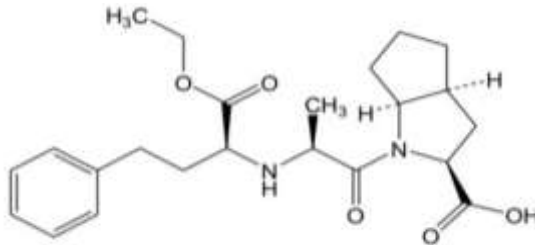


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Ramipril

Ramipril memiliki nama kimia *(2S,3aS,6aS)-1-[(S)-1-karboksi-3-fenilpropil-1H-siklopenta[b]-2-asam karboksilat etil ester*, rumus molekul ramipril yaitu $C_{23}H_{32}N_2O_5$ dengan berat molekul (BM) 416,5 g/mol. Ramipril merupakan serbuk hablur putih atau hampir putih. Ramipril memiliki kelarutan yang agak sulit dalam air, tetapi akan mudah larut dalam methanol. Penetapan kadar ramipril dengan cara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) yang dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi *L1* dan kecepatan alir lebih kurang 1,8 mL. Ramipril disimpan dalam wadah yang tertutup rapat (Kemenkes RI, 2020).



Gambar 1. Struktur Kimia Ramipril (Kemenkes, 2020)

Ramipril adalah obat golongan ACE inhibitor (ACEI) yang mempunyai fungsi ganda, yaitu sebagai agen pencegahan sekaligus pengobatan penyakit kardiovaskular. ACEI memberikan efek yang tidak langsung dalam upaya pencegahan dan membantu mengurangi terjadinya hipertrofi ventrikel kiri. Ramipril memiliki efek samping berupa batuk kering, pusing, mual muntah dan penurunan nafsu makan (Nurmalika *et al.*, 2024).

Mekanisme kerja ramipril adalah melalui penghambatan perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin adalah agen penyempitan pembuluh darah yang dapat memicu sekresi aldosterone. ACEI juga dapat menghambat degradasi bradikinin dan mengaktifkan sintesa zat yang menimbulkan vasodilatasi, seperti prostaglandin E2 dan prostasiklin yang memicu pelebaran pembuluh darah. Ramipril merupakan obat yang dapat digunakan untuk mengatasi hipertensi ringan hingga sedang, gagal jantung kongestif, mencegah infark miokard, mencegah stroke, kematian, gangguan jantung, atau pasien yang memerlukan tindakan revaskularisasi. Penggunaan ramipril dan

candesartan secara bersamaan dapat berinteraksi farmakodinamik yang tergolong berat, yaitu dapat meningkatkan risiko hipotensi, gangguan fungsi ginjal, dan hiperkalemia. Risiko hiperkalemia pada lansia semakin tinggi hal itu memicu terjadinya dehidrasi, gangguan ginjal, diabetes atau gangguan jantung stadium lanjut. Oleh karena itu, kombinasi ACEI dan antagonis reseptor angiotensin II tidak disarankan, khususnya pada pasien yang menderita nefropati diabetik (Ramdani *et al.*, 2024).

Ramipril merupakan obat yang masuk ke dalam kategori BCS tipe II, yang memiliki karakteristik kelarutan yang rendah namun permeabilitas tinggi. Sifat kelarutan dan kelembaban yang rendah pada ramipril dapat menyebabkan tingkat disolusi yang tidak optimal, serta dapat berpengaruh pada variasi bioavailabilitas. Dua faktor utama yang menyebabkan rendahnya bioavailabilitas ramipril adalah kelarutan yang buruk dalam air dan tingginya tingkat metabolisme lintas pertama. Oleh karena itu, perlu dilakukan strategi untuk peningkatan kelarutan dan kecepatan obat ini (Rusli *et al.*, 2023).

B. Tablet

Tablet merupakan bentuk sediaan padat yang mengandung satu atau lebih jenis bahan aktif, dengan atau tanpa penambahan eksipien. Metode yang umum digunakan pada proses pembuatan yaitu granulasi basah, granulasi kering dan kempa langsung. Tablet yang berkualitas adalah tablet yang memiliki kriteria seperti memiliki kemampuan yang cukup terhadap tekanan fisik atau gangguan secara mekanis, namun tablet harus memenuhi persyaratan waktu hancur yang telah ditentukan (Mariyani *et al.*, 2012).

Tablet adalah bentuk sediaan farmasi yang dihasilkan dari proses pencampuran serbuk bahan aktif dan eksipien yang dikempa dalam *die* guna mendapatkan bentukan padat. Tablet memiliki berbagai jenis ukuran, bentuk, berat, kekerasan, waktu hancur, profil disolusi dan karakteristik lainnya, hal ini bergantung dengan tujuan pemakaian dan metode pembuatannya. Tablet yang sering diproduksi yaitu tablet yang digunakan dengan cara menelan seluruhnya, lalu tablet akan hancur dan melepaskan zat aktif pada sistem pencernaan (Parfati & Rani, 2018).

Tablet adalah sediaan farmasi yang paling sering mengalami peningkatan dari aspek formulasi. Kelebihan tablet yaitu memiliki bentuk sediaan yang kompak, biaya produksi relatif murah, pemberian

dosisi yang tepat, proses pengemasan yang mudah, serta tablet lebih praktis dibandingkan dengan sediaan farmasi lainnya (Putri & Husni, 2018). Tablet juga memiliki kekurangan, diantaranya sulit untuk diformulasikan pada zat aktif yang berdosisi besar, tidak kompresibel, atau hidrofobik, serta memiliki profil disolusi rendah. Onset kerja tablet lebih lambat dibandingkan dengan sediaan lainnya, tablet sulit untuk ditelan oleh anak-anak, lansia dan pasien sakit parah. Tablet memiliki rasa yang pahit, berbau tajam dan bahan aktif yang bersifat higroskopis akan mudah rusak (Mahdiyyah *et al.*, 2020).

