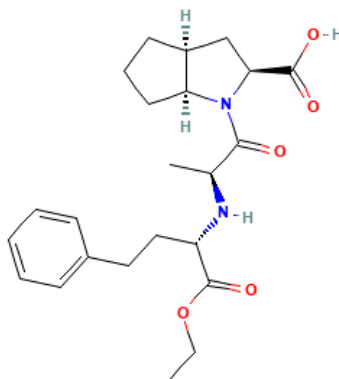


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Ramipril

Ramipril adalah obat antihipertensi dari golongan *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) inhibitor yang bekerja dengan cara menghambat enzim konversi angiotensin yang berperan dalam mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Dengan penghambatan ini, efek vasokonstriksi yang dipicu oleh angiotensin II dalam sistem pembuluh darah dapat ditekan, sehingga menyebabkan penurunan resistensi perifer total dan tekanan darah (Ansyar *et al.*, 2021). Ramipril merupakan *prodrug* yang diubah menjadi metabolit aktif, ramiprilat, dengan puncak konsentrasi plasma ramiprilat tercapai dalam 2-4 jam setelah konsumsi. Efek penurunan tekanan darah mulai terlihat dalam 1-2 jam setelah dosis tunggal dan mencapai puncak dalam 3-6 jam (Nisa *et al.*, 2022).



Gambar 1. Struktur ramipril (Pubchem, 2025).

Ramipril tergolong dalam kelas II sistem BCS, memiliki nilai pKa sebesar 5,2, dan menunjukkan kelarutan yang rendah dalam air serta bioavailabilitas yang rendah, yaitu sekitar 28%. Setelah dikonsumsi secara oral, tingkat absorpsi Ramipril berkisar antara 50% hingga 60% (Pahlevi *et al.*, 2025). Ramipril dapat berinteraksi dengan obat kandesartan yang dapat menyebabkan interaksi obat secara farmakodinamik yang bersifat serius. Kombinasi ini berpotensi meningkatkan risiko terjadinya tekanan darah rendah, gangguan pada fungsi ginjal, serta kadar kalium yang tinggi dalam darah (Ramdani *et al.*, 2024).

B. Tablet

Tablet merupakan bentuk sediaan padat yang dibuat melalui proses pengempaan, biasanya memiliki bentuk bulat dan bisa datar atau agak cembung, mengandung satu atau lebih zat aktif (Banne *et al.*, 2012). Tablet merupakan sediaan padat yang mengandung zat obat, baik dengan maupun tanpa bahan pengisi yang dapat menciptakan sifat tablet yang diinginkan (Hasyim *et al.*, 2019).

Tablet adalah salah satu bentuk sediaan obat oral yang diberikan melalui mulut. Tablet termasuk sediaan padat yang umumnya mengandung zat aktif serta bahan tambahan yang berfungsi memperbaiki karakteristik fisik tablet dan mendukung proses awal penyerapan obat (Pratiwi *et al.*, 2020). Umumnya, tablet dibuat melalui proses pengempaan dan menjadi bentuk sediaan yang paling umum digunakan. Tablet hasil kempa diperoleh dengan menekan serbuk atau granul menggunakan cetakan baja bertekanan tinggi (Hasyim *et al.*, 2019).

1. Keuntungan sediaan tablet

Sediaan tablet memiliki beberapa keuntungan yaitu : sediaan ini memiliki bentuk yang lebih padat, biaya produksi yang lebih rendah, ketepatan dosis yang tinggi, serta kemudahan dalam pengemasannya sehingga lebih praktis untuk digunakan (Putri & Husni, 2018).

2. Keterbatasan sediaan tablet

Selain memiliki keuntungan sediaan tablet juga memiliki beberapa keterbatasan yaitu: sediaan obat ini dapat menimbulkan kesulitan untuk menelan dan memiliki rasa yang kurang enak, yang dapat mengurangi kepatuhan pasien, khususnya pada anak-anak dan lansia. Selain itu obat yang diberikan secara oral terutama sediaan tablet memiliki keterbatasan zat aktif mengalami *first past effect*, yang membutuhkan waktu relatif lama untuk menghasilkan efek farmakologis yang diharapkan (Mahdiyyah *et al.*, 2020).

C. Metode Simplex Lattice Design

Metode *Simplex Lattice Design* (SLD) adalah metode optimasi yang digunakan untuk menentukan proporsi komposisi bahan dalam suatu campuran, sehingga dapat diperoleh formulasi campuran yang optimal hanya dengan beberapa variasi perbandingan (Ermawati *et al.*, 2017). Metode ini dapat diterapkan untuk mengoptimalkan formula

dengan berbagai variasi jumlah dan jenis bahan, minimal terdiri dari dua komponen (Qisti, 2018).

Simplex Lattice Design didasarkan pada prinsip bahwa formula optimal ditetapkan melalui perhitungan nilai respon total tertinggi (Aufiya *et al.*, 2012). Metode *Simplex Lattice Design* (SLD) bermanfaat untuk menentukan formula optimal dengan sifat fisik tertentu secara lebih cepat dan praktis (Pratiwi *et al.*, 2023). *Simplex Lattice Design* dilakukan dengan *software design expert*, dimana komponen yang akan di optimasi pada formulasi akan dikategorikan sebagai variabel bebas (Akbar *et al.*, 2022).

Simplex Lattice Design juga mempunyai kekurangan dan keuntungan antara lain, kekurangannya butuh banyak percobaan jika campurannya punya banyak bahan karena semakin banyak bahan, semakin banyak campuran yang harus di uji (Wibowo, 2010). Selain itu, *Simplex Lattice Design* mempunyai keuntungan yaitu dapat mengoptimasi dengan waktu yang berlangsung cepat dan mudah karena dapat menghindari penentuan formula *trial and error* (Priani *et al.*, 2023).

