel skuamosa bertingkat, lamina propria, lapisan otot, dan tunika adventitia. Lapisan mukosa vagina yang paling atas membentuk lipatan transversal yang disebut rugae yang dapat meningkatkan luas permukaannya atau mengalami peregangan. Dengan adanya serat elastis halus pada lapisan otot vagina memberikan elastisitas yang baik, yang kemudian ditingkatkan oleh jaringan ikat longgar *tunica adventitia*. Sebagai salah satu jaringan mukosa, vagina tidak memiliki kelenjar dan sekresi musin. Cairan yang disekresikan

vagina adalah campuran cairan dari berbagai sumber yang berasal dari sekresi serviks dan eksudat dari pembuluh darah dengan adanya sel-sel vagina dan leukosit yang terkelupas. Sekresi endometrium dan sekresi lain dari *tuba falopi* juga merupakan cairan vagina. Lapisan mukosa memiliki peran penting dalam penghantaran obat di vagina terlepas dari fungsi fisiologis lainnya. Kehadiran lendir dapat memengaruhi penyerapan dan aksi obat secara dramatis. 10-15 lapisan paling atas mengalami pergantian sel hampir setiap minggu. Vagina menunjukkan karakteristik yang berbeda dalam hal perubahan pH, mikroflora dan siklus (Lalan, Manisha S., *et al.* 2014).

pH normal vagina sedikit asam sekitar 3,5-4,5, yang dipertahankan oleh keberadaan *lactobacillus*. Bakteri ini dapat mempertahankan pH dengan mengubah *glikogen* menjadi asam laktat agar tetap dalam kondisi asam. Kehadiran *lactobacillus* dalam mempertahankan pH vagina merupakan salah satu mekanisme proteksi terhadap infeksi yang berguna mengontrol pertumbuhan bakteri patogen. PH vagina bersifat tidak konstan, dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti usia, gairah seksual, dan adanya infeksi. Vagina atau serviks dan menstruasi dapat meningkatkan pH vagina. PH vagina sangat perlu diperhatikan dalam pemberian obat karena dapat berdampak pada penyerapan obat (Lalan, Manisha S., *et al.* 2014).

II.1.2. Vagina Sebagai Rute Penghantaran Obat

Vagina secara umum merupakan tempat penghantaran obat secara lokal. Obat-obatan yang bertindak secara lokal diantaranya anti-bakteri, anti-jamur, anti-protozoa, anti-virus, anti-inflamasi, dan agen spermisida, prostaglandin dan obat steroid semuanya telah dikirim ke vagina. Vagina memiliki suplai darah yang melimpah, area permukaan yang luas, karakteristik permeabilitas yang baik untuk beberapa kelas senyawa termasuk protein dan peptida. Penyerapan obat dan onset aksi yang cepat, penghindaran degradasi enzimatik dan iritasi lambung, kemudahan penyisipan dan sistem pengeluaran otomatis. Dengan demikian, keuntungan dari penghantaran vagina adalah efek terapi yang lebih baik dan dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Lalan, Manisha S., *et al.* 2014).

Rute intravagina juga dapat berfungsi sebagai alternatif dari rute parenteral untuk beberapa obat. Rute vagina juga menguntungkan untuk penargetan uterus karena adanya transportasi lokal langsung dari vagina ke uterus. Selain itu, karakteristik permeabilitas vagina dapat secara signifikan diubah oleh kadar estrogen. Pengangkutan obat intravagina pada dasarnya melibatkan tiga langkah (Lalan, Manisha S., *et al.* 2014) :

- Pelepasan obat dari sistem penghantaran;
- Pembubaran obat dalam cairan vagina; dan
- Penetrasi membran obat.

Penghantaran obat melintasi membran vagina dapat terjadi dengan salah satu mekanisme berikut: difusi pasif melalui sel karena gradien konsentrasi (rute transelular), mekanisme transportasi yang dimediasi vesikular/reseptor, atau difusi antar sel melalui persimpangan ketat (rute paraseluler). penghantaran obat tergantung pada kedua faktor fisiologis serta karakteristik fisikokimia obat. Faktor fisiologis seperti vagina, pH, perubahan siklik, variasi ketebalan epitel dan sebagainya, dapat membawa variabilitas dalam penyerapan obat. Sifat fisikokimia obat serta polimer seperti lipofilisitas, ionisasi, berat molekul, muatan permukaan dan sifat kimia dapat mempengaruhi penyerapan obat vagina.