Tablet tidak hanya mengandung bahan aktif saja, tablet juga mengandung bahan tambahan yang biasa disebut eksipien. Eksipien adalah zat tidak aktif yang dicampurkan ke dalam suatu sediaan farmasi bersama dengan bahan aktif dalam proses pembuatan, sehingga meningkatkan homogenitas dan menjaga stabilitas produk. Eksipien sifat fisika kimia dapat memberikan pengaruh yang besar terhadap parameter sediaan obat yang dihasilkan (Darji *et al.*, 2018). Kandungan eksipien dalam tablet sebagai berikut :

1. Bahan Pengisi

Bahan pengisi adalah suatu komponen yang tidak aktif secara farmakologis yang ditambahkan dalam formulasi sediaan tablet yang berfungsi sebagai penetapan bobot, ukuran tablet yang sesuai yang ditentukan bertujuan untuk memudahkan dalam proses pembuatan tablet serta dapat meningkatkan mutu fisik tablet (Kokafrinsia & Saryanti, 2021). Bahan pengisi yang telah dimodifikasi disebut *filler-binder*. *Filler-binder* memiliki kemampuan mengalir dan kompresibilitas yang baik, mampu untuk bercampur komponen lain, serta stabilitas yang tinggi. *Filler-binder* yang sering digunakan dalam pembuatan tablet secara kempa langsung yaitu laktosa, avicel pH 102, *starch* 1500, dikalsium fosfat dan kalsium sulfat dihidrat (Hadisoewignyo *et al.*, 2011).

2. Bahan Pengikat

Bahan pengikat merupakan bahan yang mampu menyatukan serbuk untuk menghasilkan granul atau terbentuk tablet yang solid. Bahan pengikat yang umum digunakan yaitu *povidone*, gelatin akasia, sukrosa, sorbitol, tragakan dan natrium alginat (Dewi & Karim, 2019). Bahan pengikat berfungsi untuk memastikan partikel-partikel serbuk dapat menyatu membentuk sebuah granulat. Selain tekanan ketika proses kompresi, kompartibilitas tablet juga dipengaruhi oleh bahan pengikat.

Penggunaan bahan pengikat bergantung pada sifat fisikokimia dari bahan aktif, kemampuan mengikat yang dibutuhkan dan tujuan konsumsi obatnya (Putri & Husni, 2018).

3. Bahan Penghancur

Penggunaan bahan penghancur untuk mempermudah pecah dan hancurnya tablet. Bahan penghancur berperan menyerap air masuk ke dalam tablet dan mengembang yang menyebabkan tablet terpecah menjadi partikel-partikel granul dalam sistem pencernaan (Khaidir *et al.*, 2015). Bahan penghancur juga dapat meningkatkan laju disolusi tablet. Bahan penghancur dikategorikan menjadi 2 jenis yaitu *disintegrant* biasa dan *superdisintegrant* yang memiliki kemampuan untuk menghancurkan tablet dalam waktu singkat. Secara umum, bahan penghancur memiliki beberapa mekanisme dalam proses menghancurkan tablet antara lain yaitu pengembangan (*swelling*), aksi kapiler, pemulihan tegangan (*strain recovery*), pemutusan ikatan antar partikel, serta interaksi termal. Bahan penghancur yang sering digunakan yaitu *explotab*, *crosspovidone*, *croscarmellose sodium*, *primojel* dan *sodium starch glycolate* (Pratiwi *et al.*, 2023).

4. Bahan pelicin

Bahan pelicin merupakan eksipien yang berperan penting dalam proses formulasi tablet. Bahan pelicin secara umum digunakan untuk mengurangi gaya gesek antara partikel bahan dengan dinding cetakan selama proses pencetakan tablet. Bahan pelicin juga digunakan untuk mengurangi kekuatan lekat antara partikel serbuk sehingga dapat melepaskan tablet dengan mudah dari alat cetak. Hal tersebut dapat mencegah risiko kerusakan fisik seperti terjadinya keretakan atau terpecahnya tablet. Mekanisme kerja bahan pelicin yaitu dengan membentuknya lapisan yang tipis pada permukaan partikel atau dinding alat pencetak tablet. Bahan pelicin yang sering digunakan umumnya bersifat hidrofobik seperti magnesium stearat, asam fumarat, talk dan stearat asam (Adam *et al.*, 2024).

Berdasarkan jenisnya dibagi menjadi 3 meliputi:

4.1 Glidan. Berperan untuk memperbaiki sifat alir granul, sifat air yang baik sangat diperlukan dalam pembuatan tablet sehingga granul dapat mengalir dengan baik selama proses pengempaan (Adam *et al.*, 2024).

4.2 Lubrikan. Berperan untuk mengurangi gaya gesek antara partikel dengan alat pencetak tablet. Lubrikan melindungi tablet dari

kerusakan fisik yang disebabkan oleh tekanan selama proses pengempaan yang berlebihan. Ada 2 jenis lubrikan berdasarkan kelarutannya dalam air, yaitu lubrikan bersifat hidrofilik seperti asam borat, natrium benzoate dan natrium klorida. Lubrikan yang bersifat hidrofobik seperti magnesium stearat, talk dan pati jagung (Adam *et al.*, 2024).

4.3 Anti-adheren. Berperan untuk mencegah partikel granul melekat pada punch alat kempa, hal ini mengurangi masalah gaya adhesi yang dapat menyebabkan kerusakan fisik tablet dan halangan dalam proses produksi. Contohnya seperti magnesium stearat, talk dan pati jagung (Adam *et al.*, 2024).

C. Campuran Interaktif

Campuran interaktif adalah suatu proses untuk menghasilkan pencampuran yang stabil dan homogen, hal ini terbentuk melalui proses penyatuan antar partikel-partikel yang halus dengan permukaan partikel yang ukurannya lebih besar dan memiliki permukaan yang kasar. Proses penyatuan ini terjadi disebabkan oleh gaya adhesi antar permukaan partikel, partikel-partikel tersebut tidak harus memiliki bentuk dan ukuran yang seragam. Pencampuran interaktif, salah satu komponen berupa partikel halus yang memiliki sifat kohesif, biasanya partikel yang berukuran kurang dari 100 μm yang memiliki sifat kohesif dan gaya gravitasi yang lemah (Rusmartati, 2003).