D. Campuran Interaktif

Campuran interaktif yaitu operasi umum dalam pencampuran farmasi yang menggunakan konstituen interaktif, biasanya partikel obat halus dan *host*, dalam campuran interaktif terdapat gaya antar partikel karena setidaknya terdapat satu dari konstituen. Biasanya partikel obat halus melekat pada konstituen yang lebih kasar dalam partikel pembawa (Kuncahyo & Choiri, 2014). Mekanisme penempelan pada campuran interaktif terbentuk karena gaya adhesi yang muncul di antara permukaan kedua partikel tersebut (Adnyana, 1988).

Mekanisme campuran interaktif yaitu campuran obat dalam ukuran *micronized* menempel pada permukaan partikel *host* yang berukuran relatif lebih besar. Metode campuran interaktif sangat menguntungkan untuk obat yang berdosis rendah karena obat yang berdosis rendah sukar untuk homogen, dan mudah mengalami segregasi (tidak stabil) (Kuncahyo & Choiri, 2014). Homogenitas dan stabilitas campuran interaktif ini sebagian dipengaruhi oleh ukuran partikel pembawa hingga ($CV < 5\%$). Selain itu, stabilitas campuran interaktif antara partikel mikronisasi dan partikel pembawa terhadap pemisahan juga bergantung pada kekuatan ikatan antartpartikel tersebut

(Yip & Hersey, 1977). CV (*coefficient of variation*) pada uji homogenitas campuran interaktif dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$CV = \frac{SD}{\bar{x}} \times 100\%$$

(1) Rumus koefisien variasi

Proses yang digunakan dalam pembuatan tablet campuran interaktif adalah menggunakan metode kempa langsung. Metode kempa langsung merupakan proses pembuatan tablet dengan mencampurkan zat aktif dan excipien secara langsung tanpa memerlukan tahapan granulasi basah atau kering sebelumnya.

1. Formulasi Tablet Campuran Interaktif Ramipril

1.1 Bahan Pengisi. Bahan pengisi adalah bahan yang ditambahkan untuk meningkatkan volume tablet sesuai yang diinginkan. Pemilihan bahan pengisi yang sesuai dapat meningkatkan sifat alir dan kompaktilitas tablet. Selain itu bahan pengisi juga dapat dimodifikasi yang biasanya dikenal dengan istilah filler-binder. Contoh bahan pengisi yang dapat digunakan dalam metode kempa langsung adalah laktosa, amilum, dan avicel pH 102 (Hadisoewignyo *et al.*, 2011).

1.2 Bahan Pelicin. Bahan pelicin merupakan bahan tambahan yang sangat penting dalam pembuatan tablet. Bahan pelicin berfungsi untuk mencegah agar tablet tidak menempel pada *punch* dan *die* (Aprilia *et al.*, 2021). Selain itu, bahan pelicin juga memiliki sifat hidrofobik tujuannya untuk memperlambat laju disintegrasi dan disolusi tablet. Contohnya adalah magnesium stearat dan talk (Nur'assyfa *et al.*, 2024).

1.3 Bahan Penghancur. Bahan penghancur dalam formulasi tablet berfungsi untuk mempercepat proses penghancuran tablet di dalam saluran pencernaan. Kehadiran bahan penghancur juga terbukti mampu meningkatkan laju disolusi tablet dibandingkan tablet tanpa bahan penghancur. Peran utama zat penghancur adalah membantu tablet hancur setelah ditelan. Contohnya adalah *explotab* dan amilum (Nur'assyfa *et al.*, 2024).

1.4 Bahan Pengikat. Bahan pengikat memiliki peranan penting dalam meningkatkan daya rekat saat proses granulasi, serta memperkuat kohesi pada bahan pengisi. Bahan pengikat bekerja lebih efektif bila ditambahkan sebagai larutan daripada dalam bentuk kering. Bahan pengikat dapat membantu menurunkan sudut kontak,

meningkatkan ukuran granul dan tegangan permukaan, serta mengurangi kerapuhan tablet. Namun, tujuan formulasi tablet bukanlah sekadar membuat tablet sekeras mungkin, melainkan menghasilkan tablet dengan tingkat kerapuhan dan kekerasan yang optimal sesuai standar, sambil tetap menggunakan bahan pengikat dalam jumlah minimal. Contohnya adalah PVP metilselulosa, sukrosa, dan gelatin (Kurniasari *et al.*, 2021).

E. Ukuran Mesh

Proses pengayakan dilakukan untuk memastikan ukuran granul yang dihasilkan seragam, sehingga kompresibilitasnya optimal. Kompresibilitas yang baik sangat penting agar tablet yang dihasilkan memiliki kekuatan yang memadai dan tidak mudah rapuh (Laili *et al.*, 2017). Ukuran partikel bahan obat padat sangat penting dalam bidang farmasi karena berpengaruh besar pada proses pembuatan sediaan obat dan juga pada efek fisiologisnya. Selain itu, ukuran partikel memegang peranan penting untuk mendapatkan sifat alir yang diinginkan serta memastikan proses pencampuran granul dan serbuk berjalan dengan baik dan pengurangan ukuran partikel dapat meningkatkan laju absorpsi dan mempengaruhi kelarutan suatu senyawa (Octavia *et al.*, 2012).

Perbedaan ukuran *mesh* dapat mempengaruhi sifat fisik granul dan ukuran partikelnya. Ketika ukuran partikel semakin kecil, maka luas permukaan kontakannya akan meningkat, yang pada akhirnya akan berdampak signifikan terhadap laju disolusi serta stabilitas dari sediaan obat tersebut (Bestari *et al.*, 2017). Sedangkan partikel yang berukuran besar menyebabkan adanya ruang antar granul yang lebih besar pula, dan ruang ini cenderung diisi oleh udara. Akibatnya, ketika proses pengempaan dilakukan, kekuatan ikatan antar granul akan mengalami penurunan yang signifikan, sehingga tablet yang terbentuk menjadi kurang kuat dan mudah rapuh (Mariyani *et al.*, 2012).

