

Peningkatan sistem dispersi padat dan campuran fisik ramipril dengan kombinasi PEG 6000 dan HPMC menggunakan metode pelarutan

Solid dispersion of ramipril solid with a combination of PEG 6000 and HPMC using dissolution method

Doddy Rusli^{1*}, Kiki Amelia¹, Linda Juni Duante²

¹Program Studi Diploma III farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Bhakti Pertiwi

²Program Studi Sarjana Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Bhakti Pertiwi

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Bhakti Pertiwi,

Jl. Aryodila III no 22A 20 ilir kec Ilir Timur I Kota Palembang 30128, ndonesia

Article Info:

Received: 29-08-2023

Revised: 29-09-2023

Accepted: 30-09-2023

✉ * E-mail Author: doddyrusli24@gmail.com

ABSTRACT

Solid dispersion systems are one or more active substances in an inert carrier in a solid state, with a soluble carrier, research on the study of Ramipril solid dispersion systems with PEG 6000-HPMC using dissolution methods. This study aims to prove whether there is an effect of the addition of PEG 6000 - HPMC in increasing the dissolution rate of Ramipril and to see in what ratio PEG 6000 and HPMC can increase the dissolution rate of ramipril. This study uses a ratio of 1:0.5:0.5, 1:1:1, and 1:1:2. As a comparison, a physical mixture with the same composition and pure ramipril was prepared as a solid dispersion. Characteristics were carried out by dissolution and particle size tests. The dissolution test was carried out using the paddle method in phosphate buffer medium pH 7.4 at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ at 100 rpm for 60 minutes. Statistical tests were carried out using one-way ANOVA tests and Duncan's follow-up tests. The results of dissolution of solid dispersion minutes to 60 at the ratio (1:0.5:0.5) 68.52%, (1:1:1) 85.73%, and (1:1:2) 95.36%. The results showed that the addition of PEG 6000 and HPMC could improve the ramipril dissolution test, with the best ratio being solid dispersion 1:1:2.

Keywords: Solid, dispersion, system, ramipril, dissolution

ABSTRAK

Sistem dispersi padat adalah satu atau lebih zat aktif dalam suatu pembawa inert dalam keadaan padat, dengan pembawa yang mudah larut. Ramipril merupakan salah satu obat yang termasuk ke dalam BCS tipe II. Kelarutan dan kelembaban yang buruk dari obat ini menyebabkan disolusi yang buruk, serta mempengaruhi variasi dalam ketersediaan hayati. Polimer yang telah dibuktikan dapat meningkatkan laju disolusi diantaranya PEG 6000 dan HPMC. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan ada tidaknya pengaruh penambahan PEG 6000 - HPMC dalam meningkatkan laju disolusi Ramipril serta melihat pada perbandingan berapa PEG 6000 dan HPMC dapat meningkatkan laju disolusi ramipril. Penelitian ini menggunakan perbandingan 1:0,5:0,5, 1:1:1, dan 1:1:2. Sebagai perbandingan dispersi padat dibuat campuran fisik dengan komposisi yang sama dan ramipril murni. Karakteristik dilakukan dengan uji disolusi dan ukuran partikel. Uji disolusi yang dilakukan dengan metode dayung dalam medium dapar fosfat pH 7,4 suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan 100 rpm selama 60 menit. Uji statistik dilakukan dengan uji ANOVA satu arah dan uji lanjutan duncan. Hasil disolusi dispersi padat menit ke 60 pada perbandingan (1:0,5:0,5) 68,52%, (1:1:1) 85,73%, dan (1:1:2) 95,36%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penambahan PEG 6000 dan HPMC dapat meningkatkan uji disolusi ramipril, dengan perbandingan terbaik yaitu dispersi padat 1:1:2.

Kata Kunci: sistem, dispersi, padat, ramipril, pelarutan

1. PENDAHULUAN

Biopharmaceutical Classification System (BCS) merupakan pengelompokan zat obat berdasarkan permeabilitas dan kelarutannya dengan air. Kelarutan secara kuantitatif merupakan konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada suhu tertentu. Sedangkan secara kualitatif, kelarutan merupakan interaksi spontan antara dua atau lebih zat sehingga membentuk penyebaran molekul yang homogen.(1)

Ramipril adalah obat yang termasuk ke dalam BCS tipe II. Kelarutan dan kelembaban yang buruk dari obat ini menyebabkan disolusi yang buruk, serta mempengaruhi variasi dalam ketersediaan hayati. Dua alasan utama rendahnya ketersediaan hayati adalah kelarutan airnya yang buruk dan metabolisme lintasan pertama yang tinggi.(2) Dengan demikian, perlu dilakukan upaya untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari obat tersebut.