Campuran interaktif merupakan proses pencampuran yang menggunakan konstituen interaktif berupa partikel obat yang halus dan partikel pembawa (*host*). Gaya antarpartikel dalam campuran interaktif terjadi disebabkan oleh paling tidak satu jenis konstituen. Partikel obat yang lebih halus akan menempel pada partikel pembawa (*host*) yang berukuran lebih besar (Kuncahyo & Choiri, 2015). Homogenitas dan kestabilan pada campuran interaktif dipengaruhi oleh ukuran partikel *host*. Stabilitas campuran interaktif terhadap segregasi antara partikel *micronized* dan partikel *host* dipengaruhi oleh kekuatan gaya adhesi antarpartikel. Campuran interaktif memiliki keuntungan untuk suatu campuran dengan kandungan zat aktif berdosage rendah karena dapat memberikan jaminan campuran dengan homogenitas, stabilitas dan meningkatkan laju disolusi zat aktifnya (Kuncahyo *et al.*, 2009).

Keuntungan lainnya dari campuran interaktif yaitu kesederhanaan dan efisiensinya dibandingkan dengan metode yang lebih

kompleks seperti dispersi padat atau penggunaan polimer tambahan. Campuran interaktif ini hanya memerlukan alat pencampur sederhana seperti *cube mixer*, tanpa perlu ekspipien yang mahal atau tahapan produksi yang rumit (Kuncahyo *et al.*, 2025).

D. Ukuran Ayakan Mesh

Ayakan berfungsi sebagai alat untuk mengayak bahan sampai memiliki kehalusan 44 μm setara dengan ayakan *mesh* nomor 325. Nomor ayakan menunjukkan jumlah lubang per inci linear dengan panjang kawat. Ukuran ayakan *mesh* bertujuan untuk menghasilkan ukuran granul yang seragam atau menghasilkan ukuran granul yang sesuai guna untuk memudahkan dalam proses pembuatan tablet. Perbedaan ukuran ayakan *mesh* dapat mempengaruhi mutu fisik tablet yang diperoleh. Ukuran granul dapat mempengaruhi bobot rata-rata tablet, variasi bobot tablet, waktu hancur, kekerasan dan kemampuan mengalir granul (Aisah, 2012).

Ukuran partikel granul dapat mempengaruhi kecepatan pelepasan zat aktif dalam berbagai sediaan. Pengayakan ukuran partikel granul dapat meningkatkan kecepatan absorpsi dan mempercepat proses pelarutan (Octavia *et al.*, 2012). Ukuran partikel granul juga dapat mempengaruhi sifat alir granul dikarenakan semakin besar ukuran partikel dapat mengurangi gaya gesekan antar partikel sehingga kemampuan mengalir menjadi lebih baik (Hilaria & Octavia, 2020).

Ukuran *mesh* 18/40 dapat menghasilkan ukuran partikel *host* yang mempunyai tingkat porositas lebih rendah, maka jumlah dan ukuran rongga yang terbentuk antar partikel lebih sedikit, sehingga pada saat dikempa *host* akan lebih padat dan menghasilkan tablet yang lebih keras dan kompak (Aisah, 2012). Ukuran granul *host* yang besar umumnya mempunyai tingkat gesekan antar partikel lebih rendah, sehingga granul dapat mengalir lebih mudah (Kuncahyo *et al.*, 2025). Ukuran *mesh* 18/40 artinya *host* lolos pada ayakan *mesh* no 18 tetapi tidak lolos pada ayakan *mesh* no 40.

E. Mutu Fisik Granul

1. Uji Waktu alir

Waktu alir dilakukan untuk memastikan granul mempunyai kemampuan mengalir atau tidak dalam mesin pencetak tablet. Faktor yang mempengaruhi baik atau tidaknya waktu alir yaitu ukuran, bentuk,

dan kelembaban granul. Granul yang memiliki kemampuan mengalir buruk akan menyebabkan saat mengalir dari *hopper* ke dalam *die* dengan tidak sempurna sehingga berat tablet yang diperoleh tidak konstan dan akan berpengaruh dalam keseragaman bahan aktif yang terkandung dalam tablet. Waktu alir yang baik untuk granul yaitu < 10 g/detik (Khaidir *et al.*, 2015).

2. Uji Sudut Diam

Sudut diam adalah sudut yang dihasilkan antara permukaan atas tumpukan granul dan bidang datar horizontal. Tujuan dilakukan pengujian sudut diam adalah untuk mengetahui kemampuan mengalir granul yang dibuat dengan diukurnya tinggi dan jari-jari pada tumpukan granul. Sudut diam yang baik yaitu sudut diam yang kurang dalam rentang 30°. Faktor-faktor yang mempengaruhi sudut diam antara lain yaitu ukuran granul dan kelembaban granul. Karakteristik pengukuran sifat alir sudut diam berhubungan dengan gaya gesek interpartikel atau ketahanan terhadap gaya kohesif antar partikel (Mulyadi *et al.*, 2011). Menghitung sudut diam dengan rumus:

$$\tan \theta = \frac{2h}{d} \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan : h = Tinggi tumpukan (kerucut)

d = Diameter tumpukan (kerucut)

Tabel 1. Hubungan Antara Nilai Sudut Diam Dan Kemampuan Mengalir

<i>Flow Property</i>	<i>Angle 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>Very poor</i>	56-65
<i>Very, very poor</i>	≥66

Sumber: Analisis Mutu Fisik Granul Ekstrak Kulit Manggis Dengan Metode Granulasi Basah (Solikhati *et al.*, 2022)

3. Uji Pengetapan

Pengetapan dilakukan untuk menentukan kepadatan dalam sediaan tablet. Pengetapan menunjukkan berkurangnya volume granul akibat adanya hentakan atau getaran, pengetapan dilakukan dengan ketukan sebanyak 100 kali atau 500 kali. Nilai indeks kompresibilitas dipengaruhi bentuk, ukuran, serta distribusi ukuran partikel. Indeks kompresibilitas yang rendah menandakan bahwa granul akan mampu menyusun dengan baik sehingga volume tidak berkurang secara signifikan ketika proses pengetapan (Khaidir *et al.*, 2015).