F. Pemeriksaan Sifat Fisik Granul

1. Waktu Alir

Waktu alir adalah waktu yang dibutuhkan granul atau serbuk untuk mengalir melewati corong. Aliran granul dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti bentuk granul, berat jenis, kondisi permukaan, serta kadar kelembapannya. Uji waktu alir dilakukan untuk

mengevaluasi sifat alir granul dengan cara mengukur kecepatan alirnya. Granul dianggap memiliki kualitas yang baik apabila 100 gram granul dapat mengalir dengan waktu yang tidak melebihi 10 detik (Ririn & Balfas, 2020).

2. Sudut Diam

Sudut diam adalah sudut yang terbentuk antara permukaan horizontal dan puncak permukaan serbuk yang berbentuk kerucut. Sudut diam dari suatu sediaan dapat dipengaruhi oleh besar kecilnya gaya tarik-menarik dan gaya gesek antar partikel (Egeten, 2016). Dimana sudut diam memiliki syarat yaitu $25^\circ < \alpha < 40^\circ$. Semakin kecil sudut diamnya, semakin baik pula sifat alir dari granul tersebut.

Tabel 1. Hubungan antara nilai sudut diam dan kemampuan mengalir

<i>Flow Property</i>	<i>Angel of Repose (degrees)</i>
<i>Excellent</i>	25-30
<i>Good</i>	31-35
<i>Fair-aid not needed</i>	36-40
<i>Passable-may hang up</i>	41-45
<i>Poor-must agiatet, vibrate</i>	46-55
<i>Verry poor</i>	56-65
<i>Very, very poor</i>	≥ 66

3. Pengetapan

Uji pengetapan merupakan metode untuk mengukur sifat alir serbuk (granul) menggunakan alat volumeter (mechanical tapping device), dengan cara membandingkan volume awal sebelum pengetapan (V_0) dan volume akhir setelah volume mencapai kondisi konstan (V_t) (Soemarie *et al.*, 2017). Uji pengetapan dihitung dengan persamaan sebagai berikut :

$$\% = \frac{V_0 - V_t}{V_0} \times 100\%$$

(2) Rumus indeks pengetapan

Tabel 2. Kemampuan mengalir granul menurut indeks pengetapan dan hausner ratio

<i>Sifat alir</i>	<i>Indeks pengetapan</i>	<i>Husner ratio</i>
Sangat baik sekali	≤ 10	1,00-1,11
Sangat baik	11-15	1,12-1,18
Baik	16-20	1,19-1,25
Cukup baik	21-25	1,26-1,34
Buruk	26-31	1,35-1,45
Sangat buruk	32-37	1,46-1,59
Sangat buruk sekali	≥ 38	$\geq 1,60$

G. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

1. Keseragaman Kandungan

Uji keseragaman kandungan adalah pemeriksaan untuk memastikan bahwa setiap unit tablet memiliki kualitas yang seragam. Pengujian ini dilakukan secara acak untuk mengevaluasi jumlah zat aktif dalam masing-masing tablet, sehingga mutu keseluruhan produk dapat dikontrol dengan baik. Seluruh formula yang diuji telah memenuhi persyaratan keseragaman kandungan, dimana kadar zat aktif berada dalam rentang 85-115% dan nilai simpangan baku relatif kurang dari 6,0% (Pratiwi & Hadisoewignyo, 2010).

2. Kekerasan

Pengujian kekerasan tablet adalah proses untuk mengukur kemampuan tablet dalam menahan tekanan, yang sekaligus menunjukkan seberapa kuat tablet tersebut. Tablet perlu memiliki tingkat kekuatan atau kekerasan tertentu agar mampu menahan berbagai guncangan mekanik yang terjadi selama proses pembuatan, pengepakan, dan pengiriman. Memiliki kekerasan yang memadai merupakan salah satu kriteria penting bagi kualitas tablet. Tingkat kekerasan tablet dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti tekanan kompresi yang diberikan dan sifat bahan yang digunakan. Kekerasan tablet ini berfungsi sebagai indikator untuk menilai besarnya tekanan yang digunakan saat tablet dikompresi. Semakin tinggi tekanan saat proses pengempaan, maka semakin besar pula kekerasan tablet yang dihasilkan (Banne *et al.*, 2012). Menurut Parrot (1970) tablet dianggap berkualitas baik jika memiliki kekerasan dalam kisaran 4 hingga 8 kg.

3. Kerapuhan

Uji kerapuhan adalah uji untuk mengukur kemampuan bertahan tablet dari benturan fisik selama proses pembuatan, pengemasan dan pendistribusian. Tablet yang memiliki tingkat kerapuhan yang rendah cenderung lebih tahan terhadap kerusakan atau kehancuran (Wahyudi *et al.*, 2024). Menurut Rustiani *et al.*, (2019) persentase kerapuhan tablet yang baik yaitu $\leq 1\%$.

4. Waktu hancur

Uji waktu hancur ialah uji yang digunakan untuk melihat berapa waktu yang dibutuhkan sebuah tablet untuk hancur menjadi partikel yang lebih kecil sebelum terlarut. Daya hancur tablet berperan dalam memperluas permukaan partikel obat sehingga dapat bekerja lebih efektif di dalam tubuh. Waktu hancur ini dipengaruhi oleh jenis dan

jumlah bahan penghancur (*disintegran*), serta jumlah bahan pengikat yang digunakan dalam formula tablet. Tablet dengan waktu hancur yang memenuhi standar yang telah ditentukan mampu memberikan efek terapi yang lebih cepat (Banne *et al.*, 2012). Syarat yang ditetapkan oleh Farmakope Indonesia Edisi VI adalah waktu yang diperbolehkan untuk menghancurkan tablet tidak bersalut enterik adalah tidak lebih dari 15 menit.