II.1.3. Keuntungan dan Kerugian Bentuk Sediaan Vagina (Jones, 2008)

a. Keuntungan

- Bentuk sediaan vagina dapat digunakan untuk memberikan efek lokal pengobatan infeksi (jamur dan bakteri)
- Bentuk sediaan vagina dapat digunakan untuk memberikan penyerapan obat sistemik dari agen terapeutik tertentu.

b. Kerugian

- Sementara ini penggunaan sediaan topikal untuk pemberian obat sistemik kurang populer.
- Penggunaan sediaan bentuk vagina sebaiknya diperlukan sarah spesialis mengenai pemberian untuk memastikan penempatan yang benar.

II.2. Vaginosis Bakterialis (VB)

Vaginosis bakterial (VB) adalah penyebab paling umum terjadinya infeksi vaginitis pada wanita usia reproduktif, karena ketidakseimbangan flora normal dalam vagina. VB merupakan sindrom klinis akibat pergantian *Lactobacillus* spesies oleh bakteri-bakteri anaerob atau penghasil hidrogen peroksidase (H_2O_2) dalam vagina normal dengan bakteri anaerob konsentrasi tinggi, contohnya yaitu *Bacteroides* spesies, *Mobiluncus* spesies, *Gardnerella vaginalis*, dan *Mycoplasma hominis*. Hal ini menyebabkan penurunan konsentrasi H_2O_2 yang umumnya ditandai dengan produksi pada tubuh vagina yang banyak, berwarna abu-abu hingga kuning, berbau amis, dan terdapat peningkatan pH vagina. VB memberikan keluhan duh tubuh vagina dan berbau, namun 50% pasien tidak memberikan gejala apapun. Pertumbuhan berlebih dari anaerob vagina menentukan peningkatan produksi amina (putresin, kadaverin dan trimetilamin). VB dapat timbul dan sembuh secara spontan dan tidak dimasukkan kedalam kelompok infeksi menular seksual (IMS) (Joesoef and Schmid, 1995; Karim and Barakbah, 2016; Mastromarino *et al.*, 2013).

II.3. Microsponges Gel

II.3.1. Microsponges

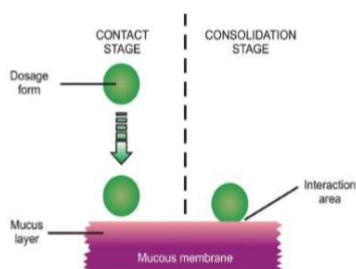
Microsponge adalah partikel bola kecil, seperti spons yang terdiri dari banyaknya rongga yang saling berhubungan dalam struktur yang tidak dapat dilipat dengan permukaan berpori besar (Salah *et al.*, 2018b).

Microsponge digunakan dalam mengontrol pelepasan zat aktif dalam formulasi topikal. Sistem ini menjamin penghantaran efek terapeutik, mencegah penumpukan jumlah berlebih dari obat di tempat aplikasi (organ target) yang kemudian dapat mengurangi potensi iritasi kulit, dapat memperpanjang stabilitas zat aktif, dan meningkatkan nilai estetika dari sediaan. Dalam sistem penghantaran ini terdapat sejumlah besar rongga yang terhubung dalam struktur *noncollapsible* yang menyebabkan permukaan pori menjadi besar. Sistem ini dapat menyerap atau menjebak berbagai macam zat aktif dan dapat diformulasikan menjadi gel, krim, cairan dan bubuk (Patel *et al.*, 2016). Sistem penghantaran *microsponge* yang baik dalam mengontrol tingkat pelepasan atau obat target ke bagian tubuh tertentu memiliki dampak besar pada kesehatan. *Microsponge* bersifat koloid yang bertindak sebagai pembawa, dimana dapat melarutkan obat yang memiliki sifat kelarutan yang buruk dan memberikan peningkatan pada pelepasan obat karena mode jebakan obat oleh sistem pembawa mengarah ke partikel, pengurangan ukuran obat, dengan demikian mampu meningkatkan laju disolusi, meningkatkan bioavailabilitas obat dan juga mampu memodifikasi kasus per masalah parameter farmakokinetik dari zat aktif. *Microsponge* mempunyai rongga yang saling berhubungan dan sistem luas dari sifat berpori yang berikatan dengan zat aktif untuk mengatur pelepasan terkontrol. Sistem *microsponge* memberikan manfaat pula dalam peningkatan efektivitas produk, toleransi, pemakaian yang lama dan kenyamanan berupa kelembutan dalam terapi kulit selama

penggunaan. Pelepasan bahan aktif terjadi secara terkendali karena permukaan spons *microsponge* (Patel *et al.*, 2016).