Tabel 2. Hubungan Indeks Kompresibilitas Dan Rasio Hausner Dengan Sifat Alir

Indeks Kompresibilitas (%)	Rasio Hausner	Sifat Alir
< 10	1,00-1,11	Sangat baik sekali
11-15	1,12-1,18	Sangat baik
16-20	1,19-1,25	Baik
21-25	1,26-1,34	Cukup baik
26-31	1,35-1,45	Buruk
32-37	1,46-1,59	Sangat buruk
>38	>1,60	Sangat buruk sekali

Sumber: Analisis Mutu Fisik Granul Ekstrak Kulit Manggis Dengan Metode Granulasi Basah (Solikhati *et al.*, 2022)

F. Mutu Fisik Tablet

1. Uji Keseragaman Kandungan

Uji keseragaman kandungan dilakukan bertujuan untuk mengetahui kandungan atau yang berada dalam sediaan tablet telah memenuhi persyaratan yang tercantum atau tidak. Mutu fisik tablet juga dipastikan dengan melihat keseragaman kandungan. Keseragaman kandungan suatu tablet berperan dalam bertanggung jawab terhadap ketepatan dosis yang berpengaruh terhadap efektivitas terapi (Arista *et al.*, 2018).

2. Uji Kekerasan

Kekerasan ialah parameter kritis penilaian mutu fisik dalam tablet, kekerasan merupakan kemampuan tablet untuk dapat bertahan dari segala tekanan mekanis. Kekerasan dapat mempengaruhi stabilitas tablet selama penyimpanan. Tablet yang memiliki kekerasan yang optimal akan lebih stabil dan memiliki kemampuan bertahan cukup lama, sedangkan tablet dengan kerapuhan yang rendah akan tidak mudah untuk pecah atau hancur. Nilai standar untuk kekerasan tablet adalah 4 kg – 8 kg/tablet (Wahyudi *et al.*, 2024).

3. Uji Kerapuhan

Alat yang digunakan untuk uji kerapuhan adalah *friabilator tester*. Cara melakukan uji ini dengan menimbang tablet dengan total bobot sebesar 6,5 gram, hasil penimbangan tersebut (a gram), kemudian masukkan tablet yang sudah ditimbang ke dalam alat dan dinyalakan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Tablet yang telah diuji dikeluarkan dari alat dan ditimbang kembali (b gram) (Rusdiah *et al.*, 2021). Kemenkes RI (2020) dalam Farmakope Indonesia edisi VI, nilai kerapuhan yang baik yaitu $\leq 1\%$. Kerapuhan merupakan parameter kritis mutu fisik dalam tablet, kerapuhan ialah ukuran dari kemampuan tablet sejauh mana dapat bertahan terhadap benturan fisik. Kerapuhan bukan

hanya mempengaruhi kemampuan bertahan tablet, tetapi mempunyai pengaruh terhadap stabilitas selama penyimpanan dan pendistribusian (Wahyudi *et al.*, 2024).

4. Uji Waktu Hancur

Alat yang digunakan untuk uji waktu hancur adalah *disintegration tester*. Penggunaan alat tersebut dengan cara memasukkan satu persatu tablet pada masing-masing tabung dalam alat. Medium yang digunakan pada uji waktu hancur yaitu air dengan suhu 37°, kecuali dikatakan lain, menggunakan medium yang tertera pada masing-masing monografi. Selama proses uji ini harus mencatat waktu hancur tablet. Tablet yang digunakan pada uji ini sebanyak 6 tablet, waktu hancur dianggap sempurna bila tidak ada sisa bagian tablet pada kasa alat Cahyani *et al.*, 2023). Kemenkes RI (2020) dalam Farmakope Indonesia edisi VI, waktu hancur yang baik yaitu ≤ 15 menit.

5. Uji Disolusi

Uji disolusi adalah pengujian *in vitro*, uji tersebut dilakukan pada luar tubuh dengan memanfaatkan alat yang mensimulasikan kondisi lambung manusia. Uji disolusi dimanfaatkan untuk menentukan nilai tingkat ketersediaan secara hayati obat, yaitu kecepatan dan jumlah obat yang dapat mencapai sirkulasi sistemik. Uji disolusi bertujuan untuk mengukur laju dan banyaknya zat aktif dalam media disolusi dengan ada satu eksipien atau lebih yang terkomposisi dalam sediaan padat. Uji disolusi *in vitro* dimanfaatkan untuk mengetahui pelepasan obat dan harus membuktikan terdapat perbedaan secara *in vivo* yang disebabkan oleh variasi dalam formulasi (Seselia *et al.*, 2023).

6. Penetapan Kadar

Penetapan kadar merupakan proses analisis kuantitatif yang dimanfaatkan untuk menentukan konsentrasi bahan aktif obat dalam sediaan farmasi. Penetapan kadar bertujuan untuk menjamin bahwa kandungan zat aktif sesuai dengan standar yang tercantum dalam Farmakope Indonesia edisi VI. Penetapan kadar bertujuan untuk memastikan obat yang beredar di masyarakat memiliki tingkat efektivitas yang sejalan dengan tujuan terapi yang diinginkan. Penetapan kadar ini biasanya dilakukan menggunakan instrument spektrofotometer UV-Vis (Uno *et al.*, 2015).

Spektrofotometer UV-Vis bekerja dengan prinsip bahwa cahaya monokromatik yang melewati suatu larutan akan mengalami sebagian penyerapan, pemantulan dan transmisi. Dalam analisis kuantitatif,

digunakan pendekatan komparatif melalui kurva kalibrasi yang menggambarkan hubungan antara konsentrasi dan absorbansi larutan, penentuan konsentrasi dilakukan berdasarkan nilai absorbansi yang diperoleh dan dipengaruhi adanya senyawa kompleks sesuai dengan obat yang dianalisis (Fatimah & Yanlinastuti, 2016). Keuntungan menggunakan instrumen spektrofotometer UV-Vis yaitu pengujian mudah dilakukan, pengujian membutuhkan waktu yang cepat dan memperoleh hasil analisis yang spesifik (Uno *et al.*, 2015).