5. Penetapan Kadar

Penetapan kadar pada sediaan adalah salah satu langkah penting dalam pengendalian mutu obat. Hal ini harus sesuai dengan kriteria yang tercantum dalam Farmakope Indonesia (Syamsul & Harfiansyah, 2020). Tujuan dilakukan penetapan kadar adalah untuk menjaga mutu obat. Untuk menentukan kadar obat dalam suatu sediaan, dibutuhkan metode yang sangat teliti dan akurat agar hasil pengukurannya dapat dipercaya. salah satu metode yang sering digunakan adalah metode penetapan kadar dengan spektrofotometri UV-Vis (Rahayu *et al.*, 2016).

Spektrofotometri UV-Vis adalah salah satu teknik analisis spektroskopi yang menggunakan radiasi elektromagnetik dalam wilayah ultraviolet dan cahaya tampak, dengan bantuan alat bernama spektrofotometer (Rahayu *et al.*, 2016). Prinsip kerja spektrofotometer UV-Vis adalah ketika cahaya monokromatik melewati suatu media (larutan), sebagian cahaya diserap, sebagian dipantulkan dan sisanya diteruskan atau dipancarkan (Yanlinastuti & Fatimah, 2016). Salah satu keuntungan dari metode spektrofotometri UV-Vis adalah metode penentuan kadar yang sederhana dan cepat (Yuda & Suena, 2016).

6. Uji Profil Disolusi

Obat yang sudah memenuhi syarat kekerasan, kerapuhan, keseragaman kandungan, dan waktu hancur dilanjutkan untuk melakukan uji disolusi untuk memastikan bahwa obat tersebut dapat mencapai efek terapeutik yang diinginkan. Uji disolusi adalah pengujian secara *in vitro*, dilakukan di luar tubuh menggunakan alat yang meniru kondisi lambung manusia. Uji ini bertujuan untuk memperkirakan bioavailabilitas obat, yaitu kecepatan dan jumlah obat yang masuk ke dalam peredaran darah (Seselia *et al.*, 2023).

H. Validasi Metode Analisis

Validasi metode analisis adalah proses evaluasi parameter tertentu melalui percobaan di laboratorium untuk memastikan bahwa

parameter tersebut sesuai dengan persyaratan yang diperlukan dalam penggunaannya. Laboratorium wajib mencatat hasil yang diperoleh, prosedur yang digunakan dalam validasi, serta menyatakan bahwa metode tersebut cocok untuk tujuan penggunaannya. Selain itu, tujuan dilakukan validasi metode analisis adalah untuk menjamin dan memverifikasi bahwa metode analisis telah tepat sesuai dengan tujuannya (Padmaningrum & Marwati, 2015). Berikut merupakan parameter yang perlu dipertimbangkan untuk menggunakan validasi metode analisis.

1. Linieritas

Pengujian linieritas adalah kemampuan suatu metode untuk menghasilkan data uji yang proporsional terhadap konsentrasi analit dalam sampel, baik secara langsung maupun melalui transformasi matematis yang sesuai, disebut sebagai linearitas. Dalam konteks ini, linearitas menggambarkan adanya hubungan linier yang jelas antara konsentrasi analit dan respons pengukuran. Dalam kondisi tertentu, agar hubungan linier ini dapat dicapai, data konsentrasi atau hasil pengukuran mungkin perlu dikonversi ke dalam bentuk matematika lain, seperti dilakukan perhitungan koefisien korelasi (r). Apabila nilai koefisien korelasi mendekati angka satu, hal ini menandakan bahwa metode analisis tersebut memiliki linearitas yang baik (Kemenkes RI, 2020).

2. Batas Deteksi (*Limit of Detection*)

Batas deteksi (*Limit of Detection*) adalah konsentrasi terendah dari suatu analit dalam sampel yang masih dapat terdeteksi, meskipun belum tentu dapat diukur secara kuantitatif, dalam kondisi pengujian yang telah ditetapkan. Pengujian batas ini pada dasarnya hanya memberikan informasi apakah kadar analit berada di atas atau di bawah suatu nilai ambang tertentu, tanpa memberikan nilai numerik yang pasti. Umumnya, batas deteksi dinyatakan dalam satuan konsentrasi analit seperti persen, bagian per juta (bpj), atau bagian per miliar (bpm), tergantung pada jenis pengujian. Sebagai alternatif, pendekatan berbasis instrumen dapat menggunakan kemiringan kurva kalibrasi dan standar deviasi dari respons sinyal untuk menghitung batas deteksi secara statistik (Kemenkes RI, 2020). Syarat LOD tidak boleh melebihi konsentrasi terendah dari linieritas, VXO (koefisien variasi fungsi regresi linier) tidak boleh lebih dari 2% (Ramadhan & Musfiroh, 2021).

3. Batas Kuantitasi (*Limit of Quantification*)

Limit of quantification (LOQ) adalah konsentrasi terendah analit dalam sampel yang masih dapat diukur secara akurat dan presisi dengan metode analisis tertentu. LOQ dinyatakan dalam satuan konsentrasi seperti persen, bpj, atau bpm, dan biasanya ditetapkan melalui pendekatan statistik berdasarkan respons alat ukur. Setelah LOQ ditentukan, dilakukan validasi dengan menganalisis sampel pada atau mendekati nilai tersebut untuk memastikan keandalan metode pada konsentrasi rendah (Kemenkes RI, 2020).