Matriks *microsponge* terdiri dari sejumlah besar pori-pori yang saling berhubungan dalam struktur yang tidak dapat dilipat. Ketika diterapkan pada selaput lendir, *microsponge* akan tertahan di rongga kecil dan lipatan kemudian perlahan-lahan melepaskan zat aktif yang dienkapsulasi. Ini menambahkan keuntungan pada sisi keamanan penggunaan *microsponge* karena tidak mencapai sirkulasi sistemik. Akibat diameter porinya yang kecil, sel-sel bakteri dengan ukuran 0,007 sampai 0,2 μm tidak dapat menyusup masuk ke dalam celah-celah mikronik. Menurut penggunaan dan rute pemberian, ukuran *microsponge* berkisar dari 5 hingga 300 μm . Ditemukan bahwa suatu partikel *microsponge* 25 μm dapat memiliki hingga 250.000 pori dan volume pori total sekitar 1 mL/g, yang menyediakan ruang yang cukup besar untuk digunakannya sebagai peletakkan zat aktif. Pola pelepasan terkontrol dari *microsponge* mencegah penumpukan jumlah berlebih dari obat di tempat aplikasi yang kemudian dapat mengurangi potensi iritasi kulit. Karena keunggulan yang disebutkan di atas, *microsponge* tersedia secara komersial dalam kosmetik, produk perawatan kulit yang dijual bebas, tabir surya, agen anti-inflamasi dalam berbagai bentuk sediaan termasuk lotion, krim dan gel berhasil melepaskan obat secara terkontrol dengan iritasi kulit yang minimal (Johal *et al.*, 2016; Patel *et al.*, 2016; Salah *et al.*, 2018).

II.3.2. Mukoadhesif Gel



Gambar 2. Mekanisme Mukoadhesif (Upadhyay, 2017)

Mukoadhesi adalah interaksi yang menarik melibatkan bentuk sediaan farmasi dan salah satunya yaitu lendir yang dikeluarkan atau membran mukosa. Komponen utama lendir yang disekresikan adalah lendir yang larut. Sifat mukoadhesif memungkinkan kontak formulasi yang lebih baik dengan permukaan vagina dan waktu tinggal yang lebih lama. Dalam kebanyakan kasus mukoadhesi diberikan ke formulasi dengan penggunaan eksipien seperti polimer. Mekanisme mukoadhesi pertama-tama melibatkan tahap kontak yaitu hidrasi, pembasahan dan penyebaran adalah langkah yang paling penting, dan selanjutnya tahap konsolidasi, yang melibatkan penguatan sambungan polimer-musin, berkat interpenetrasi rantai polimer ke dalam lendir. Menurut mekanisme ini, polimer dengan sifat mukoadhesi yang menjanjikan adalah polimer yang memiliki jumlah gugus fungsi yang tinggi, misalnya gugus hidroksil atau gugus karboksilat yang tidak disatukan. Polimer yang memiliki berat molekul terlalu tinggi tidak disarankan karena dapat merusak hidrasi dan keterikatan rantai dengan lendir, tetapi tidak terlalu rendah karena dapat menghasilkan kohesi yang buruk. Fleksibilitas penting untuk meningkatkan interpenetrasi dengan

lendir. Polimer yang terionisasi dapat membantu mukoadhesi karena dapat menentukan interaksi elektrostatik dalam lingkungan vagina dengan bagian anionik dari lendir (Caramella *et al.*, 2015).

Sistem mukoadhesif topikal telah menunjukkan dapat meningkatkan bioavailabilitas, memberikan penyerapan obat yang cepat dan ketersediaan hayati yang baik karena luas permukaannya dan aliran darah yang tinggi. Dalam sistem biologis, *bioadhesion* dapat diklasifikasikan menjadi 3 jenis: Tipe 1, adhesi antara dua fase biologis, misalnya, agregasi trombosit dan penyembuhan luka. Tipe 2, adhesi fase biologis ke substrat buatan, misalnya, adhesi sel ke piringan kultur dan pembentukan biofilm pada perangkat prostetik dan sisipan. Tipe 3, adhesi bahan buatan ke substrat biologis, misalnya, adhesi hidrogel sintetis ke jaringan lunak dan adhesi sealant ke enamel gigi (Shaikh *et al.*, 2011).