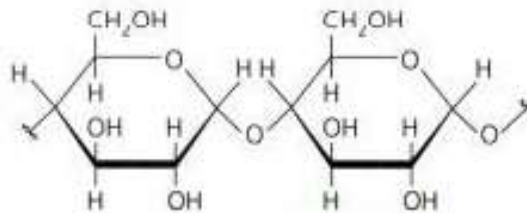
G. Monografi Bahan

1. Amilum

Amilum ialah golongan polisakarida karbohidrat yang terdapat pada tumbuhan. Amilum merupakan polimer homogen berasal dari glukosa yang tergabung melalui rantai yang mirip dengan maltosa. Amilum ada 2 jenis yaitu amilosa dan amilopektin. Amilosa dan amilopektin dilarutkan dalam larutan iodine, amilosa akan menghasilkan warna biru dan amilopektin menghasilkan warna merah ungu. Amilum dalam tumbuhan banyak disimpan di akar, biji-bijian atau umbi, dan batang (Nurcahyani *et al.*, 2019). Amilum memiliki sifat yang tidak larut dalam air, berbentuk bubuk berwarna putih, hambar dan tidak memiliki aroma (Rosmawati, 2013). Komponen amilum pada umumnya mengandung amilopektin lebih besar dibandingkan amilosa yaitu dengan komposisi 80-90% amilopektin dan 10-20% amilosa (Ayu & Dicky, 2013).

Amilum pada proses pembuatan tablet berfungsi sebagai bahan penghancur, bertujuan untuk memudahkan tablet hancur saat berinteraksi dengan cairan yang berada dalam sistem pencernaan. Daya hancur yang dimiliki oleh amilum dipengaruhi oleh amilosa, alasannya karena amilosa memiliki kemampuan untuk menyerap air yang dapat mempengaruhi proses pengembangan amilum. Tablet ketika berinteraksi dengan cairan dalam sistem pencernaan, tablet akan mengembang dan akhirnya terdisintegrasi. Kelebihan yang dimiliki amilum yaitu murah dan mudah didapatkan (Rashati & Fauziah, 2022). Kekurangan amilum sebagai eksipien tablet menyebabkan tablet yang mudah rapuh, rendahnya kekerasan tablet dan waktu hancur yang cepat. Amilum dalam pembuatan tablet yaitu mempunyai kompresibilitas dan sifat alir yang kurang optimal, sehingga tidak cocok untuk digunakan sebagai bahan tambahan pada tablet kempa langsung. Upaya untuk meningkatkan sifat

amilum alami yang kurang optimal dengan cara melalui proses modifikasi (Azhary *et al.*, 2019).



Gambar 2. Struktur Kimia Amilum (Rowe *et al.*, 2009)

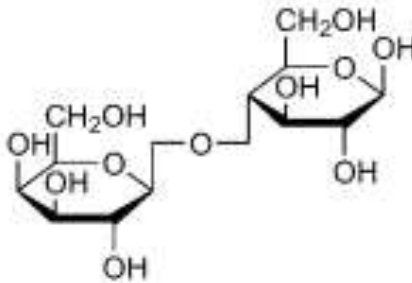
Nama	: <i>Amylum</i>
Rumus molekul	: $C_6H_{10}O_5$
Berat molekul	: 264 g/mol
Pemerian	: Serbuk putih berbentuk granul kecil, tidak berbau dan tidak berasa
Kelarutan	: Amilum praktis sukar larut dalam air dan etanol dingin
Stabilitas	: Higroskopis
Inkompatibilitas	: Amilum inkompatibel dengan oksidator kuat

2. Laktosa

Laktosa merupakan golongan disakarida alami yang terdiri dari galaktosa dan glukosa yang ditemukan dalam susu hewan mamalia. Laktosa yang beredar di pasaran itu diproduksi dari susu sapi melalui proses kondensasi glukosa dan galaktosa yang terbentuk melalui ikatan glikosida 1-4 β . Laktosa memiliki nama sistematis yaitu *O-b-D-Galactopyranosyl-(1-4)-b-D-glucopyranose*. Laktosa memiliki karakteristik berupa serbuk berbentuk kristal warna putih dengan komposisi β -laktosa anhidrat sebanyak 70-80% dan α -laktosa anhidrat sebanyak 20-30%. Laktosa anhidrat yang tersedia dipasaran bersifat higroskopis ketika berada dalam kondisi kelembaban relatif tinggi (Sulaiman & Sulaiman, 2020).

Laktosa bersifat hidrofilik dan berfungsi sebagai eksipien yang memberikan pengaruh yang optimal terhadap kompresibilitas dan kemampuan mengalir. Proses formulasi tablet, peningkatan konsentrasi laktosa akan menyebabkan meningkatnya kekerasan tablet. Laktosa salah satu bahan pengisi yang paling umum digunakan dalam formulasi tablet karena dapat mencapai berat tablet sesuai yang diinginkan (Kusuma & Prabandari, 2020). Kelebihan laktosa yaitu memiliki stabilitas yang baik ketika dikombinasikan dengan sebagian besar bahan

aktif dan laktosa relatif ekonomis. Kekurangan laktosa ialah tidak dapat digunakan dalam proses kempa langsung sehingga harus dimodifikasi terlebih dahulu (Sà & Fudholi, 2011).



Gambar 3. Struktur Kimia Laktosa (Rowe *et al.*, 2009)

Nama	: Laktosa
Nama kimia	: <i>O-b-D-Galactopyranosyl-(1-4)-b-D-glucopyranose</i>
Rumus molekul	: $H_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$
Berat molekul	: 100,09 g/mol
Pemerian	: Serbuk putih atau hampir putih
Kelarutan	: Mudah larut dalam air, praktis sukar larut dalam etanol
Stabilitas	: Laktosa mudah teroksidasi menjadi warna kecoklatan, reaksi ini terjadi karena pengaruh cahaya dan lembab
Inkompatibilitas	: Laktosa inkompatibel dengan aminofilin, asam amino dan amfetamin

3. Explotab

Explotab merupakan jenis bahan penghancur yang umum digunakan dalam proses formulasi tablet. Penambahan explotab dalam formulasi tablet bertujuan untuk menjamin tablet pada saat dikonsumsi akan terurai dengan cepat, sehingga zat aktif pada tablet akan dilepaskan dan terserap oleh tubuh dengan optimal. Explotab mengandung sodium starch glycolate yang berupa turunan dari pati yang telah dimodifikasi (Ramdani *et al.*, 2024).

