

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Fast Disintegrating Tablet (FDT)

1. Pengertian

Fast Disintegrating Tablet (FDT) merupakan salah satu perkembangan tablet konvensional yang dirancang supaya cepat larut dimulut tanpa mengunyah dan tanpa bantuan air. Dikarenakan adanya absorpsi obat pada daerah mulut, faring dan tenggorokan, sediaan ini ditujukan supaya mengurangi first pass metabolisme dan supaya mempercepat onset obat, dengan itu bioavailabilitas menjadi lebih tinggi dibandingkan bentuk sediaan oral lainnya (Ariani *et al.*, 2018). Kecepatan larut tablet ini didesain hancur kurang dari 60 detik dengan cara terdisintegrasi secara cepat dalam air liur (Kuncoro & Zaky, 2015). Di Indonesia sendiri terdapat industri farmasi yang memasarkan sediaan tablet cepat hancur seperti tablet Vomitas FDT dari PT. Kalbe Farma yang berisi zat aktif domperidone. Selain dirancang untuk menaikkan bioavailabilitas, FDT juga ditujukan untuk menaikkan kepatuhan pasien dengan memberikan kenyamanan pada saat konsumsi obat.

2. Kelebihan Dan Kekurangan FDT

Fast Disintegrating Tablet (FDT) ditujukan untuk diberikan kepada pasien dengan riwayat disfagia atau kesulitan menelan yang biasanya terdapat pada pasien geriatri. FDT ini memiliki kelebihan dibanding tablet konvensional yaitu seperti dapat meningkatkan bioavailabilitas obat sehingga intervensi terapi obat yang cepat dapat dicapai, sediaan FDT ini juga dapat mengurangi risiko tersedak yang disebabkan obstruksi fisik saat konsumsi obat sehingga memberikan keamanan yang lebih baik (Parkash *et al.*, 2011). Dapat memudahkan konsumsi obat selama perjalanan karena tidak memerlukan air (Babu & Akhtar, 2020). Selain itu FDT juga diformulasikan supaya memiliki rasa manis supaya merubah persepsi tablet sebagai obat yang pahit. Kelemahan dari FDT ini adalah pada bentuk sediaan yang terkesan rapuh dan beberapa FDT bersifat higroskopis dalam kondisi kelembapan normal sehingga memerlukan pengemasan khusus, selain itu sediaan ini tidak direkomendasikan pada pasien yang memiliki mulut kering akibat berkurangnya produksi air liur karena akan menurunkan tingkat penyerapan obat (Babu & Akhtar, 2020).

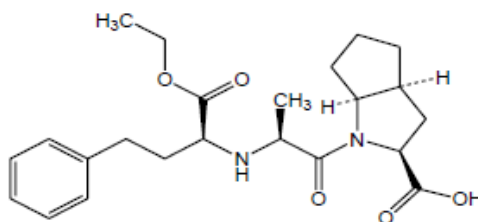
3. Metode Pembuatan FDT

3.1 *Freeze Drying*. Teknik *Freeze Drying* digunakan untuk meningkatkan laju pembubaran dan bioavailabilitas oral obat dengan kelarutan buruk dan permeabilitas tinggi seperti obat BCS kelas II. *Freeze Drying* adalah proses dimana air disublimasi dari produk setelah pembekuan. Proses ini dapat dilakukan dengan banyak cara untuk mencapai produk akhir baik. Obat secara fisik terperangkap dalam matriks yang larut dalam air yang dikeringkan beku untuk menghasilkan produk yang larut dengan cepat saat dimasukkan ke dalam mulut. Untuk jenis formulasi seperti itu, diperlukan obat yang stabil secara kimiawi dan tidak larut dalam air dengan ukuran partikel kurang dari 50 μm (Parkash *et al.*, 2011).

3.2 *Molding*. Pencetakan *molding* merupakan proses dimana tablet dibuat dari bahan larut seperti gula dengan mengompres campuran bubuk yang sebelumnya dibasahi dengan pelarut seperti etanol atau air ke dalam plat cetakan untuk membentuk massa yang dibasahi. Keuntungan dari metode ini adalah tablet akan hancur lebih cepat dan menawarkan rasa yang lebih baik karena tablet ini terbuat dari gula yang larut dalam air. Sifat-sifat ini ditingkatkan ketika tablet dengan struktur berpori diproduksi atau ketika komponen yang dimodifikasi secara fisik oleh proses pencetakan digunakan (Parkash *et al.*, 2011).

3.3 *Compaction*. Kompresi langsung adalah teknik pembuatan tablet paling sederhana dan paling hemat biaya untuk Tablet Pelarut Mulut karena dapat dibuat menggunakan mesin pembuatan dan pengemasan tablet konvensional dan juga karena ketersediaan eksipien tablet dengan sifat aliran, kompresibilitas, dan disintegrasi yang lebih baik. Metode ini digunakan untuk mengurangi waktu disintegrasi tablet yang memiliki kekerasan yang cukup untuk dilakukan dengan kempa langsung. Digunakan selulosa mikrokristalin dan hidroksipropil selulosa (L-HPC) tersubstitusi rendah sebagai disintegran untuk menyiapkan tablet dengan kempa langsung (Parkash *et al.*, 2011).

B. Ramipril



Gambar 1. Struktur kimia ramipril (Kemenkes RI, 2020)

Ramipril ($C_{23}H_{32}N_2O_5$) merupakan zat aktif obat dengan bentuk serbuk hablur putih atau hampir putih yang memiliki sifat agak sukar larut dalam air yang memerlukan jumlah pelarut untuk melarutkan 1 bagian zat sebanyak 30-100 bagian pelarut dan mudah larut dalam metanol yang memerlukan jumlah pelarut untuk melarutkan 1 bagian zat sebanyak 1-10 bagian pelarut (Kemenkes RI, 2020). Ramipril merupakan obat golongan ACE Inhibitor yang bekerja menghambat enzim pengubah angiotensin (ACE) dengan menekan sintesis angiotensin II dan mengurangi aktifitas simpatik dan reabsorpsi dari natrium dan air di ginjal, vasodilatasi ini nantinya akan mengurangi tekanan darah yang ditujukan untuk mengobati hipertensi serta mencegah pengembangan menjadi gagal jantung pada pasien riwayat infark miokard, stroke dan mortalitas (Chauhan, Patel and Ahmad, 2024). Obat golongan ACE Inhibitor seperti ramipril merupakan pilihan terapi lini pertama pada sebagian besar pasien hipertensi yang diberikan dalam dosis 2,5 mg – 10 mg per hari dengan frekuensi pemberian sebanyak 1 atau 2 kali per hari dengan catatan dapat menyebabkan hiperkalemia pada pasien dengan penyakit ginjal kronis atau pada mereka yang menerima diuretik hemat kalium (DiPiro *et al.*, 2023). Ramipril mudah diserap saat dikonsumsi, dalam waktu 1 jam jendela terapeutik maksimum dapat tercapai dengan bioavailabilitas sekitar 50% hingga 60% (Chauhan, Patel & Ahmad, 2024).