Polimer mukoadhesif memiliki banyak gugus hidrofilik, seperti hidroksil, karboksil, amida, dan sulfat. Kelompok-kelompok ini dapat menempel pada lendir atau membran sel dengan berbagai interaksi seperti ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik atau elektrostatik. Kelompok hidrofilik ini juga menyebabkan polimer membengkak dalam air dan dengan demikian dapat mengekspos jumlah maksimum situs perekat (Shaikh *et al.*, 2011).

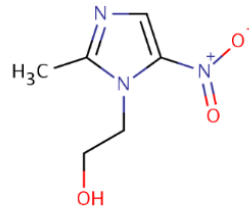
Polimer yang ideal untuk sistem penghantaran obat bioadhesif harus memiliki karakteristik sebagai berikut: 1. Polimer dan produk degradasinya harus tidak beracun dan tidak dapat diserap, 2. Bersifat *nonirritant*, 3.

Sebaiknya membentuk ikatan nonkovalen yang kuat dengan lendir atau permukaan sel epitel, 4. polimer harus melekat dengan cepat ke jaringan. 5. Polimer harus memungkinkan penggabungan obat dengan mudah dan tidak memberikan hambatan untuk dilepaskan. 6. Polimer tidak boleh terurai pada penyimpanan, 7. Biaya polimer tidak boleh tinggi sehingga bentuk sediaan yang disiapkan tetap kompetitif (Shaikh *et al.*, 2011).

Polimer yang melekat pada permukaan biologis dapat dibagi menjadi tiga kategori besar: 1. Polimer yang melekat melalui interaksi nonkovalen yang tidak spesifik yang terutama bersifat elektrostatik, 2. Polimer yang memiliki gugus fungsi hidrofilik yang berikatan hidrogen dengan gugus yang serupa dengan biologis substrat, 3. Polimer yang mengikat ke lokasi reseptor spesifik pada permukaan sel atau lendir. Bentuk sediaan yang digunakan untuk rute vagina adalah larutan, gel, suspensi, supositoria, krim, dan tablet dan semuanya memiliki waktu tinggal singkat. Sehingga, bioadhesif dapat mengontrol laju pelepasan obat dan memperpanjang waktu tinggal pada formulasi vagina (Shaikh *et al.*, 2011).

II.4. Uraian Bahan

II.4.1. Metronidazole

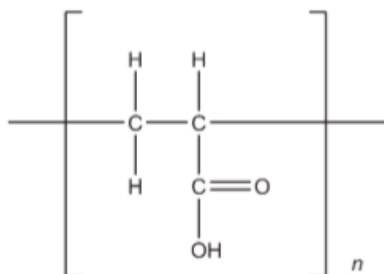


Gambar 3. Rumus Struktur Metronidazole (Freeman *et al.*, 1997).

Metronidazole [1-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-5-nitroimidazole,]

adalah salah satu antibiotik turunan nitroimidazole yang digunakan untuk mengobati berbagai macam infeksi dengan mekanisme kerja merusak DNA pada proses sintesis asam nukleat bakteri. Indikasi aslinya adalah untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh *Trichomonas vaginalis*, tetapi selama bertahun-tahun telah ditemukan untuk berguna dalam mengobati berbagai infeksi yang disebabkan oleh berbagai organisme (Freeman *et al.*, 1997). Sejak tahun 1980-an metronidazole telah digunakan secara luas dalam pengobatan VB dengan hasil klinis yang baik (Menard, 2011). Metronidazole dilaporkan efektif pada pengaplikasian oral maupun topikal dalam mengobati VB (Menard, 2011). Namun, pemberian obat secara oral digunakan dalam jangka panjang dapat menimbulkan masalah pada saluran pencernaan. Oleh karena itu, sediaan topikal umumnya lebih disukai karena dapat menghindari efek samping yang tidak diinginkan (Village, 2010).

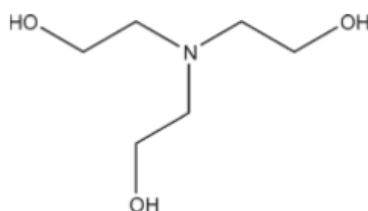
II.4.2. Karbomer



Gambar 4. Rumus Struktur Karbomer (Rowe et al., 2009).