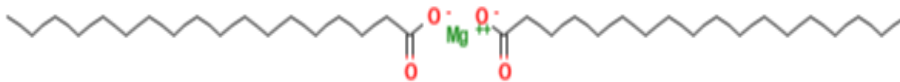
Mekanisme kerja explotab dengan cara menyerap air cepat dan dapat mengembang pada air sebesar 200-300%, hal ini menyebabkan terjadinya hidrofilitas dan pengembangan serta terdisintegrasi dengan cepat. Keuntungan explotab yaitu mampu menyerap cairan masuk ke

Nama	: Polivinil Piroolidon
Nama lain	: Povidon
Rumus molekul	: $(C_3H_4O_2)_n$
Berat molekul	: 111,143 g/mol
Pemerian	: Serbuk putih hingga kuning, higroskopik, serbuk halus dan tidak berbau
Kelarutan	: PVP mempunyai kelarutan yang baik dalam metanol, air, etanol 95% dan kloroform, tetapi hampir tidak larut dalam larutan eter.
Stabilitas	: Stabil pada suhu 110-130°C, stabil disimpan pada tempat kering, mudah teroksidasi dengan udara dan dapat bercampur dengan air
Inkompatibilitas	: PVP inkompatibel dengan asam salisilat, fenobarbital, tanin dan iodin

5. Magnesium Stearat

Magnesium stearat merupakan bahan pelicin yang sering digunakan dalam formulasi tablet. Magnesium stearat berperan untuk mengurangi gaya gesek antar partikel zat aktif dengan cetakan tablet selama proses pengempaan. Magnesium stearat dapat mempengaruhi kekerasan dan kerapuhan suatu tablet. Pemakaian magnesium stearat secara berlebihan dapat menimbulkan tablet menjadi sangat licin sehingga dapat menurunkan daya tablet untuk dikompresi dengan optimal, hal ini akan berpotensi menghasilkan tablet lebih rapuh, kesulitan dalam proses produksi, serta meningkatkan risiko tidak memenuhi syarat mutu fisik tablet (Prayoga *et al.*, 2024).

Keunggulan magnesium stearat yaitu mampu meningkatkan kemampuan mengalir serbuk, mengurangi gesekan pada mesin cetak tablet, mencegah risiko melekatnya partikel pada cetakan, serta berfungsi sebagai anti-adheren yang dapat menjaga kestabilan dalam proses pencetakan tablet (Pahlevi *et al.*, 2024).



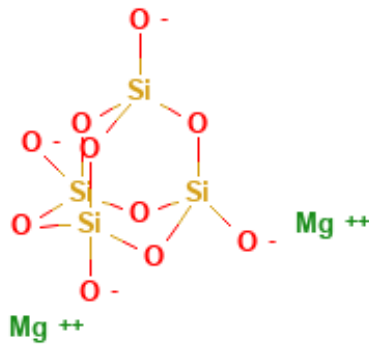
Gambar 5. Struktur Kimia Mg Stearat (Pubchem., 2025)

Nama	: Magnesium stearat
Nama lain	: Mg stearat, magnesium salt
Rumus molekul	: $C_{36}H_{70}MgO_4$
Berat molekul	: 591,24 g/mol
Pemerian	: Serbuk putih, serbuk halus dan berbau mirip dengan asam stearat
Kelarutan	: Mg stearat mempunyai kelarutan yang praktis sukar larut dalam etanol 95%, air, eter dan sedikit larut dalam etanol panas atau benzoat panas
Stabilitas	: Stabil jika penyimpanan dilakukan dengan benar
Inkompatibilitas	: Magnesium stearat inkompatibel dengan aspirin, garam besi, bahan oksidator kuat

6. Talk

Talk merupakan bahan pelicin atau glidan yang digunakan dalam proses formulasi tablet. Talk memiliki banyak fungsi antaranya sebagai bahan pelicin, bahan pelumas dan anti-adheren. Talk memiliki sifat sukar larut dalam air yang menyebabkan terbentuknya lapisan film pada partikel bahan aktif sehingga akan menurunkan gaya gesek antar partikel dan dapat mengalir dengan mudah (Alita & Suprpto, 2023). Kemampuan alir yang baik akan membantu menghasilkan tablet dengan bobot seragam. Talk juga dapat mempengaruhi waktu hancur tablet, hal ini disebabkan oleh kemampuan kohesivitas antartpartikel granul sehingga tablet menjadi lebih padat, tidak mudah hancur dan waktu hancur cenderung lebih lama. Keuntungan penggunaan talk mampu mencegah munculnya noda gelap pada tablet karena penyebaran talk yang lebih merata menghasilkan tablet dengan tampilan yang baik (Wijayanti *et al.*, 2009).

Keuntungan penggunaan talk antara lain harga yang ekonomis, mudah untuk didapatkan, tidak diserap oleh sirkulasi sistemik sehingga masuk kategori bahan tidak beracun. Kekurangan talk sebagai agen pelumas masih kurang baik, sehingga penggunaan talk harus dikombinasikan dengan magnesium stearat agar mempunyai agen pelumas yang optimal (Herzanti & Suprpto, 2023).