Salah satu cara dalam memperbaiki suatu kelarutan obat dan laju disolusinya yaitu dengan pembentukan sistem dispersi padat. Sistem dispersi padat adalah satu atau lebih zat aktif dalam suatu pembawa inert dalam keadaan padat, dengan pembawa yang mudah larut.(3) Dispersi padat juga merupakan metode yang prospektif karena mudah dalam persiapan, optimasi, dan reproduksibilitas pembuatannya.(4) Dalam sistem dispersi padat, obat yang memiliki kelarutan dalam air yang rendah akan terdispersi ke dalam matriks hidrofilik yang akan meningkatkan disolusi obat.(5)

Dalam pembuatan dispersi padat terdapat polimer yang membantu dalam proses memperbaiki kelarutan dan partikel obat tersebut. Polimer adalah suatu molekul besar yang tersusun secara berulang dari unit molekul monomer.(6) Polimer yang akan digunakan pada penelitian ini yaitu Polietilenglikol (PEG) dan Hydroxyethyl Methyl Cellulose (HPMC). Hal ini disebabkan karena PEG memiliki titik leleh yang rendah, memiliki tingkat solidifikasi yang cepat, toksisitas yang rendah, dan biaya yang rendah. (7). HPMC di pilih karena merupakan suatu polimer hidrofilik (Bernadetta, 2016). Dispersi padat ramipril dengan kombinasi PEG dan HPMC dapat dibuat dengan cara, salah satunya yaitu metode pelarutan.

Menurut hasil penelitian, metode pelarutan dapat di lakukan dengan cara mencampurkan ramipril bersama dengan polimer poloxamer 188, HPMC dan PVP K30 diambil perbandingan beratnya sesuai tabel kemudian dilarutkan dalam metanol dengan volume yang cukup sambil diaduk terus menerus. Pelarut kemudian diuapkan seluruhnya dengan pengadukan terus menerus untuk mendapatkan massa kering dengan mengatur suhu hingga 40-45°C. Massa padat akhir dihancurkan dan dihaluskan menggunakan lumpang dan alu, kemudian dilewatkan pada ayakan 44 mesh. Dispersi padat yang telah disiapkan disimpan dalam desikator sampai digunakan untuk studi lebih lanjut.(8)

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Wibowo dkk (2020), menyebutkan bahwa sistem dispersi padat celecoxib dengan polimer HPMC-PEG 6000 dengan metode pelarutan terbukti dapat meningkatkan laju disolusi yakni pada perbandingan 1:2 dimana, pada menit ke 60 persentase terdisolusinya yaitu 86,34%. (9) Dispersi padat

dengan kombinasi PEG 6000 dan HPMC dengan metode pelarutan pada perbandingan 1:1 terbukti dapat memberikan persentase kadar karbamazepin yang terdisolusi pada menit ke 60 sebanyak 94,75%.(10)

Berdasarkan uraian tersebut, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian terhadap pengaruh pembentukan dispersi padat ramipril dengan kombinasi PEG 6000 dan HPMC terhadap uji disolusi yang dibuat dengan perbandingan 1:0,5:0,5 ; 1:1:1 ; 1:1:2 dengan metode pelarutan. Sistem dispersi padat ramipril dengan kombinasi PEG 6000 dan HPMC dengan metode pelarutan diharapkan dapat memberikan peningkatan uji disolusi yang baik.

2. METODOLOGI

Alat dan bahan

Timbangan analitik (HWH)[®], ayakan mesh 20 (Stave Shaker)[®], desikator, beaker, pH meter, oven, mikroskopis, spektrofotometer UV-VIS (Shimadzu)[®], dan alat disolusi (RC-3)[®]. Bahan yang digunakan adalah Ramipril (PT. Dexa Medika), PEG 6000 (Luxchem Distributor Kimia), HPMC, kalium dihidrogen fosfat, etanol 96%, aquadest dan kertas perkamen.

Prosedur penelitian

Formula Dispersi Padat dan Campuran Fisik

Formulasi ini akan di buat dengan menggunakan beberapa perbandingan, dengan berat setiap formulasi sebesar 3 gram.