Konsentrasi sampel tersebut secara bertahap dikurangi, dan pada setiap tingkat konsentrasi dilakukan pengukuran sebanyak enam kali. Hasil pengukuran kemudian digambarkan dalam sebuah grafik, dengan konsentrasi pada sumbu X dan nilai simpangan baku relatif (SBR) dari pengukuran pada masing-masing konsentrasi pada sumbu Y (Ramadhan & Musfiroh, 2021).

4. Ketepatan (Akurasi)

Pengujian akurasi adalah metode analisis yang merujuk pada sejauh mana hasil pengujian mendekati nilai sebenarnya atau nilai referensi yang diakui. Dalam proses validasi, akurasi harus dievaluasi mencakup seluruh rentang nilai yang relevan untuk memastikan keandalan hasil. Perhitungan akurasi umumnya dilakukan dalam bentuk persentase *recovery* (perolehan kembali) dari analit yang ditambahkan dalam jumlah tertentu dan diketahui ke dalam matriks sampel. Alternatif lainnya, akurasi dapat ditentukan dari selisih antara nilai rata-rata hasil pengujian dengan nilai benar yang diterima, dilengkapi dengan batas kepercayaan statistik. Penilaian terhadap akurasi dapat dilakukan melalui beberapa metode, seperti menghitung persentase *recovery* pada sampel dengan tiga tingkat konsentrasi berbeda tinggi, sedang, dan rendah dengan masing-masing tingkat dilakukan minimal tiga kali pengulangan. Kriteria keberhasilan pengujian akurasi adalah diperolehnya nilai *recovery* antara 98% hingga 102% (Kemenkes RI, 2020).

5. Presisi

Presisi suatu metode analisis merujuk pada tingkat konsistensi atau kedekatan antara hasil-hasil pengujian individu ketika metode diterapkan berulang kali pada sampel yang sama atau homogen. Presisi umumnya dinyatakan dalam simpangan baku relatif (koefisien variasi) dari serangkaian hasil pengukuran. Presisi mencerminkan sejauh mana

metode analisis dapat menghasilkan hasil yang dapat direproduksi atau diulang secara konsisten di bawah kondisi operasional normal. Dalam konteks ini, reproduktibilitas mengacu pada konsistensi hasil ketika metode digunakan di beberapa laboratorium yang berbeda. Sementara itu, presisi antara mencerminkan variabilitas yang terjadi dalam satu laboratorium, yang bisa disebabkan oleh perbedaan hari pengujian, analisis, atau peralatan yang digunakan. Di sisi lain, repeatabilitas menggambarkan tingkat presisi dalam laboratorium yang sama, yang dilakukan dalam waktu singkat oleh analisis dan peralatan yang sama dengan batas penerimaan SBR kurang dari 2% (Kemenkes RI, 2020).

Pengujian presisi metode analisis terbagi menjadi tiga jenis, yaitu keterulangan (*repeatability*), ketertiruan (*reproducibility*), dan presisi antara (*intermediate precision*) (Ramadhan & Musfiroh, 2021).

5.1 Keterulangan (*repeatability*). Keterulangan (*repeatability*) ditentukan dengan melakukan pengukuran berulang terhadap larutan baku dan larutan uji. Evaluasi keberulangan dapat dilakukan dengan menghitung simpangan baku relatif (SBR) dari beberapa kali pengukuran spektrofotometri untuk masing-masing larutan baku. Selain itu, nilai keberulangan juga dapat diperoleh dari data akurasi maupun uji linearitas (Kemenkes RI, 2020).

5.2 Ketertiruan (*reproducibility*). Reproduksiabilitas merupakan parameter presisi yang diperoleh dengan membandingkan hasil analisis yang dilakukan di laboratorium yang berbeda. Uji ini bertujuan untuk mengevaluasi konsistensi metode analisis dalam menghasilkan data yang serupa ketika diterapkan di lokasi yang berlainan atau oleh analisis yang berbeda (Kemenkes RI, 2020).

5.3 Presisi antara (*intermediate precision*). Presisi antara mengevaluasi variasi acak dalam prosedur analitik untuk menilai konsistensi hasil, biasanya dilakukan setelah pengembangan produk obat. Evaluasi ini mempertimbangkan faktor seperti hari pengujian, analisis, dan peralatan, serta dapat didukung oleh rancangan matriks percobaan. Idealnya, digunakan lot produk dengan kualitas teruji, namun bila tidak tersedia, kombinasi bahan aktif dan plasebo dapat digunakan sebagai alternatif (Kemenkes RI, 2020).

6. Spesifitas

Spesifisitas didefinisikan sebagai kemampuan suatu metode analisis untuk secara akurat mengukur analit yang dituju, meskipun terdapat komponen lain seperti cemaran, produk degradasi, atau

matriks dari sampel. Apabila suatu metode tidak memiliki spesifisitas yang memadai, maka hal tersebut dapat dikompensasi dengan menggunakan metode analisis pendukung. Untuk uji identifikasi, metode yang digunakan harus mampu memastikan bahwa analit yang diuji benar-benar sesuai dengan identitas yang dimaksud. Dalam uji kemurnian, metode harus mampu secara akurat menentukan kandungan cemaran yang mungkin terdapat dalam analit, seperti senyawa terkait, logam berat, atau cemaran organik volatil. Sedangkan dalam penetapan kadar, metode harus mampu memberikan hasil yang tepat dan akurat mengenai konsentrasi atau potensi analit di dalam sampel. Jika standar referensi untuk cemaran atau produk degradasi tidak tersedia, maka spesifisitas dapat dibuktikan dengan membandingkan hasil pengujian dari sampel yang mengandung cemaran atau hasil degradasi dengan hasil dari metode lain yang telah divalidasi (Kemenkes RI, 2020).