C. Dispersi Padat

1. Pengertian

Dispersi padat atau *solid dispersion* didefinisikan sebagai dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa atau matriks dalam keadaan padat. dispersi padat ini diyakini dapat meningkatkan kelarutan dalam air dan bioavailabilitas secara oral, karena polimer pada dispersi padat memiliki dua fungsi yaitu sebagai stabilitas penyimpanan jangka panjang dengan menghambat kristalisasi dalam keadaan padat dan dapat

membantu mempertahankan supersaturasi yang diinginkan dalam pembubaran dengan mencegah kristalisasi yang dimediasi pelarut (Alwossabi *et al.*, 2022). Dalam proses pembuatan dispersi padat, pemilihan polimer menjadi faktor penting yang nantinya akan mempengaruhi hasil akhir dari formulasi. Pembawa yang dipilih tentunya harus memiliki sifat larut dalam air dan pelarut, lembab secara farmakologis serta tidak beracun, stabil dalam panas, dan secara kimia kompatibel dengan obat (Tekade & Yadav, 2020).

2. Metode Pembentukan Dispersi Padat

2.1 Metode Penguapan Pelarut (*solvent evaporation*). Metode ini merupakan salah satu metode dispersi padat yang paling umum digunakan pada industri farmasi untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air. Prinsip dari metode ini adalah obat dan pembawa yang dilarutkan dalam pelarut yang mudah menguap untuk pencampuran bahan obat supaya homogen, sehingga dispersi padat didapatkan melalui penguapan pelarut yang sudah dihomogenkan dengan bahan obat kemudian dispersi padat dilakukan pengayakan untuk mendapatkan ukuran serbuk yang diinginkan (Kaushik *et al.*, 2020).

2.2 Metode Pelarut Leleh (*Melting Solvent*). Metode ini menggabungkan metode peleburan dengan metode penguapan pelarut. Cara kerja metode ini yaitu dengan melarutkan zat obat ke dalam pelarut yang sesuai kemudian dimasukkan ke dalam lelehan pembawa, dan campuran kemudian diuapkan hingga kering. Sehingga metode ini hanya cocok diberikan kepada zat obat yang memiliki titik leleh tinggi (Kaushik *et al.*, 2020).

2.3 Metode Peleburan (*Melting*). Pembentukan dispersi padat dengan metode ini dilakukan dengan meleburkan obat dan bahan pembawa pada suhu di atas titik eutektik, setelah itu hasil peleburan didinginkan atau dipadatkan kembali. Dari padatan yang dihasilkan lalu diayak untuk mengurangi ukuran partikel (Kaushik *et al.*, 2020).

2.4 Metode Menguleni (*Knelling Method*). Pada metode ini pembawa dispersi padat tersebar dalam air dan diolah menjadi bentuk pasta kemudian zat obat ditambahkan dan di homogenkan, setelah homogen formulasi akhir dikeringkan dan di ayak sesuai dengan ukuran serbuk yang diinginkan (Kaushik *et al.*, 2020).

2.5 Metode Pengeringan Semprot. Metode ini merupakan salah satu metode tertua dan sering kali terdengar, metode ini digunakan pada bahan yang sensitif termal seperti makanan dan obat-obatan. Pada

metode ini, zat obat dilarutkan dalam pelarut yang sesuai kemudian pembawa dilarutkan dalam air. Kedua campuran yang sudah tercampur dilakukan sonifikasi untuk mejernihkan larutan. Larutan yang sudah jernih disemprotkan di ruang pengering melalui nosel bertekanan tinggi untuk membentuk tetesna halus, tetesan yang terbentuk merupakan partikel dispersi yang berbentuk partikel nano atau mikro (Kaushik *et al.*, 2020).

3. Karakterisasi Dispersi Padat

3.1 Scanning Electron Microscopy (SEM). Metode SEM ini digunakan untuk memastikan morfologi, ukuran partikel padat dan terkadang polimorfisme obat. Pengujian dilakukan dengan melapisi sampel dengan lapis emas-paladium tipis menggunakan sistem pelapis sputter magnetron otomatis, kemudian sampel diamati pada tegangan percepatan 10,0 kV (Feng *et al.*, 2018). Namun penerapan pendekatan ini sering terbatas pada bahan kimia dengan resolusi tinggi (Kaushik *et al.*, 2020).

3.2 Differential Scanning Calometry (DSC). DSC merupakan salah satu teknik termoanalisis yang paling dapat diandalkan. DSC ini adalah metode termal yang digunakan untuk mengetahui suhu dan alirasn panas terkait dengan transisi senyawa, metode ini digunakan untuk memantau suhu leleh dan mempelajari sifat termal sebagai senyawa (Kaushik *et al.*, 2020). Karakterisasi ini dilakukan dengan kolimetri pemindaian diferensial, dengan cara menempatkan sampel dalam panci alumunium terbuka yang ditutupi alumunium yang ditusuk. Dilakukan pemanasan secara progresif dengan kecepatan 10°C.menit dan mengalami siklus panas-dingin-panas. Nitrogen pada laju aliran 40 mL/menit digunakan sebagai gas pembersih. Indium digunakan untuk mengkalibrasi instrumen dan data dianalisis oleh perangkat lunak analisis Proteus (Feng *et al.*, 2018).

3.3 Powder X-ray Diffraction (PXRD). PXRD adalah teknik karakterisasi yang digunakan untuk membedakan dan mengklasifikasikan kristalinitas obat-obatan dalam dispersi padat. Namun, kristalinitas dibawah fraksi 5-10% mungkin tidak terdeteksi melalui PXRD (Kaushik, Budhwar and Kaushik, 2020). Pola difraksi dianalisis dengan difraksi sinar-X bubuk menggunakan radiasi Cu K pada 30 mA dan 30 kV, dengan 2 θ dalam kisaran 5-40° pada laju pemindaian 5°/menit (Feng *et al.*, 2018).

3. 4 Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR). FTIR ini dapat digunakan untuk memeriksa interaksi molekuler antara obat dan eksipien dalam keadaan padat. Setiap sampel dicampur dengan spektroskopi kelas KBr dan kemudian dikompresi menjadi pellet semitransparan dibawah tekanan 8 ton selama 5 menit. Sepktrum sampel diperiksa dalam kisaran $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ dengan resolusi 4 cm^{-1} . perangkat lunak Bruker OPUS 6.5 digunakan untuk analisis data FTIR (Feng *et al.*, 2018).

D. Formula FDT

1. Bahan Pengisi (*Filler*)

Bahan pengisi adalah bahan yang digunakan dalam pembuatan tablet yang ditujukan untuk memenuhi berat dan ukuran tablet sesuai pada kebutuhan, juga digunakan untuk membantu pembuatan tablet, dan untuk meingkatkan kualitas dari sediaan tablet. Bahan pengisi dapat diisi hingga 80% dari bobot tablet (Lestari *et al.*, 2019).