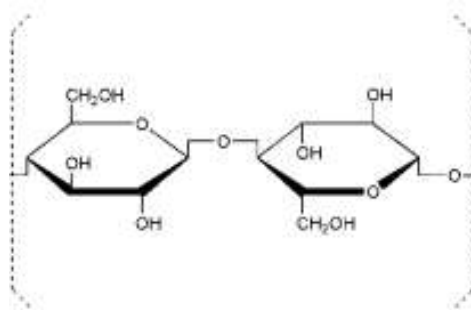


Gambar 6. Struktur Kimia Talk (Pubchem, 2025)

Nama	: Talk
Nama lain	: <i>Talcum</i>
Rumus molekul	: $\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$
Berat molekul	: 347,26 g/mol
Pemerian	: Serbuk hablur yang sangat halus, berwarna putih hingga keabu-abuan, berkilat dan mudah menempel pada kulit dan terbebas dari butiran
Kelarutan	: Talk hampir tidak larut dalam hampir semua pelarut
Stabilitas	: Stabil jika penyimpanan dilakukan dengan benar
Inkompatibilitas	: Talk inkompatibel dengan zat yang mengandung aluminium kuarterner

7. Avicel PH 102

Avicel PH 102 atau dapat disebut juga mikrokristalin selulosa adalah salah satu bentuk selulosa. Avicel PH 102 merupakan serbuk selulosa murni yang diperoleh melalui proses hidrolisis terkontrol terhadap α -selulosa yang berasal dari tanaman yang memiliki serat (Erdiwan, 2022). Bahan ini banyak digunakan dalam metode kempa langsung. Avicel PH 102 berperan sebagai bahan pengisi dalam formula pembuatan tablet. Avicel PH 102 memiliki kemampuan disolusi yang baik, dapat meningkatkan kompektibilitas tablet, serta menunjukkan sifat deformasi plastis, sehingga menghasilkan tablet dengan kekerasan yang tinggi, kerapuhan yang rendah dan memiliki waktu hancur yang singkat (Nofriyaldi *et al.*, 2020).



Gambar 7. Struktur Kimia Avicel PH 102 (Rowe *et al.*, 2009)

Nama	: Avicel PH 102
Nama lain	: <i>Microcrystalline cellulosa</i>
Rumus molekul	: $(C_6H_{10}O_5)_n$
Berat molekul	: 36000 g/mol
Pemerian	: Serbuk kristal berwarna putih, partikel berpori, tidak berasa dan tidak berbau
Kelarutan	: Avicel PH 102 sedikit larut dalam larutan natrium hidroksida 5% b/v, praktis tidak larut dalam air, asam encer dan sebagian besar pelarut organik
Stabilitas	: Stabil walaupun higroskopis
Inkompatibilitas	: Avicel PH 102 inkompatibel dengan zat oksidator kuat

H. Validasi Metode Analisis

Validasi metode analisis ialah suatu proses penilaian terhadap parameter tertentu melalui percobaan laboratorium yang bertujuan untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan untuk penggunaannya. Validasi ulang harus dilakukan karena meskipun validasi sebelumnya telah memperoleh data yang sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan, metode dinyatakan valid dalam suatu kondisi belum tentu valid dalam kondisi yang berbeda, hal ini dipengaruhi oleh kemungkinan perbedaan dalam peralatan dan pereaksi yang digunakan (Sukmawati *et al.*, 2018). Parameter validasi metode analisis yang umum digunakan yaitu akurasi, presisi, spesifitas, linearitas dan rentang.

1. Akurasi

Akurasi merupakan ukuran yang menyatakan derajat kedekatan hasil analisis dengan konsentrasi analit yang sesungguhnya. Nilai akurasi umumnya dinyatakan dalam bentuk presentase perolehan kembali atau

recovery setelah melakukan spiking pada sampel. akurasi dihasilkan dengan cara membandingkan hasil analisis dengan *Standard Reference Material* / SRM yang dapat disebut juga bahan rujukan standar (Kemenkes RI, 2020).

2. Presisi

Presisi merupakan ukuran kesesuaian antara sekumpulan hasil analisis yang dihasilkan dari pengukuran berulang pada campuran yang homogen. Presisi umumnya dievaluasi dalam 3 tingkatan berbeda meliputi keterulangan (*repetibility*) presisi antara (*intermediate precision*) dan ketertiruan (*reproduksibility*). Kriteria dalam metode memenuhi persyaratan apabila RSD (simpangan baku relatif) < 2% (Kemenkes RI, 2020).

3. *Limit of Detection* (LOD) dan *Limit of Quantitation* (LOQ)

Limit of Detection (LOD) merupakan jumlah terkecil dari suatu analit dalam sampel yang dapat dideteksi dan memberikan respon signifikan dibandingkan blanko. *Limit of Quantitation* (LOQ) merupakan parameter uji batas sebagai jumlah terkecil suatu analit dalam sampel yang dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama. V_{x0} adalah koefisien fungsi regresi untuk menggambarkan kelinearan suatu kurva di mana nilai r dapat memperkuat kelinear suatu kurva bila nilai $V_{x0} < 2\%$ untuk memenuhi syarat (Harmita, 2004).

4. Linearitas

Linearitas merupakan kemampuan suatu metode analisis yang menghasilkan respons yang sebanding, baik secara langsung maupun melalui transformasi matematis terhadap konsentrasi analit dalam sampel. Rentang metode merupakan batas bawah dan atas kadar analit yang sudah terbukti dapat diukur dengan tingkat kecermatan, keseksamaan dan linearitas yang bisa diterima. Penetapan linearitas dengan cara mencari persamaan regresi linear $Y = a + bx$ dan menentukan koefisien korelasinya (r). Nilai koefisien korelasi (r) dikatakan ideal bila nilai r mendekati 1 menunjukkan bahwa hubungan linearitas konsentrasi analit menghasilkan absorbansi yang terukur baik (Kemenkes RI, 2020).

5. Spesifisitas

Spesifisitas merupakan suatu metode yang mampu hanya mengukur senyawa tertentu saja secara akurat dengan adanya komponen lain yang diperkirakan terdapat dalam matriks sampel. Spesifisitas seringkali diungkapkan sebagai besarnya penyimpangan atau *degree of*

bias metode yang dilakukan ketika menganalisis sampel dengan penambahan zat lain seperti cemaran, produk uraian, senyawa sejenis, atau senyawa asing lainnya dibandingkan dengan hasil analisis pada sampel tanpa tambahan bahan lain (Kemenkes RI, 2020).