I. Monografi Bahan

1. Ramipril

Ramipril adalah obat antihipertensi yang termasuk dalam kelompok *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) inhibitor. Obat ini tergolong dalam BCS kelas II yang memiliki kelarutan rendah, tetapi permeabilitasnya tinggi di saluran pencernaan (Husna *et al.*, 2023). Ramipril memiliki efek samping ramipril termasuk batuk kering, sesak napas, pusing, serta mual dan muntah (Nurmalika *et al.*, 2024).



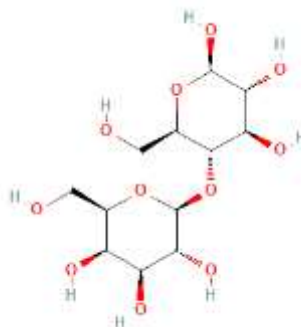
Gambar 2. Struktur Kimia ramipril (Pubchem, 2025)

Nama resmi : Ramipril
 Nama Kimia : (2S,3aS,6aS)-1[(S)-N [(S)-1-Karboksi-3-fenilpropil] alanil] okta hidrosiklopenta [b]pirol-2-asam karboksilat, 1 etil ester
 Rumus molekul : $C_{23}H_{32}N_2O_5$

Titik lebur	: 109°
Berat molekul	: 416,5 g/ m0l
Pemerian	: Serbuk hablur putih atau hampir putih.
Kelarutan	: Larut dalam PEG 400, agak sukar larut dalam air dan mudah larut dalam metanol (Husna <i>et al.</i> , 2023).

2. Laktosa

Laktosa adalah jenis gula pereduksi yang banyak dijumpai dalam susu dan produk turunannya. Gula ini memiliki fungsi fisiologis yang penting, seperti menyediakan energi bagi tubuh dan membantu meningkatkan penyerapan mineral seperti kalsium, fosfor, dan magnesium (Asyhari *et al.*, 2018). Sebagai eksipien dalam tablet laktosa adalah bahan yang digunakan sebagai bahan tambahan untuk meningkatkan massa dan kekompakan tablet (Resti *et al.*, 2017).

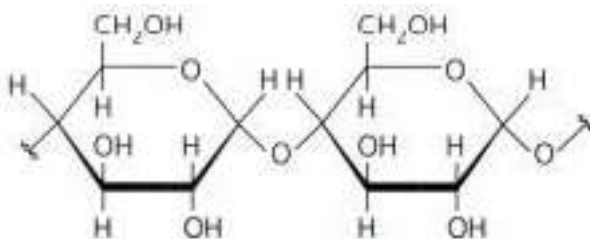


Gambar 3. Struktur Kimia Laktosa (Pubchem, 2025)

Nama	: Laktosa
Nama kimia	: O-b-D-Galactopyranosyl
Rumus molekul	: $H_{12}H_{22}O_{11}.H_2O$
Pemerian	: Tidak berbau, Serbuk hablur, rasa agak manis, putih.
Kelarutan	: Mudah larut dalam air namun tidak larut dalam kloroform dan etanol.
Stabilitas	: Laktosa dapat berubah warna menjadi kecoklatan pada penyimpanan, reaksi tersebut bisa dipercepat dengan suasana lembab dan hangat.
Inkompatibilitas	: Laktosa inkompatibel dengan amfetamin, asam amino dan lisinopril.
Kegunaan	: Sebagai bahan pengisi dalam pembuatan sediaan tablet (Rahmayanti, 2021).

3. Amilum

Amilum merupakan homopolimer, yaitu polimer yang terbentuk dari satu jenis unit monomer yaitu glukosa, yang memiliki ikatan serupa dengan maltosa. Amilum terbagi menjadi dua tipe utama yaitu amilosa dan amilopektin. Saat dilarutkan dengan iodine, amilopektin menampilkan warna merah ungu, sedangkan amilosa berwarna biru. Amilum umumnya digunakan dalam industri farmasi sebagai bahan tambahan untuk pembuatan tablet. Amilum mempunyai sifat inert (tidak bereaksi secara kimiawi) sehingga dapat dicampur dengan hampir seluruh zat aktif. Selain itu amilum memiliki kekurangan yaitu memiliki sifat alir dan kompresibilitasnya buruk (Nurchayani *et al.*, 2019).



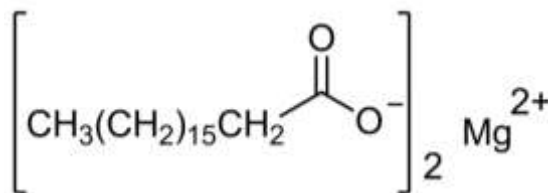
Gambar 4. Struktur Kimia Amilum (Muharam *et al.*, 2022)

Nama	: <i>Amylum, Starch</i>
Rumus molekul	: $(C_6H_{10}O_5)_n$.
Berat molekul	: 264 g/mol
Pemerian	: Tidak berasa dan berbau, serbuk berwarna putih berwujud granul-granul kecil, bentuknya oval dengan bentuk dan ukuran yang berbeda untuk tiap varietas tanaman.
Kelarutan	: Praktis tidak larut etanol dingin (95%) dan air dingin. Amilum mengembang dalam air dengan konsentrasi 5-10% pada suhu 37°C.
Stabilitas	: Higroskopis
Inkompaktibilitas	: Inkompatibel dengan zat pengoksidasi kuat. Senyawa ini dapat membentuk senyawa inklusi berwarna ketika bereaksi dengan iodine.
Kegunaan	: Bahan pengisi, penghancur dan pengikat pada pembuatan tablet (Suryani, 2013).

4. Magnesium Stearat

Magnesium stearat adalah salah satu pelubrican yang umum digunakan dalam pembuatan tablet karena harganya lebih ekonomis.