2. Bahan Pelicin (*Lubricant*)

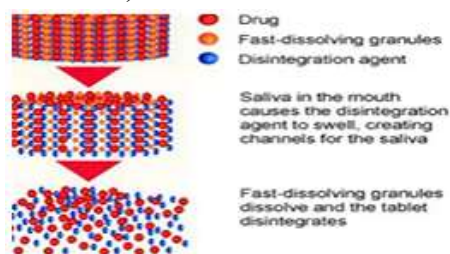
Pelicin merupakan bahan tambahan penting yang berperan dalam meningkatkan kualitas tablet sekaligus efisiensi proses produksi. Magnesium stearat (Mg-S) adalah pelumas yang paling sering digunakan dalam pembuatan tablet. Namun, karena sifatnya yang hidrofobik dan mudah menyebar, Mg-S dapat menyebabkan penurunan kekuatan tarik tablet, memperlambat waktu disintegrasi, serta menurunkan laju pelarutan obat. Dampak-dampak ini pada akhirnya akan memengaruhi perilaku farmakokinetik obat dalam tubuh. Oleh karena itu, jumlah Mg-S yang digunakan dan durasi pencampuran selama proses formulasi harus diperhatikan dengan cermat agar kualitas tablet tetap optimal, yaitu dengan penggunaan konsentrasi pelicin maksimal 1% (Shohei, 2023).

3. Bahan Penghancur (*Superdisintegrant*)

Disintegran atau bahan penghancur ditambahkan ke formulasi untuk membanti disintegrasi obat. Disintegran diklasifikasikan menjadi dua macam yaitu *traditional disintegrant* dan *superdisintegrant*. Istilah superdisintegran mengacu pada disintegran yang memberikan disintegrasi lebih cepat dengan jumlah yang kecil dibandingkan dengan disintegran biasa. Superdisintegran yang paling banyak digunakan adalah berupa polimer sintesis seperti crospovidone dan turunan selulosa seperti natrium croscarmellose (Janssen *et al.*, 2022).

3. 1 Mekanisme Aksi *Superdisintegran*

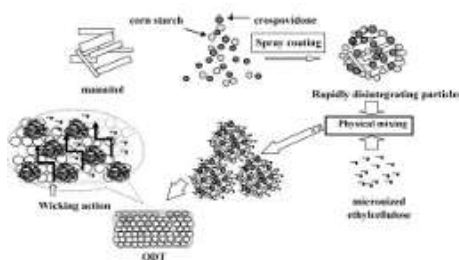
3. 1. 1 *Swelling*. *Swelling* (pengembangan) merupakan proses dimana zat penghancur tertentu menghasilkan efek hancur. Tablet dengan porositas tinggi menunjukkan disintegrasi yang buruk karena kurangnya kekuatan pembengkakan yang memadai sehingga partikel bahan penghancur ini bekerja dengan cara membengkak saat bersentuhan dengan air, sehingga daya rekat bahan eksipien lain melemah yang menyebabkan zat obat dalam tablet akan menyebar atau terpisah (Shobana *et al.*, 2020).



Gambar 2. Mekanisme superdisintegran secara *swelling* (Shobana *et al.*, 2020)

3. 1. 2 *Wicking*. Agen *superdisintegran* ini bekerja melalui mekanisme porositas dan aksi kapiler. Porositas tablet menghasilkan jalur penetrasi cairan ke dalam tablet. Ketika kita meletakkan tablet ke dalam media berair yang sesuai, media tersebut akan menembus ke dalam tablet dan menggantikan udara yang terserap pada partikel yang nantinya dapat melemahkan partikel ikatan antarmolekul dan memecah tablet menjadi partikel halus. Penyerapan air tergantung pada hidrofilitas obat atau eksipien dan pada kondisi tablet. Cairan ditarik atau diserap melalui aksi kapiler dan memecah ikatan antar partikel yang menyebabkan tablet pecah (Shobana *et al.*, 2020).

3. 1. 3 *Combination Action*. Pada mekanisme ini, kombinasi aksi *wicking* dan *swelling* menghasilkan disintegrasi. Mekanisme disintegrasi tablet ditunjukkan seperti gambar (Shobana *et al.*, 2020) :

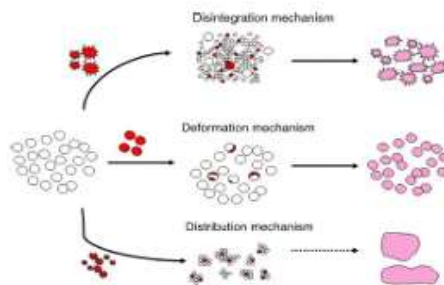


Gambar 3. Mekanisme *Combination action* (Shobana *et al.*, 2020)

3. 1. 4 *Heat of wetting*. Mekanisme ini digunakan ketika bahan disintegrasi dengan sifat ekotermik menjadi basah, ekspansi udara

kapiler menghasilkan tekanan local yang membantu dalam disintegrasi tablet.

3.1.5 Deformation. Pada proses pembuatan tablet, partikel penghancur mengalami deformasi akibat tekanan selama kompresi. Partikel yang mengalami deformasi tersebut memiliki kemampuan untuk kembali ke bentuk aslinya saat bersentuhan dengan air. Perubahan bentuk ini meningkatkan kapasitas pengembangan partikel, yang pada akhirnya memicu proses penghancuran tablet secara efektif. Saat tablet terpapar lingkungan berair, energi potensial yang tersimpan dalam butiran pati yang terdeformasi akan teraktivasi dan menyebabkan disintegrasi tablet secara cepat dan efisien (Shobana *et al.*, 2020).



Gambar 4. Mekanisme Deformation (Shobana *et al.*, 2020)

E. Evaluasi Sifat Fisik Massa Serbuk

1. Uji Waktu Alir

Waktu alir suatu serbuk bergantung pada beberapa faktor seperti ukuran partikel dan proses pembuatan. Laju waktu alir diukur dalam massa per waktu yang mengalir dari corong atau tabung. Pengukuran ini dapat dilakukan dalam peningkatan yang terpisah atau berkesinambungan. Ada berbagai metode yang dapat digunakan dalam pengujian waktu alir, metode yang paling umum diklasifikasikan dalam tiga variabel eksperimen penting (*United States Pharmacopeial Convention, 2024*) :

- Jenis wadah yang digunakan untuk menampung serbuk. Wadah yang umum digunakan adalah tabung silinder, corong dan hopper dari peralatan produksi.
- Ukuran dan bentuk lubang yang digunakan. Diameter dan bentuk lubang merupakan faktor penting dalam menentukan laju alir serbuk.
- Metode pengukuran laju alir serbuk. Laju alir diukur dalam sampel diskrit (misalnya, waktu yang dibutuhkan 100 g serbuk untuk melewati lubang hingga sepersepuluh detik terdekat atau jumlah

bubuk yang melewati lubang dalam 10 detik hingga sepersepuluh gram terdekat)

2. Uji Sudut Diam

Pengujian sudut diam bertujuan untuk menentukan sudut maksimum yang terbentuk antara permukaan tumpukan serbuk dengan bidang datar di bawahnya. Pengukuran ini dilakukan menggunakan corong uji, di mana serbuk yang telah ditimbang secara tepat dituangkan melalui corong yang tingginya dapat diatur secara vertikal. Sudut diam merupakan indikator penting dalam menilai *alirabilitas* serbuk; semakin kecil sudut diam, semakin baik kemampuan alir serbuk, sedangkan sudut yang besar menunjukkan potensi adanya masalah dalam aliran dan pencampuran serbuk. Parameter ini sering digunakan dalam formulasi tablet untuk memastikan serbuk dapat diproses dengan lancar selama pengepresan dan pencetakan tablet. Tinggi corong disesuaikan sampai ujung corong menyentuh puncak tumpukan serbuk. Serbuk kemudian dibiarkan mengalir bebas dari corong ke permukaan datar. Setelah tumpukan terbentuk, diukur diameter kerucut serbuk tersebut untuk mendapatkan jari-jarinya (r), dan tinggi tumpukan (h) juga dihitung dengan teliti (Dhakal *et al.*, 2022).