Tabel 1. Perbandingan Dispersi Padat dan Campuran Fisik

Bahan Baku	Campuran Fisik			Dispersi Padat		
	CF I	CF II	CF III	DP I	DP II	DP III
Ramipril	1	1	1	1	1	1
PEG 6000	0,5	1	1	0,5	1	1
HPMC	0,5	1	2	0,5	1	2

Keterangan : CF = campuran fisik Dp= dispersi padat

Pembuatan Campuran Fisik Ramipril - PEG 6000 dan HPMC

Ramipril - PEG 6000 dan HPMC ditimbang dengan perbandingan (1:0,5: 0,5), (1:1:1), dan (1:1:2), gerus masing-masing bahan secara terpisah terlebih dahulu. Masing-masing bahan dicampur dan dihomogenkan selama 10 menit. Simpan dalam desikator sebelum digunakan (11)

Pembuatan Dispersi Padat Ramipril-PEG 6000 dan HPMC dengan Metode Pelarutan

Timbang masing-masing perbandingan ramipril-PEG 6000 dan HPMC, larutkan ramipril dan PEG 6000 dengan etanol 96% ke dalam beaker glass hingga terbentuk larutan jernih. HPMC dilarutkan dengan air secukupnya tunggu hingga mengembang. Masukkan larutan HPMC kedalam larutan ramipril dan PEG 6000 aduk perlahan hingga homogen. Larutan tersebut diuapkan dan dikeringkan dalam oven pada suhu 40-50°C

sampai kering. Padatan yang dihasilkan dikerok dan digerus dalam mortir, kemudian diayak pada ayakan mesh 20 dan simpan dalam desikator

Penentuan Perolehan Kembali Ramipril

Penentuan perolehan kembali dilakukan dengan menetapkan kadar cuplikan pada masing-masing formula Ramipril dengan PEG 6000 dan HPMC secara spektrofotometri UV.

Pembuatan Larutan Induk

Sebanyak 100 mg ramipril ditimbang, kemudian masukkan ke dalam labu ukur 100 ml, lalu dilarutkan dengan etanol 96% cukupkan volume sampai tanda batas hingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 1000 ppm. Kemudian ambil 10 ml larutan dengan konsentrasi 1000 ppm, masukkan ke dalam labu ukur 100 ml, cukupkan volume dengan etanol 96% sampai tanda batas hingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 100 ppm (12)

Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum

Larutan induk dipipet sebanyak 0,6 ml dimasukkan kedalam labu ukur 10 ml, cukupkan volume dengan etanol 96% sampai tanda batas hingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 6 ppm. Selanjutnya diukur pada panjang gelombang maksimum 200 – 300 nm dengan spektrofotometer UV-VIS (Double beam) (12)

Pembuatan Kurva Kalibrasi

Lakukan pengenceran dengan konsentrasi 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm, dan 14 ppm dengan cara pipet larutan induk 100 ppm sebanyak 0,6 ml, 0,8 ml, 1 ml, 1,2 ml, dan 1,4 ml. Masing-masing larutan tersebut dimasukkan dalam labu ukur 10 ml ditambah etanol 96% hingga tanda batas. Kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum ramipril 200-300 nm (13)

Penetapan Kadar Ramipril dalam Campuran Fisik dan Dispersi Padat

Masing-masing formula ditimbang setara dengan 100 mg ramipril, kemudian dilarutkan dengan etanol 96% dalam labu 100 ml, cukupkan volume sampai tanda batas dengan etanol 96%. Pipet 1 ml larutan tersebut, masukkan kedalam labu ukur 100 ml, cukupkan volume dengan etanol 96% sampai tanda batas. Kemudian dipipet lagi 3 ml dimasukkan kedalam labu ukur 10 ml, cukupkan volume dengan etanol 96% sampai tanda batas. Ukur serapan pada panjang gelombang maksimum ramipril. Pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan. Konsentrasi Ramipril dalam serbuk ditentukan menggunakan kurva kalibrasi yang diperoleh sebelumnya(13)

Uji Disolusi

Pembuatan Media Disolusi

Media disolusi yang digunakan adalah dapar fosfat pH 7,4. Pembuatan dapar fosfat pH 7,4 yaitu dengan kalium dihidrogen fosfat ditimbang seksama 27,22 gram, larutkan dengan aquadest di dalam beaker glass, kemudian larutan dimasukkan ke dalam labu ukur 1000 ml cukupkan sampai tanda batas. Kocok sampai homogen. Natrium hidroksida ditimbang 8 gram, dilarutkan dengan aquadest di dalam beaker glass, kemudian masukkan dalam labu ukur 1000 ml cukupkan sampai tanda

bataskocok ad homogen. Kemudian ambil 250 ml kalium dihidrogen fosfat tambahkan 18 ml natrium hidroksida masukkan ke dalam labu ukur 1000 ml cukupkan sampai tanda batas dengan aquadest aduk homogen, lalu cek pH 7,4 menggunakan pH meter digital (14)