Karbomer dengan nama lain *Acrypol*; *Acritamer*; acrylic acid polymer; carbomera; *Carbopol*; carboxy polymethylene; polyacrylic acid; carboxyvinyl polymer; *Pemulen*; *Tego Carbomer* merupakan polimer sintetik dari asam akrilat dengan bobot molekul tinggi. karbomer merupakan salah satu *gelling agent* yang kuat dan dapat meningkatkan viskositas pada sediaan serta produk kosmetik dengan range konsentrasi 0,5-2%, serta dapat digunakan sebagai bahan pengemulsi dalam sediaan krim, gel, salep, dan *lotion*. Karbomer berbentuk serbuk, berwarna putih, bersifat asam, material koloid hidrofilik, larut dalam air hangat, etanol serta gliserin, tidak toksis dan tidak dapat mengiritasi kulit. Ikompatibel karbomer dengan fenol, polimer kationik, asam kuat, dan elektrolit kuat. Karbomer 940 memiliki viskositas antara 10.000-60.000 (cPs) digunakan sebagai bahan pengental yang baik, viskositasnya tinggi, menghasilkan gel yang bening (Rowe et al., 2009).

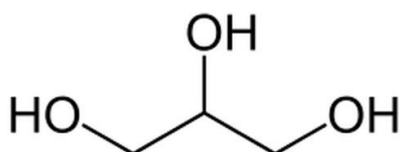
II.4.3. Trietanolamin



Gambar 5. Rumus Struktur Trietanolamin (Rowe et al., 2009).

Trietanolamin dengan nama lain TEA; Tealan; triethylolamine; trihydroxytriethylamine; tris(hydroxyethyl)amine: trolaminum berfungsi sebagai *Alkalizing agent* dan *emulsifying agent*. TEA adalah senyawa organik yang mempunyai gugus amin dan tri-alkohol. Tri-alkohol adalah molekul dengan tiga gugus hidroksi. Pemerian berupa cairan kental yang berwarna kuning serta sedikit memiliki bau amonia. TEA memiliki pH 10,5 dalam 0,1 N larutan, sangat higroskopis, berwarna coklat apabila terpapar udara dan cahaya (Rowe et al., 2009).

II.4.4. Gliserin

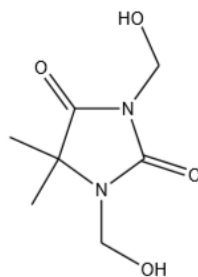


Gambar 6. Rumus Struktur Gliserin (Rowe et al., 2009).

Gliserin dengan nama lain *Croderol*; E422; glicerol; glycerine; glycerolum; *Glycon G-100*; Kemstrene; *Optim: Pricerine*; 1,2,3-propanetriol; trihydroxypropane glycerol. Gliserin merupakan cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, kental, rasa manis, larut dalam alkohol dan air, tetapi tidak larut dalam eter dan kloroform. Gliserin diperoleh dari proses

saponifikasi trigliserida dan sorbitol, suatu alkohol heksa. Penggunaan gliserin pada umumnya digunakan sebagai humektan, emolien, juga sebagai bahan tambahan pada akuos maupun non akuos gel. Selain itu gliserin digunakan sebagai pelarut, plastisizer dan penambah viskositas. Pada gel gliserin digunakan sebagai *gel vehicle aqueous* dengan konsentrasi 5-15% dan juga sebagai humektan dengan konsentrasi <30% (Rowe *et al.*, 2009).

II..5. DMDM Hidantoin



Gambar 7. Rumus Struktur DMDM Hidantoin (Rowe *et al.*, 2009).

DMDM Hidantoin merupakan salah satu jenis pengawet yang banyak digunakan dalam produk kosmetik dengan konsentrasi penggunaan hingga 1%. Digunakan sebagai bahan antimikroba dengan spektrum luas, efektif untuk fungi, kapang serta bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. DMDM hidantoin atau 1,3-dimethylol-5,5-dimethyl hydantoin, 1,3-Bis (Hydroxymethyl)-5,5-Dimethyl-2,4-Imidazolidinedione. Dengan berat molekul 188,19 dengan penampakan berbentuk cair berwarna bening dengan sedikit berbau. Stabil dalam rentang pH yang luas dan kondisi temperatur (Rowe *et al.*, 2009).