Tabel 1. Kriteria hasil sudut diam menurut USP (*United States Pharmacopeial Convention*, 2024)

<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 agitate, vibrate</i>	46-55
<i>Very poor</i>	56-65
<i>Very,very poor</i>	>66

3. Loss on Drying (LOD)

Prosedur ini digunakan untuk penetapan jumlah semua jenis bahan yang mudah menguap dan hilang pada kondisi tertentu (Kemenkes RI, 2020). Dalam konteks pembuatan tablet, parameter ini sering disebut *Loss on Drying* (LOD), yang didefinisikan sebagai jumlah sisa air yang terdapat dalam butiran setelah proses pengeringan dilakukan. LOD dapat diprediksi dengan akurat menggunakan sensor yang dipasang pada alat pengukuran, yang bekerja berdasarkan prinsip keseimbangan massa antara air yang hilang dan berat sampel. Parameter LOD sangat penting dalam tahap granulasi maupun proses pembuatan tablet, karena kadar air yang tidak tepat dapat memengaruhi sifat fisik dan kimia tablet, seperti

alirabilitas serbuk, konsistensi pengikatan, serta stabilitas zat aktif. Berdasarkan literatur, pengukuran kelembapan granul harus berada pada kisaran 2–4% untuk memastikan kualitas produk optimal dan meminimalkan risiko degradasi atau perubahan sifat tablet selama penyimpanan (Kalalo *et al.*, 2019). Dengan demikian, pemantauan LOD menjadi langkah krusial dalam menjamin mutu sediaan farmasi sebelum dilanjutkan ke tahap pencetakan tablet.

4. Uji Indeks Pengetapan

Indeks pengetapan diperoleh dengan cara mengetuk gelas ukur atau wadah yang berisi serbuk secara mekanis. Setelah mengukur volume atau berat serbuk sebelum pengetukan, gelas ukur tersebut diketuk sehingga serbuk mengalami pemadatan akibat gravitasi saat jatuh dari ketinggian tertentu. Proses pengetukan ini dilakukan sesuai dengan salah satu dari tiga metode yang tersedia. Untuk menghindari pemisahan serbuk selama pengetukan, seringkali digunakan alat yang memutar gelas ukur atau wadah secara perlahan selama proses tersebut. Setelah pengetukan selesai, volume atau berat serbuk diukur kembali untuk menentukan kerapatan serbuk yang telah mampat (Kemenkes RI, 2020). Setelah pengujian akan dilakukan perhitungan *Indeks Carr* dan *Rasio Hausner* dengan kriteria hasil

Tabel 2. Kriteria hasil index carr dan hasuner ratio menurut USP (*United States Pharmacopeial Convention, 2024*)

<i>Comressibility Index (%)</i>	<i>Flow Character</i>	<i>Hausner Ratio</i>
1-10	<i>Excellent</i>	1,00-1,11
11-15	<i>Good</i>	1,12-1,18
16-20	<i>Fair</i>	1,19-1,25
21-25	<i>Passable</i>	1,26-1,34
26-31	<i>Poor</i>	1,35-1,45
32-37	<i>Very poor</i>	1,46-1,59
>38	<i>Very, very poor</i>	>1,60

F. Evaluasi Sifat Fisik Tablet

1. Uji Organoleptis

Uji organoleptis merupakan uji pada semua sediaan farmasi yang meliputi pengamatan secara visual yaitu berupa bentuk, warna, bau dan rasa dari sediaan farmasi termasuk tablet. Tablet ramipril memiliki organoleptis berwarna putih dengan bau khas yang lemah (Kemenkes RI, 2020).

2. Uji Kerapuhan

Pengujian ini dilakukan untuk penentuan kerapuhan tablet yang dipadatkan dan tidak dilakukan pelapisan seperti salut. Kerapuhan

mengacu kepada hilangnya berat tablet dalam wadah karena hilangnya partikel-partikel pada permukaan tablet (Dhakal *et al.*, 2022). Kerapuhan umumnya akan mencerminkan kohesi dari bahan tablet yang buruk. Pengujian ini dilakukan untuk tablet dengan bobot kurang dari 650 mg diambil tablet hingga total bobot tablet hingga 6,5 gram dan untuk tablet dengan bobot lebih dari 650 mg cukup digunakan 20 tablet. Menurut USP syarat pengujian hasil kerapuhan tablet tidak melebihi 1,0%.

3. Uji Keseragaman Kandungan

Keseragaman sediaan merujuk pada tingkat konsistensi kandungan zat aktif di dalam setiap unit produk. Pengujian ini dilakukan untuk memastikan apakah produk tersebut tetap konsisten, setiap unit dalam satu batch harus memiliki kadar zat aktif yang berada dalam range yang mendekati jumlah kandungan pada e-tiket. Keseragaman sediaan dilakukan dengan dua metode yaitu keseragaman kandungan dan keragaman bobot. Uji keseragaman kandungan dilakukan apabila bobot zat aktif < 25 mg atau $< 25\%$. Uji keseragaman kandungan juga dipersyaratkan pada semua bentuk sediaan. Uji keragaman bobot dilakukan apabila bobot kandungan ≥ 25 mg dan $\geq 25\%$. Uji keragaman bobot dilakukan pada bentuk sediaan larutan yang dikemas dalam wadah dengan dosis tunggal serta kapsul lunak; Sediaan padat, termasuk serbuk, granul, dan sediaan padat steril, yang dikemas dalam wadah dosis tunggal dan tidak mengandung bahan tambahan aktif maupun inaktif; Sediaan padat, termasuk sediaan padat steril, yang dikemas dalam wadah dosis tunggal, baik mengandung maupun tidak mengandung bahan tambahan aktif atau inaktif, yang dibuat dari larutan awal kemudian dibekukan dan dikeringkan (*freeze-drying*) dalam kemasan akhir, dengan metode pembuatannya dicantumkan pada label; Kapsul keras, tablet tanpa lapisan atau tablet berlapis selaput, yang mengandung zat aktif minimal 25 mg atau setidaknya 25% dari berat total satuan sediaan, atau dalam kasus kapsul keras, dari isi kapsul, kecuali jika zat aktif lain dalam bagian yang lebih kecil memenuhi syarat keseragaman kandungan. Syarat nilai keberterimaan dari pengujian keseragaman sediaan yaitu L1 sebesar 15,0. Apabila melebihi dari nilai tersebut maka dilakukan pengujian tahap kedua dengan 20 tablet (Kemenkes RI, 2020).