I. Simplex Lattice Design

Metode *Simplex Lattice Design* adalah metode yang digunakan untuk optimasi formula dalam berbagai variasi proporsi bahan sehingga memperoleh suatu formulasi yang optimum dengan memiliki mutu fisik yang sesuai diinginkan. Metode *Simplex Lattice Design* digunakan dalam proses optimasi bertujuan untuk menetapkan konsentrasi bahan yang akurat guna menghasilkan suatu formula dengan mutu fisik yang optimal dan memberikan respon yang dapat diterima oleh konsumen (Suryani *et al.*, 2017). Metode ini memperoleh sebuah persamaan polynomial untuk mengetahui pola efek kombinasi terhadap suatu parameter (Priani *et al.*, 2023).

SLD (*Simplex Lattice Design*) adalah desain campuran pada optimasi suatu formulasi dengan persyaratan total jumlah komponen yang digunakan dalam formulasi yang ingin dibuat harus konstan. SLD (*Simplex Lattice Design*) dijalankan dengan *software desain expert*. Komponen yang akan dioptimasi pada formulasi akan dikategorikan sebagai variabel bebas. Batasan bawah dan atas pada variabel bebas digunakan sebagai rujukan dalam menghasilkan proporsi dalam suatu formulasi yang harus dirancang dan dianalisis berdasarkan respon yang telah diamati. Optimasi suatu formulasi dengan metode ini dianalisis dengan melihat pengaruh variabel bebas terhadap respon (Akbar *et al.*, 2022).

Prinsip kerja metode *Simplex Lattice Design* dengan cara menentukan formula yang optimum berdasarkan dari perhitungan total nilai respon yang paling tinggi (Aufiya & Pramono, 2012). Keuntungan menggunakan metode *Simplex Lattice Design* yaitu proses pengujian cepat dan sederhana serta efisien karena mampu mencegah pentuan dalam memilih formula dengan metode *trial and error* atau coba-coba (Suryani *et al.*, 2017)

J. Landasan Teori

Ramipril merupakan obat yang masuk ke dalam kategori BCS tipe II, yang memiliki karakteristik kelarutan yang rendah namun

permeabilitas tinggi. Sifat kelarutan yang rendah pada ramipril dapat menyebabkan tingkat disolusi yang tidak optimal, serta dapat berpengaruh pada variasi bioavailabilitas (Rusli *et al.*, 2023). Metode yang digunakan untuk obat ramipril dengan dosis rendah yaitu campuran interaktif. Campuran interaktif adalah partikel obat yang lebih halus akan menempel pada partikel pembawa (*host*) yang berukuran lebih besar (Kuncahyo & Choiri, 2015). Campuran interaktif memiliki keuntungan untuk suatu campuran dengan kandungan zat aktif berdosis rendah karena dapat memberikan jaminan campuran dengan homogenitas, stabilitas dan meningkatkan laju disolusi zat aktifnya (Kuncahyo *et al.*, 2009). Ukuran *mesh* 18/40 dapat menghasilkan ukuran partikel *host* yang mempunyai tingkat porositas lebih rendah, maka jumlah dan ukuran rongga yang terbentuk antar partikel lebih sedikit, sehingga pada saat dikempa *host* akan lebih padat dan menghasilkan tablet yang lebih keras dan kompak (Aisah, 2012). Ukuran granul *host* yang besar umumnya mempunyai tingkat gesekan antar partikel lebih rendah, sehingga granul dapat mengalir lebih mudah (Kuncahyo *et al.*, 2025). Ukuran *mesh* 18/40 artinya *host* lolos pada ayakan *mesh* no 18 tetapi tidak lolos pada ayakan *mesh* no 40.

Formulasi tablet dengan campuran interaktif, pemilihan jenis dan proporsi eksipien pelicin sangat penting untuk menjamin tablet dengan stabilitas terhadap segregasi yang optimal (Kuncahyo & Choiri, 2015). Eksipien pelicin yang umum digunakan yaitu magnesium stearat dan talk. Talk sebagai agen pelumas masih kurang baik, sehingga penggunaan talk harus dikombinasikan dengan magnesium stearat agar mempunyai agen pelumas yang optimal (Herzanti & Suprpto, 2023). Penelitian oleh Syofyan *et al* (2015) menyatakan bahwa ibuprofen dengan kombinasi talk dan magnesium stearat terbukti dapat menghasilkan mutu fisik tablet yang baik, dengan parameter kritis keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, serta dapat meningkatkan laju profil disolusi tablet.

Metode *Simplex Lattice Design* adalah metode yang digunakan untuk optimasi formula dalam berbagai variasi proporsi bahan sehingga memperoleh suatu formulasi yang optimum dengan memiliki mutu fisik yang sesuai diinginkan. Metode *Simplex Lattice Design* digunakan dalam proses optimasi bertujuan untuk menetapkan konsentrasi bahan yang akurat guna menghasilkan suatu formula dengan mutu fisik yang optimal dan memberikan respon yang dapat diterima oleh konsumen.

Keuntungan menggunakan metode *Simplex Lattice Design* yaitu proses pengujian cepat dan sederhana serta efisien karena mampu mencegah pentuan dalam memilih formula dengan metode *trial and error* atau coba-coba (Suryani *et al.*, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Kuncahyo *et al* (2009), menunjukkan bahwa proporsi magnesium stearat dan talk (1:1) menghasilkan mutu fisik tablet prednison yang optimal meliputi tablet dengan kekerasan yang tinggi, kerapuhan yang rendah, waktu hancur yang lebih singkat dan profil disolusi yang tinggi.

K. Hipotesis

Berdasarkan rumusan masalah yang sudah dibuat bisa diperoleh hipotesis di bawah ini :

1. Tablet campuran interaktif ramipril ukuran *host* 18/40 dengan kombinasi Mg stearat dan talk berpengaruh secara signifikan terhadap mutu fisik dan profil disolusi tablet.
2. Proporsi kombinasi Mg stearat dan talk 1:1 dapat menghasilkan tablet campuran interaktif ramipril dengan parameter kritis kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan profil disolusi tablet yang optimal menggunakan metode *Simplex Lattice Design*.