Sebagai lubrikan hidrofobik, magnesium stearat mampu membentuk lapisan yang tidak larut air di sekitar partikel ketika dicampurkan. Permukaan yang bersifat hidrofobik inilah yang menghambat penetrasi air ke dalam tablet, sehingga memperpanjang waktu hancurnya (Pratiwi *et al.*, 2023).

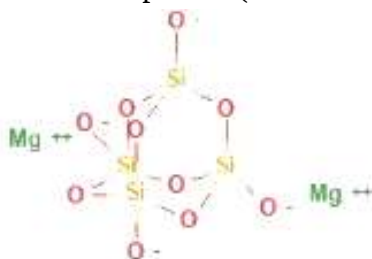


Gambar 5. Struktur Kimia Magnesium Stearat (Pubchem, 2025)

Nama	: Magnesium stearat
Nama lain	: Magnesium <i>salt</i> , Mg stearat
Rumus molekul	: C ₃₆ H ₇₀ MgO ₄
Berat molekul	: 591,24 g/mol
Pemerian	: Serbuk sangat halus, mengendap, putih terang, mempunyai bau hampir sama dengan asam stearat dan rasa yang khas.
Kelarutan	: Praktis tiak larut dalam etanol, etanol 95%, air, eter, sedikit larut pada benzoat panas dan etanol panas.
Stabilitas	: Stabil pada penyimpanan yang benar.
Inkompatibilitas	: Tidak cocok dengan asam kuat, garam besi, dan basa.
Kegunaan	: Sebagai bahan pelicin pada pembuatan tablet (Alita & Suprpto, 2023).

5. Talk

Talk merupakan magnesium silikat hidrat yang terdapat secara alami, dan terkadang mengandung sedikit aluminium silikat. Talk berfungsi sebagai bahan pelicin atau glidan karena memiliki banyak manfaat, anti-lekat, serta bahan pelicin (Abadi *et al.*, 2024) .

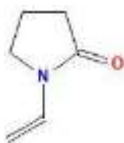


Gambar 6. Stuktur Kimia Talk (Pubchem, 2025)

Nama	: Talk
Nama Lain	: Talcum, <i>hydrous magnesium silicate</i>
Rumus Molekul	: $\text{Mg}_3\text{SiO}_{10}(\text{OH})_2$
Berat molekul	: 379,27 g/mol
Pemerian	: Talkum adalah serbuk sangat halus, berwarna putih.
Kelarutan	: Praktis tidak larut dalam air, asam encer, dan alkali encer.
Stabilitas	: Talk adalah bahan yang stabil.
Inkompatibilitas	: Talk inkompatibel dengan senyawa amonium kuarternier.
Kegunaan	: Talk digunakan sebagai pelicin (Pertiwi, 2012)

6. PVP

Polivinil Pirolidon (PVP) merupakan bahan pengikat yang berfungsi penting dalam pembuatan sediaan tablet. Kelebihan PVP dibandingkan pengikat lainnya adalah kemampuannya berfungsi sebagai pengikat yang baik, baik untuk proses granulasi basah, granulasi kering, maupun kempa langsung. Selain itu, PVP mampu meningkatkan kekerasan tablet serta membantu membentuk tablet yang lebih padat. PVP dengan konsentrasi antara 0,5% hingga 5% biasanya digunakan sebagai pengikat yang sangat baik dalam proses pembuatan tablet. Dengan konsentrasi tersebut, PVP dapat membantu meningkatkan kohesi antartpartikel, sehingga menghasilkan tablet yang lebih padat dan stabil (Mindawarnis & Hasanah, 2017).



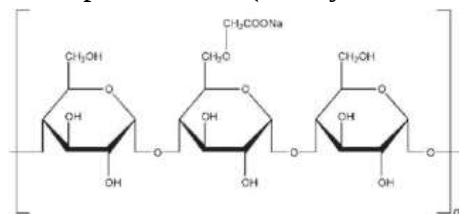
Gambar 7. Struktur Kimia PVP

Nama	: <i>Polyvinyl Pyrrolidone</i>
Nama lain	: Polivinil Piolidon, povidon, PVP
Rumus molekul	: $(\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2)_n$
Berat molekul	: 111,143 g/mol
Pemerian	: Serbuk sangat halus, berwarna putih hingga krem, tidak berbau, higroskopik.
Kelarutan	: Larut dalam asam, etanol, kloroform, air, dan metanol. Praktis tidak larut dalam eter, minyak, dan hidrokarbon.

- Stabilitas : Stabil pada suhu 110-130°C, dan mudah terurai dengan adanya udara dari luar.
- Inkompatibilitas : Jika ditambahkan thimerosal kan membentuk senyawa kompleks.
- Kegunaan : Sebagai bahan pengikat pada pembuatan sediaan tablet (Cahyani *et al.*, 2023).

7. Explotab

Explotab merupakan bahan penghancur yang memiliki fungsi penting dalam sediaan farmasi. Explotab memiliki kapasitas pengembangan yang signifikan, sehingga dapat mempermudah pemecahan tablet dan menghasilkan waktu hancur yang lebih singkat. Namun kekurangan dari penggunaan explotab berlebihan adalah dapat meningkatkan kekerasan tablet. Kekerasan tablet ini berkorelasi terbalik dengan kerapuhan semakin tinggi kekerasan tablet, maka semakin kecil nilai kerapuhan tablet (Nofriyaldi, 2019).