4. Uji Kekerasan

Uji kekerasan tablet merupakan pengujian untuk mengetahui ketahanan tablet terhadap kerusakan yang dapat disebabkan nantinya saat proses pengiriman, kondisi penyimpanan yang buruk dan

penanganan sebelum digunakan oleh konsumen. Kekerasan dapat diukur dalam satuan Kg atau *Newton* (Dhakal *et al.*, 2022).

5. Uji Waktu Hancur

Waktu hancur merupakan parameter penting dalam tablet FDT. Karena umumnya tablet FDT memiliki waktu hancur lebih cepat dan diunggulkan dari tablet konvensional lainnya, umumnya tablet ini dapat hancur secara oral dalam hitungan detik yaitu kurang dari 60 detik tanpa bantuan air dan hanya menggunakan air liur. (Alali *et al.*, 2021). Pengujian waktu hancur harus hancur sempurna, bila 1 atau 2 tablet tidak hancur maka dilakukan pengujian tahan ke dua dengan mengulangi pengujian menggunakan 12 tablet (Kemenkes RI, 2020).

6. Uji Waktu Pembasahan

Waktu pembasahan merupakan lamanya waktu suatu cairan atau air dapat membasahi seluruh permukaan tablet. Parameter ini digunakan untuk menilai seberapa cepat tablet FDT mampu menyerap air. Kecepatan penyerapan air tersebut sangat berpengaruh terhadap proses disintegrasi tablet. Semakin singkat waktu pembasahan, maka proses pecahnya tablet akan berlangsung lebih cepat, sehingga kualitas tablet menjadi lebih baik (Farahiyah & Sulaiman, 2021).

7. Uji Tanggap Rasa

Mengingat tujuan dari tablet FDT adalah hancur di mulut, maka rasa dari tablet juga menjadi hal yang perlu diperhatikan untuk memberikan kenyamanan penggunaan obat. Pengujian dilakukan menggunakan sejumlah responden untuk merasakan rasa dari tablet dari masing masing formulasi yang ada (Kuncoro & Zaky, 2015).

8. Uji Penetapan Kadar

Uji penetapan kadar dapat dilakukan dengan cara analisis instrumental menggunakan spektrofotometri UV-Vis karena spektrofotometer UV-Vis memiliki banyak keuntungan seperti mudah digunakan, spesifik, dan cepat pengujiannya. Pengujian penetapan kadar dimaksudkan untuk mengetahui atau membandingkan konsentrasi kadar dari suatu sediaan apakah sesuai dengan syarat pada monografi (Ramayany *et al.*, 2015). Menurut Farmakope Indonesia edisi VI syarat kadar pada tablet Ramipril yaitu tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah etiket.

9. Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan untuk menentukan kesesuaian hasil disolusi dengan syarat yang tertera pada masing masing monografi untuk

sediaan oral (Kemenkes RI, 2024). Pengujian ini digunakan untuk dua tujuan utama yaitu prediksi profil disolusi produk obat di saluran pencernaan dan untuk kontrol kualitas dalam tes spesifikasi. Uji disolusi adalah parameter potensial untuk mengoptimalkan formulasi produk dan untuk memahami faktor risiko yang terkait dengan perubahan karakteristik formulasi (Yoshida *et al.*, 2020).

G. Simplex Lattice Design (SLD)

Design-Expert adalah perangkat lunak statistik yang dikembangkan oleh *Stat-Ease* dan pertama kali dirilis pada tahun 1996 untuk membantu dalam perancangan eksperimen, khususnya dalam menentukan formula optimal suatu produk. Software ini menyediakan tiga jenis pendekatan penelitian berdasarkan desain percobaan yang digunakan, yaitu *screening*, *characterization*, dan *optimization*. *Screening* memerlukan jumlah percobaan paling sedikit namun memberikan informasi paling terbatas, sedangkan *characterization* membutuhkan lebih banyak percobaan dan memberikan informasi yang lebih lengkap, biasanya digunakan untuk faktor kurang dari sepuluh. *Optimization* memerlukan jumlah percobaan terbanyak dan memberikan informasi paling mendalam, salah satu komponennya adalah *mixture design* yang digunakan untuk formulasi dengan komponen yang proporsinya saling berubah dan totalnya selalu tetap 100% (Hidayat *et al.*, 2020).

Dalam *mixture design*, nilai faktor berada antara 0 dan 1. Salah satu metode yang digunakan adalah *simplex lattice design*, *design* ini membantu menentukan formula campuran optimal dengan minimal dua bahan berbeda. Pemodelan data pada *mixture design* menggunakan model matematika seperti *linear*, *quadratic*, *cubic*, dan *special cubic* yang dipilih berdasarkan kriteria signifikansi *model*, *lack of fit*, *adjusted R-square*, dan *predicted R-square* dari analisis ANOVA dengan tingkat signifikansi 5%. Formula optimal diperoleh dari data respon parameter produk dengan formula terbaik ditentukan berdasarkan nilai desirability, hasil yang mendekati 1 menandakan hasil evaluasi yang sesuai dengan batas yang diinginkan (Hidayat *et al.*, 2020).

H. Validasi Metode

Validasi metode merupakan serangkaian pengujian yang dilakukan guna menilai proses yang ditetapkan pada kajian laboratorium telah memenuhi persyaratan sesuai dengan tujuan penggunaannya.

Terdapat beragam persyaratan pengujian dalam Farmakope Indonesia, mulai dari penetapan analisis tingkat kepastian tinggi sampai evaluasi terhadap karakteristik. Setiap tujuan penelitian pasti memerlukan skema validasi yang berbeda, pengujian dibagi menjadi beberapa kategori yaitu : **Kategori I** adalah prosedur analisis yang digunakan untuk menentukan kadar zat utama dalam bahan baku obat atau bahan aktif (termasuk pengawet) pada sediaan obat jadi.

Kategori II mencakup prosedur analisis untuk mengukur kandungan cemaran dalam bahan baku obat atau senyawa hasil degradasi yang terdapat dalam sediaan obat jadi. Prosedur ini meliputi penentuan kuantitatif dan pengujian batas maksimum.

Kategori III merupakan prosedur analisis yang digunakan untuk menilai karakteristik performa sediaan, seperti disolusi dan pelepasan obat.

Kategori IV adalah prosedur analisis yang digunakan untuk tujuan identifikasi.

1. Akurasi

Akurasi dalam suatu prosedur analisis menunjukkan seberapa dekat hasil pengujian dengan nilai sebenarnya yang menjadi acuan. Penentuan akurasi harus mencakup seluruh rentang nilai yang dianggap benar. Biasanya, akurasi dihitung berdasarkan persentase pengembalian (*recovery*) dari sejumlah analit yang telah ditambahkan secara diketahui ke dalam sampel, atau dengan membandingkan rata-rata hasil pengujian terhadap nilai sebenarnya beserta batas kepercayaannya. Penilaian akurasi dapat dilakukan dengan berbagai metode, seperti menghitung persen *recovery* pada berbagai konsentrasi atau mengevaluasi linearitas antara konsentrasi yang diukur dan konsentrasi sebenarnya. Idealnya, kemiringan garis linear tersebut mendekati angka 1,0. Jika tidak, batas toleransi kedekatan harus ditentukan terlebih dahulu dalam protokol validasi. Tingkat penerimaan akurasi sangat bergantung pada jenis pengujian, variasi data, serta jenis sediaan yang diuji (Kemenkes RI, 2020).