Pembuatan Larutan Induk

Timbang 50 mg ramipril, larutkan dengan dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur 100 ml, kemudian dicukupkan volume sampai tanda batas hingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 500 ppm. Pipet 5 ml larutan tersebut, masukkan ke dalam labu ukur 50 ml, cukupkan volume dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 sampai tanda batas hingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 50 ppm(15)

Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum

Pipet 2 ml larutan induk, masukkan ke dalam labu ukur 10 ml, dicukupkan volume dengan dapar fosfat pH 7,4 sampai tanda batas (konsentrasi 10 ppm). Selanjutnya diukur pada panjang gelombang 204 nm (13)

Penentuan Kurva Kalibrasi

Lakukan pengenceran dengan konsentrasi 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm, dan 14 ppm dengan cara pipet larutan induk 50 ppm sebanyak 1,2 ml, 1,6 ml, 2 ml, 2,4 ml, dan 2,8 ml. Masukkan ke dalam labu ukur 10 ml, dicukupkan volume dengan dapar fosfat pH 7,4 sampai tanda batas. Masing-masing larutan tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum ramipril 204 nm(13)

Uji Disolusi dengan Ramipril Murni, Campuran Fisik, dan Dispersi Padat

Timbang serbuk ramipril, dispersi padat ramipril - PEG 6000 dan HPMC, dan campuran fisiknya (setara dengan 100 mg ramipril) diisi ke dalam cangkang kapsul dan dimasukkan ke dalam keranjang. Alat disolusi yang digunakan adalah tipe 2 dengan 900 ml medium disolusi (dapar fosfat pH 7,4) pada $37 \pm 0,5$ °C, kemudian alat dijalankan dengan kecepatan 100 rpm. Ambil 5 ml sampel serbuk ramipril, dispersi ramipril-PEG 6000 dan HPMC serta campuran fisiknya pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, dan 60 menit. Setiap pengambilan sampel diganti dengan media disolusi dengan volume dan suhu yang sama. Pengukuran absorbansi menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum ramipril. Pengukuran dilakukan sebanyak 3 kali pengulangan(13)

Menentukan Ukuran Partikel

Serbuk ramipril murni, campuran fisik dan dispersi padat masing-masing disuspensikan ke dalam pelarut yang tidak melarutkan zat aktif yaitu parafin. Sampel ini diletakkan di atas gelas objek kemudian diamati dan dihitung ukuran dari partikel dari setiap sisi yang teramati di bawah mikroskop, hitung rata-rata partikel lalu buat tabel persentase frekuensi distribusi ukuran partikel.

Analisis Data

Data hasil disolusi dispersi padat ramipril-PEG 6000 dan HPMC dibandingkan dengan campuran fisik dan ramipril murni. Analisa data dilakukan dengan

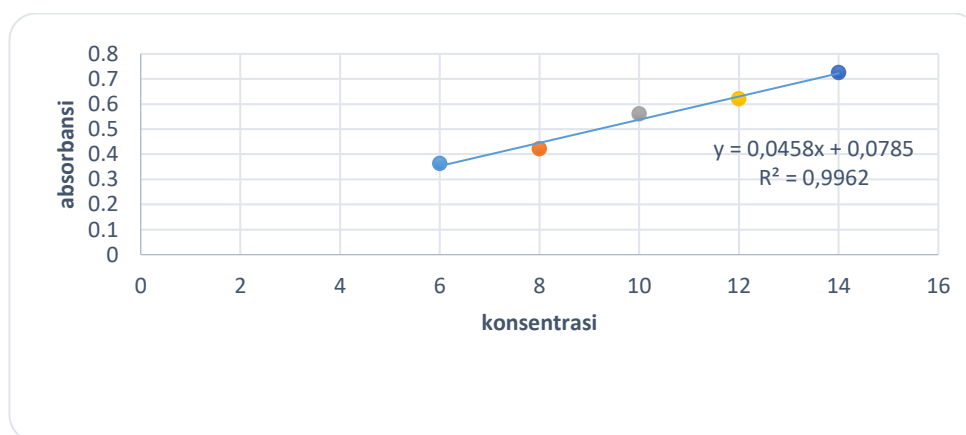
memasukkan nilai luas area di bawah kurva (AUC) dan diolah secara statistik menggunakan ANOVA satu arah dan uji lanjutan Duncan.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Kurva kalibrasi ramipril dalam larutan etanol