Gambar 8. Struktur Kimia explotab (Rowe *et al.*, 2009)

- Nama : *Sodium Starch Glycolate*
- Nama Lain : Covagel, Explotab, Primogel.
- Rumus Molekul : $(C_6H_9NO)_n$
- Berat Molekul : 500.000 - 11.000.000 g/mol.
- Pemerian : Serbuk berwarna putih atau hampir putih dan higroskopis.
- Kelarutan : Praktis tidak larut dalam air, eter dan etanol.
- Stabilitas : Disimpan dalam wadah tertutup rapat.
- Inkompatibilitas : Inkompatibel dengan asam askorbat.
- Kegunaan : Penghancur pada tablet dan kapsul (Anggraini, 2016).

8. Avicel PH 102

Avicel merupakan selulosa mikrokristalin yang diproduksi melalui proses hidrolisis terkontrol terhadap α -selulosa menggunakan larutan asam mineral encer. Dalam bidang farmasi, Avicel PH banyak digunakan sebagai bahan pengisi tablet yang dapat diaplikasikan baik

pada metode granulasi maupun kempa langsung. Salah satu variannya adalah Avicel PH 102, yaitu produk hasil aglomerasi yang memiliki distribusi ukuran partikel lebih besar, sehingga memberikan sifat alir dan kompresibilitas yang lebih baik pada proses pembuatan tablet (Nawang Sari, 2019).



Gambar 9. Struktur Kimia Avicel PH 102 (Pubchem, 2025)

Rumus molekul	: $(C_6H_{10}O_5)_n$
Nama kimia	: <i>Microcrystalline Cellulose, Cellulose, Microcrystalline</i>
Berat molekul	: 36000 g/mol
Pemerian	: Bubuk kristal putih, tidak berbau, tidak berasa, terdiri dari partikel berpori.
Kelarutan	: Sedikit larut dalam larutan natrium hidroksida 5% b/v; praktis tidak larut dalam air, asam encer, dan sebagian besar pelarut organik.
Stabilitas	: Stabil meskipun higroskopis. Bahan curah harus disimpan dalam wadah yang tertutup rapat di tempat yang sejuk dan kering.
Inkompatibilitas	: Inkompatibel dengan zat pengoksidasi kuat.
Kegunaan	: <i>Adsorbent</i> (20-90%), <i>antiadherent</i> (5-20%), dan <i>pengikat tablet</i> (20-90%) (Sulaiman <i>et al.</i> , 2011).

J. Landasan Teori

Ramipril adalah obat antihipertensi yang diklasifikasikan dalam BCS kelas II, dengan karakteristik berupa kelarutan yang rendah namun memiliki permeabilitas yang tinggi di saluran gastrointestinal (Husna *et al.*, 2023). Dengan memiliki kelarutan yang rendah, ramipril akan berpengaruh pada ketersediaan hayati (bioavailabilitas) di dalam tubuh (Darusman & Siti, 2017). Salah satu metode yang dapat digunakan untuk obat dosis rendah seperti ramipril adalah dengan menggunakan campuran interaktif.

Campuran interaktif merupakan jenis campuran di mana partikel obat berukuran mikron melekat pada permukaan partikel pembawa (*host*) yang memiliki ukuran lebih besar, dan umumnya digunakan untuk sediaan obat dengan dosis rendah. Teknologi ini memberikan manfaat khusus dalam formulasi obat dosis rendah seperti ramipril, karena mampu meningkatkan homogenitas campuran, menjaga kestabilan, serta mempercepat laju disolusi obat (Kuncahyo, 2009). Partikel *host* berukuran 30/40 merupakan partikel halus yang lolos ayakan *mesh* 30 dan tertahan di *mesh* 40. Menurut penelitian Bestari *et al.* (2017) ukuran partikel yang lebih kecil meningkatkan luas permukaan kontak dengan pelarut, sehingga mempercepat disolusi, meningkatkan bioavailabilitas, serta mendukung homogenitas dan stabilitas.

Pelicin yang digunakan dalam pembuatan tablet campuran interaktif ramipril adalah Mg stearat dan talk. Mg stearat berfungsi sebagai pelicin karena memiliki sifat pelumasan yang unggul serta dapat mengatasi keterbatasan efek pelicin dari talk. Penggunaan Mg stearat dapat menyebabkan waktu hancur tablet campuran interaktif lebih panjang dibandingkan dengan penggunaan talk (Kuncahyo, 2009). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sofyan *et al* (2015), kombinasi antara Mg stearat dan talk pada tablet ibuprofen terbukti dapat meningkatkan profil disolusi dan menghasilkan keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet yang baik.

Simplex Lattice Design (SLD) adalah metode optimasi yang digunakan untuk menentukan perbandingan komposisi bahan dalam suatu campuran, sehingga hanya dengan beberapa variasi perbandingan dapat diperoleh formulasi campuran yang optimal (Ermawati *et al.*, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Kuncahyo *et al* (2009), mengkombinasi Mg stearat dan talk dengan menggunakan *Simplex Lattice Design* menghasilkan mutu fisik tablet prednison yang baik seperti kekerasan tablet tinggi, kerapuhan tablet rendah, waktu hancur tablet menjadi singkat, dan disolusi yang meningkat dengan proposi Mg stearat dan talk (1:1).

K. Hipotesis

Berdasarkan rumusan masalah yang sudah dibuat dapat dihasilkan hipotesis sebagai berikut :

1. Kombinasi pelicin Mg stearat dan talk berpengaruh signifikan terhadap mutu fisik tablet campuran interaktif ramipril dengan ukuran *host* 30/40, yang ditunjukkan melalui parameter seperti kekerasan, kerapuhan, waktu hancur yang lebih baik dan dapat meningkatkan profil disolusi.
2. Proposi Mg stearat dan talk (1:1) dapat menghasilkan tablet ramipril dengan mutu fisik yang meliputi kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan disolusi yang optimum, berdasarkan parameter kritis yang dianalisis menggunakan metode *Simplex Lattice Design*.