2. Presisi

Presisi suatu prosedur analisis menggambarkan seberapa dekat hasil pengujian yang diperoleh ketika prosedur tersebut diterapkan berulang kali pada sampel yang sama atau homogen. Biasanya, presisi diukur menggunakan simpangan baku atau koefisien variasi dari serangkaian pengukuran. Presisi mencerminkan kemampuan prosedur

analisis untuk menghasilkan hasil yang konsisten dalam kondisi kerja yang normal.

Reprodusibilitas berkaitan dengan penerapan prosedur tersebut di berbagai laboratorium yang berbeda. Presisi antar laboratorium, yang juga dikenal sebagai ruggedness, menunjukkan variasi hasil yang terjadi ketika pengujian dilakukan pada hari berbeda, oleh analis yang berbeda atau menggunakan peralatan berbeda di laboratorium yang sama. Sedangkan repetibilitas mengacu pada konsistensi hasil ketika analisis dilakukan di laboratorium yang sama, dalam waktu singkat, oleh analis yang sama dan dengan peralatan yang sama (Kemenkes RI, 2020).

3. Spesifitas

Spesifisitas adalah kemampuan suatu metode analisis untuk secara akurat mendeteksi analit yang diinginkan meskipun ada komponen lain seperti cemaran, produk degradasi atau bahan dari matriks sampel. Jika suatu prosedur analisis kurang spesifik, hal ini dapat diperbaiki dengan menggunakan metode analitik tambahan sebagai pendukung (Kemenkes RI, 2020).

4. Linearitas dan Rentang

Linearitas adalah kemampuan suatu metode analisis untuk menghasilkan hasil yang sebanding secara langsung atau setelah dilakukan transformasi matematis yang tepat dengan konsentrasi zat yang diuji dalam sampel pada rentang tertentu. Dengan kata lain, linearitas menunjukkan hubungan yang linier antara konsentrasi analit dan nilai pengukuran yang diperoleh. Terkadang untuk mencapai linearitas, data konsentrasi atau hasil pengukuran perlu diubah terlebih dahulu seperti menggunakan logaritma, akar kuadrat atau transformasi lain. Jika hubungan linier tidak bisa diperoleh, maka hubungan non-linear dapat digunakan (Kemenkes RI, 2020).

Rentang adalah jarak antara nilai konsentrasi tertinggi dan terendah dari analit yang telah terbukti dapat diukur dengan baik menggunakan metode analisis tertentu dengan tingkat presisi, akurasi dan linearitas yang memadai. Rentang ini biasanya dinyatakan dalam satuan yang sama dengan hasil pengukuran seperti persen atau konsentrasi tertentu sesuai dengan prosedur analisis yang digunakan.

5. Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas nilai kuantifikasi (LOQ)

LOD merupakan karakteristik uji batas konsentrasi terendah analit dalam sampel yang dapat dideteksi, tetapi tidak perlu kuantitatif

dalam kondisi percobaan yang ditentukan. Pengujian dilakukan untuk melihat konsentrasi analisis di bawah atau di atas batas tertentu. Batas deteksi umumnya dinyatakan dalam konsentrasi analit seperti %, bpj, dan bpm dalam sampel (Kemenkes RI, 2020).

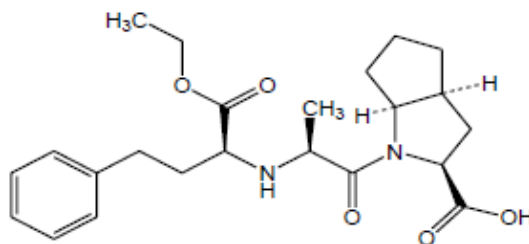
LOQ merupakan karakteristik penetapan kuantitatif pada batas rendah dari senyawa dalam matriks sampel seperti cemaran dalam senyawa obat ruahan dan hasil degradasi dalam sediaan farmasi akhir. Batas kuantitasi tersebut ditetapkan dengan akurasi dan presisi yang dapat diterima dalam kondisi percobaan yang telah ditetapkan (Kemenkes RI, 2020).

I. Monografi Bahan

1. Ramipril

- Rumus : $C_{23}H_{32}N_2O_5$
molekul
Nama kimia : (2S,3aS,6aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-karboksi-3-fenilpropil]alanil]oktahidrosiklopenta[b]pirol-2-asam karboksilat,1-etilester.
Berat : 416,5 g/mol
molekul
Pemerian : Serbuk hablur putih atau hampir putih
Rasa : Pahit
Kelarutan : Agak sukar larut dalam air ; mudah larut dalam metanol

Ramipril merupakan obat golongan ACE inhibitor yang digunakan untuk mengobati hipertensi. Ramipril bekerja dengan menekan sintesis angiotensin II untuk mengurangi aktivitas simpatik dan reabsorpsi natrium dan air di ginjal, vasodilatasi yang dihasilkan akan mengurangi tekanan darah (Chauhan *et al.*, 2024).

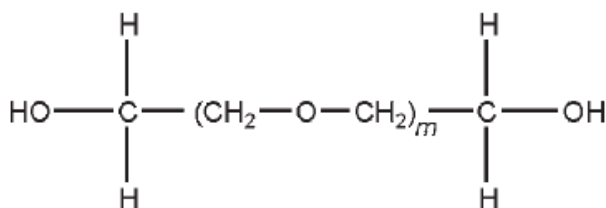


Gambar 5. Struktur kimia ramipril (Kemenkes RI, 2020)

2. *Polyethylene Glycol 6000 (PEG 6000)*

PEG 6000 merupakan eksipien berbentuk bubuk giling yang dapat mengalir bebas dan dapat digunakan untuk memperbaiki kelarutan dari suatu zat obat. Namun, secara luas PEG sendiri digunakan dalam berbagai formulasi farmasi seperti sediaan parenteral, topical, oftalmik, oral dan rektal. PEG telah digunakan secara eksperimental dalam matriks polimer biodegradable yang digunakan dalam sistem pelepasan terkendali. Pada berat molekul yang tinggi, PEG ini dapat digunakan dalam formulasi dosis padat untuk mengikat efektivitas pengikat tablet dan memberikan plastisitas pada granul (Rowe *et al.*, 2009).

PEG 6000 sendiri dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan berair atau karakteristik pelarut senyawa yang sukar larut dengan dibuat menjadi dispersi padat. PEG dengan berat molekul 6000 ke atas dapat digunakan sebagai pelumas, terutama untuk tablet yang larut. Efek pelumasnya tetapi tidak sebaik magnesium stearat dan dapat terjadi kelengketan jika bahan terlalu panas selama kompresi. PEG 6000 memiliki titik leleh sekitar 55-63°C dan dapat larut (*soluble*) dalam aseton, diklorometana, etanol 95% dan metanol dengan perbandingan 1 bagian dapat larut dalam 10-30 bagian pelarut, sedikit larut dalam hidrokarbon alifatik dan eter, tidak larut dalam lemak, minyak padat dan minyak mineral (Rowe *et al.*, 2009).