Sebelum melakukan pengujian disolusi dilakukan pembuatan kurva baku terlebih dahulu. Untuk ramipril pengukuran absorbansi dilakukan pada panjang gelombang 204 nm dengan konsentrasi 6 µg/ml, 8 µg/ml, 10 µg/ml, 12 µg/ml, dan 14 µg/ml didapatkan persamaan regresi linearnya yaitu $y = 0,0458x + 0,0785$ dan nilai $r=0,9962$. Nilai r ini menunjukkan nilai yang akurat karena semakin besar nilai r maka nilai semakin akurat. Koefisien korelasi menunjukkan angka mendekati 1, maka persamaan yang diperoleh dapat digunakan untuk menghitung kadar perolehan kembali ramipril dalam ramipril murni, campuran fisik, dan dispersi padat.

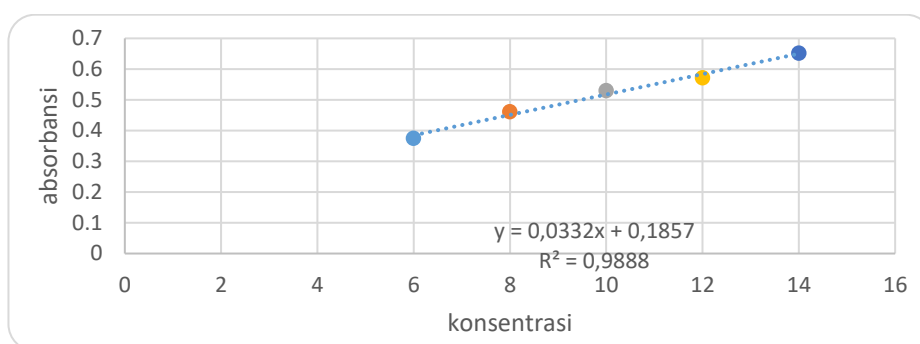
Untuk perhitungan nilai simpangan baku dari larutan seri kurva kalibrasi didapat adalah SD 3,1622. Jadi setelah diukur didapat nilai di bawah 5%. Jadi semakin besar nilai standar deviasi maka semakin beragam nilai-nilai pada item atau semakin tidak akurat dengan nilai mean, sebaliknya semakin kecil standar deviasi maka semakin serupa nilai standar deviasi maka semakin serupa nilai-nilai pada item atau semakin akurat dengan mean.



Gambar 1. Kurva Kalibrasi Ramipril dalam Etanol 96%

Panjang gelombang maksimum ramipril dalam dapar fosfat

Pada penentuan panjang gelombang maksimum ramipril dalam larutan dapar fosfat didapatkan panjang gelombang 204 nm. Lalu dilakukan pembuatan kurva kalibrasi dengan konsentrasi 6 µg/ml, 8 µg/ml, 10 µg/ml, 12 µg/ml, dan 14 µg/ml didapatkan persamaan regresi linearnya yaitu $y = 0,0332x + 0,1857$ dan nilai korelasinya $r = 0,9888$. Nilai r ini menunjukkan nilai yang akurat. Persamaan linier yang didapat digunakan untuk menghitung kadar dan zat yang terdisolusi dari ramipril murni, campuran fisik, dan dispersi padat.



Gambar 2. Kurva Kalibrasi Ramipril dalam Dapar Fosfat pH 7,4

Hasil rata-rata penentuan persen perolehan kembali ramipril murni, campuran fisik, dan dispersi padat dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 2. Hasil perolehan kembali ramipril dalam etanol 96%

Formula	% Perolehan Kembali rata-rata ± SD
Ramipril murni	95,71±0,007
CF I	98,62±0,007
CF II	100,07±0,007
CF III	99,83±0,011
DP I	103,44±0,011
DP II	104,44±0,007
DP III	100,07±0,015