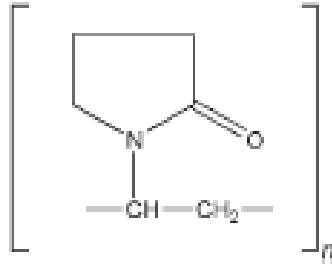


Gambar 6. Struktur formula *Polyethylene Glycol* (Rowe *et al.*, 2009)

3. *Polyvinylpyrrolidone K-30 (PVP K-30)*

PVP merupakan komponen eksipien berwarna putih hingga putih krem, tidak berbau atau hampir tidak berbau yang sering digunakan sebagai pelarut dalam formulasi oral dan parenteral, dan telah terbukti dapat meningkatkan pelarutan obat yang sukar larut dari bentuk sediaan padat. PVP digunakan dalam berbagai formulasi farmasi terutama digunakan dalam bentuk sediaan dispersi padat, dengan kelarutan larut (*freely soluble*) dengan perbandingan 1 bagian dapat larut dalam 1-10 bagian pelarut dalam asam, kloroform, etanol 95%, ketone, metanol, atau air (Rowe *et al.*, 2009). Pembuatan dispersi padat menggunakan PVP

dilakukan dengan metode penguapan pelarut karena titik lelehnya yang lebih tinggi yaitu 130°C (Zhai *et al.*, 2017).



Gambar 7. Struktur formula Polyvinylpyrrolidone K-30 (PVP K-30) (Rowe *et al.*, 2009)

4. Crospovidone

Crospovidone adalah bahan penghancur tablet yang tidak larut dalam air dan sebagian pelarut organik, zat ini digunakan pada konsentrasi 2-5% dalam tablet yang dibuat menggunakan metode kempa langsung atau granulasi. *Crospovidone* memiliki bentuk bubuk berwarna putih hingga putih krem, terbagi halus, sifat alir yang baik, praktis tidak berasa, tidak berbau atau hampir tidak berbau dan higroskopis. *Crospovidone* merupakan penghancur yang baik pada disintegrasi tablet dikarenakan sedikit kecenderungannya untuk membentuk gel (Rowe *et al.*, 2009).

5. Explotab

Explotab atau *sodium starch glycolate* Adalah bubuk putih atau hampir putih yang mudah mengalir dan sangat higroskopis. Bahan ini banyak digunakan dalam obat-obatan oral sebagai superdisinterant. Konsentrasi yang bisa digunakan dalam formulasi adalah antar 2-8% dengan konsentrasi optimum sekitar 4%, tetapi dalam berbagai kasus konsentrasi 2% sudah cukup. Efek menghancurkan disebabkan melalui penyerapan air yang cepat diikuti oleh pembengkakan yang cepat dan sangat besar (Rowe *et al.*, 2009).

6. Aspartam

Aspartam adalah serbuk berbentuk bubuk kristal dan berwarna putih pucat, hampir tidak berbau dengan rasa yang sangat manis. Aspartam sering digunakan sebagai pemanis intensif dalam produk minuman, makanan, serta dalam sediaan farmasi termasuk tablet. Campuran bubuk dan sediaan vitamin juga sering digunakan pemanis aspartam. Aspartam dapat meningkatkan rasa dan dapat digunakan untuk menutupi beberapa karakteristik rasa yang tidak menyenangkan, daya pemanisnya berada pada 180-200 kali lipat dari sukrosa. Berbeda dengan

pemanis lainnya, aspartam dimetabolisme dalam tubuh tetapi memberikan efek gizi yang minimal (Rowe *et al.*, 2009).

7. *Magnesium stearate*

Magnesium stearate atau sering disebut Mg stearat adalah eksipien *lubricant* berbentuk serbuk bubuk yang sangat halus, berwarna putih muda, diendapkan atau digiling, tidak teraba, memiliki kepadatan rendah, memiliki sedikit bau asam stearat dan rasa yang khas. Mg stearat banyak digunakan dalam kosmetik, makanan, dan formulasi farmasi. Zat ini digunakan sebagai pelumas dalam pembuatan kapsul dan tablet pada konsentrasi antara 0,25 – 0,5% b/b (Rowe *et al.*, 2009).

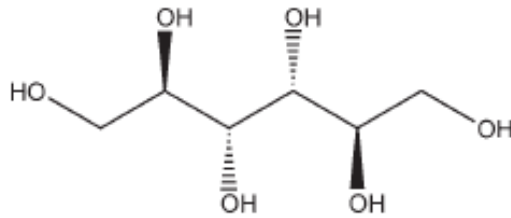
8. Talk

Talk merupakan eksipien yang digunakan dalam formulasi sediaan oral sebagai pelumas dengan konsentrasi penggunaan antara 1-10%. Talk sendiri adalah zat berupa bubuk kristal yang sangat halus, berwarna putih hingga keabu-abuan, tidak berbau, tidak terasa, dan berminyak. Talk merupakan bahan yang stabil dan dapat disterilkan dengan pemanasan pada suhu 160°C selama minimal 1 jam (Rowe *et al.*, 2009).

9. Manitol

Manitol merupakan alkohol heksahidrat yang berkaitan dengan mannosa dan merupakan isomer dengan sorbitol. Manitol memiliki bentuk bubuk kristal berwarna putih, tidak berbau, dan memiliki rasa manis seperti glukosa atau setengah manis sukrosa dan dapat memberikan sensasi dingin di mulut. Manitol banyak digunakan dalam formulasi farmasi dan produk makanan. Manitol dapat digunakan dalam pembuatan tablet secara kempa langsung dan secara granulasi basah atau kering. Manitol sering digunakan sebagai eksipien pada formulasi tablet kunyah karena rasanya yang manis (Rowe *et al.*, 2009). Manitol sendiri merupakan gula alkohol yang berasal dari monosakarida dengan nilai kalori 1,6 kkal/g yang 50% manis dibandingkan dengan gula meja. Manitol tidak dimetabolisme oleh manusia oleh karena itu tidak menginduksi hiperglikemia tanpa indeks insulinemia dan glikemik (Msomi *et al.*, 2021). Selain itu, manitol hanya dapat meningkatkan glukosa darah pada tingkat yang rendah dibandingkan dengan sukrosa. Manitol sebagian besar melewati usus dan diekskresikan dalam tinja karena diserap buruk oleh usus halus, sehingga manitol sering digunakan sebagai pemanis dalam makanan untuk pasien diabetes karena mannitol

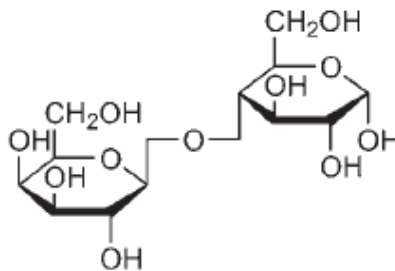
dapat memberikan rasa manis pada makanan tanpa meningkatkan gula darah sebanyak sukrosa (Nagavalli & Nanthagopal, 2023).



Gambar 8. Struktur formula talk (Rowe *et al.*, 2009)

10. Laktosa

Laktosa ($C_{12}H_{22}O_{11}$) adalah salah satu eksipien paling luas yang digunakan dalam industri farmasi. Karena kelarutan air dan kemampuan mengalir yang dapat diterima, laktosa umumnya ditambahkan ke dalam formulasi tablet untuk meningkatkan kemampuan basah dan kemampuan mengalir yang tidak diinginkan. Laktosa memiliki bentuk partikel bubuk berwarna putih hingga putih kekuningan (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 9. Struktur formula laktosa (Rowe *et al.*, 2009)

J. Landasan Teori

Ramipril memiliki rumus molekul $C_{23}H_{32}N_2O_5$ dengan berat molekul 416,5 g/mol. Pemerian ramipril berupa serbuk hablur putih atau hampir putih dengan kelarutan agak sukar larut dalam air dan mudah larut dalam metanol (Kemenkes RI, 2020). Ramipril merupakan obat penghambat enzim pengubah angiotensin (ACE-I) yang digunakan dalam pengobatan penyakit kronis seperti hipertensi sebagai terapi lini pertama (DiPiro *et al.*, 2023). Ramipril adalah contoh obat yang memiliki kelarutan yang buruk dan diklasifikasikan sebagai obat BCS kelas II. Karena kelarutannya yang buruk dapat menyebabkan bioavailabilitas obat yang buruk juga (Alhasani *et al.*, 2019). Ramipril diresepkan pada pasien yang berusia di atas 55 tahun untuk mengurangi risiko tinggi penyakit aterosklerotik dan kejadian jantung yang merugikan

(Chauhan *et al.*, 2024). Penderita hipertensi ini diwajibkan untuk mengonsumsi obat antihipertensi untuk mengontrol kestabilan tekanan darah dalam batas normal dan menghindari adanya risiko yang lebih tinggi. Keberhasilan terapi ini tentunya sangat dipengaruhi oleh kepatuhan dalam konsumsi obat (Hidayah *et al.*, 2024). Disfagia atau kesulitan menelan menjadi salah satu faktor rendahnya kepatuhan minum obat pada lansia (Panraksa *et al.*, 2022). Dengan demikian, kelarutan yang buruk dan disfagia pada lansia menjadi masalah utama dalam penggunaan obat ramipril yang efektif. Sehingga obat BCS kelas II seperti ramipril perlu adanya modifikasi guna mencapai kepatuhan dan efek terapeutik yang diinginkan.

Salah satu modifikasi yang dapat dilakukan adalah dengan pembuatan *Fast Disintegrating Tablet* (FDT) yang merupakan sediaan oral yang dapat hancur dalam waktu kurang dari 60 detik tanpa menggunakan bantuan air (Kuncoro and Zaky, 2015). Metode perbaikan kelarutan pada tablet FDT dapat dilakukan dengan pembuatan dispersi padat. Dispersi padat didefinisikan sebagai dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa atau matriks dalam keadaan padat. Dispersi padat ini diyakini dapat meningkatkan kelarutan dalam air dan bioavailabilitas secara oral, karena polimer pada dispersi padat memiliki dua fungsi yaitu sebagai stabilitas penyimpanan jangka panjang dengan menghambat kristalisasi dalam keadaan padat dan dapat membantu mempertahankan supersaturasi yang diinginkan dalam pembubaran dengan mencegah kristalisasi yang dimediasi pelarut (Alwossabi *et al.*, 2022). Pembuatan dispersi padat dilakukan menggunakan metode peleburan (*melting*). Pembentukan dispersi padat dengan metode ini dilakukan dengan meleburkan obat dan bahan pembawa pada suhu di atas titik eutektik, setelah itu hasil peleburan didinginkan atau dipadatkan kembali. Dari padatan yang dihasilkan lalu diayak untuk mengurangi ukuran partikel (Kaushik *et al.*, 2020).

Dalam pembuatan dispersi padat dibutuhkan senyawa yang digunakan sebagai pendispersi. PEG 6000 dan PVP K-30 merupakan pilihan senyawa yang tepat dalam pembuatan dispersi padat. Penggunaan pembawa PEG 6000 dan PVP K-30 dikarenakan kedua bahan ini memiliki kelarutan yang baik dalam berbagai pelarut organik, sifat ini dimanfaatkan dalam pembuatan dispersi padat (Febriyenti *et al.*, 2019). PEG 6000 dapat mengurangi agregasi partikel obat dan meningkatkan pembasahan dan pembentukan mikrokristalin obat (Febriyenti *et al.*,

2019). PVP K-30 dimanfaatkan karena panjang rantainya mendapat peran penting dalam menentukan seberapa cepat obat larut dalam dispersi padat (Alotaibi *et al.*, 2024). Pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh Alotaibi *et al* (2024) dibuktikan bahwa dispersi PVP K-30 dan PEG 6000 dengan dapat meningkatkan kelarutan tablet glipizide pada perbandingan 1:4 hingga 95,13% dan 89,12%, selain itu kedua matriks ini dapat meningkatkan disolusi pada perbandingan 1:4 dan 1:3 hingga 98,58% dan 66,66% dibandingkan hasil pengujian pada matriks lain seperti PVP K-90 dan PEG 4000. Pada penelitian lain disebutkan penggabungan dispersi padat antara PEG 6000 dan PVP K-30 pada perbandingan 1:7:10 dapat meningkatkan pelepasan glibenklamid hingga 97,9067% (Kurniawan *et al.*, 2016).

Berdasarkan landasan teori di atas maka dibuat formulasi sediaan FDT Ramipril menggunakan pendispersi padat PEG 6000 dan PVP K-30 yang diharapkan dapat memperbaiki kelarutan dan memberikan kenyamanan konsumsi obat karena rasanya yang manis. Metode yang digunakan untuk mendapatkan formulasi yang optimum adalah *Simplex Lattice Design* (SLD). Design ini dapat membantu menentukan formula campuran optimal dengan minimal dua bahan berbeda. Formula optimal diperoleh dari data respon parameter produk dengan formula terbaik ditentukan berdasarkan nilai desirability, hasil yang mendekati 1 menandakan hasil evaluasi yang sesuai dengan batas yang diinginkan (Hidayat *et al.*, 2020). Metode SLD digunakan untuk menentukan perbandingan optimum dari kombinasi dispersi padat PEG 6000 dan PVP K-30.

K. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori di atas dapat diambil hipotesa sebagai berikut :

1. Kombinasi dispersi padat PEG 6000 dan PVP K-30 dapat memberikan pengaruh terhadap sifat fisik tablet FDT ramipril yaitu kekerasan, kerapuhan dan keseragaman sediaan dapat memenuhi syarat, waktu hancur dan waktu pembasahan cepat, disolusi yang baik dan rasa yang manis.
2. Didapatkan komposisi optimum dari kombinasi dispersi padat PEG 6000 dan PVP K-30 menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD) dengan parameter kritis meliputi : kerapuhan, kekerasan, waktu hancur, dan disolusi.