Keterangan : CF : Campuran Fisik DP : Dispersi Padat

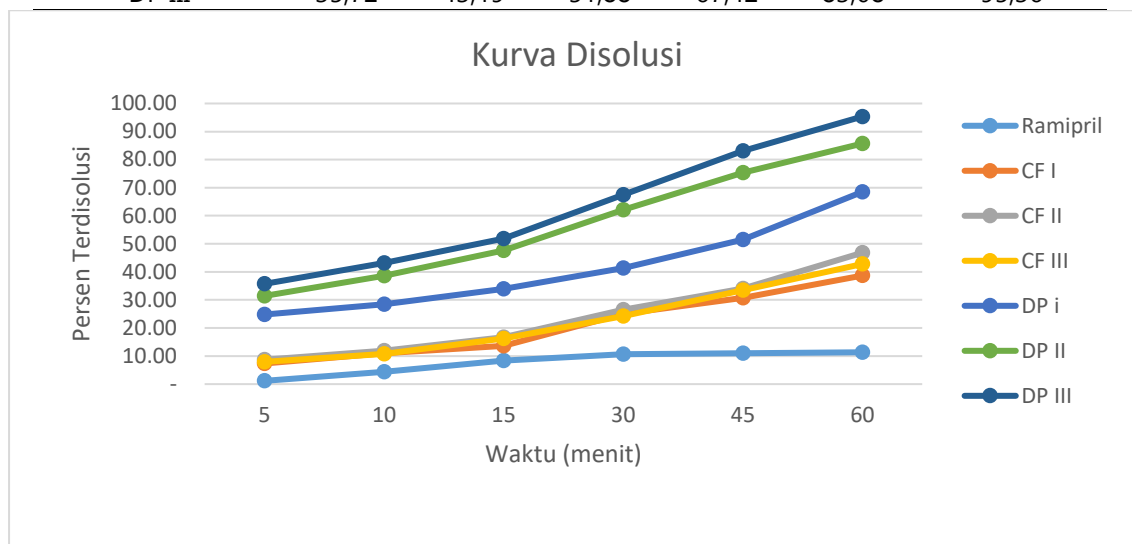
Hasil perolehan kembali ramipril dari ramipril murni, campuran fisik, dan dispersi padat menghasilkan nilai yaitu untuk ramipril murni 100,07 mg, campuran fisik I 95,71 mg, campuran fisik II 98,62 mg, campuran fisik III 100,07 mg, dispersi padat I 99,83 mg, dispersi padat II 103,47 mg, dan dispersi padat III 104,44 mg. Dari hasil perolehan kembali ramipril menunjukkan bahwa hasil memenuhi syarat dalam Farmakope Indonesia edisi VI karena berada pada rentang 90%-105%, sehingga nilai tersebut dapat digunakan pada perhitungan disolusi selanjutnya.

Hasil keseluruhan % terdisolusi ramipril murni, campuran fisik dan dispersi padat dalam medium dapar fosfat PH 7,4.

Tabel 3. Hasil keseluruhan % terdisolusi

Perbandingan	% Rata-rata Terdisolusi ramipril murni, campuran fisik dan disperse padat					
	5	10	15	30	45	60
Ramipril murni	1,16	4,48	8,83	10,73	11,01	11,38
CF I	7,35	10,98	13,65	24,99	30,72	38,68
CF II	8,70	11,86	16,73	26,47	34,04	46,82

CF III	7,94	10,78	16,21	24,19	33,44	42,80
DP I	24,79	28,46	33,91	41,36	51,45	68,52
DP II	31,43	38,59	47,63	62,09	75,35	85,73
DP III	35,72	43,19	51,88	67,42	83,08	95,36



Gambar 3. Grafik hasil keseluruhan % terdisolusi

Uji disolusi yang dilakukan menggunakan alat disolusi tipe II (metode dayung) dengan menggunakan medium disolusi yaitu larutan dapar fosfat yang dimana penggunaan medium ini sudah sesuai yang tertera pada Farmakope Indonesia. Pengujian disolusi ini dilakukan pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan batang pengaduk sebesar 100 rpm selama 60 menit. Dari hasil yang didapatkan jumlah obat yang terdisolusi antara serbuk campuran fisik dan serbuk dispersi padat pada menit ke-60 adalah campuran fisik I 38,68%, campuran fisik II 46,82%, campuran fisik III 42,80%. Dispersi padat I 68,52%, dispersi padat II 85,73%, dispersi padat III 95,36%.

Persen terdisolusi dari dispersi padat mengalami peningkatan kadar pada setiap waktu. Hal ini dapat terjadi karena pengaruh formulasi dari zat aktif, PEG 6000, dan HPMC. Semakin besar konsentrasi PEG 6000 dan HPMC dalam sistem dispersi padat, maka akan semakin banyak pula zat aktif yang terdispersi dalam zat tambahan. Hal ini menunjukkan bahwa untuk penggunaan bahan-bahan yang mempunyai sifat mudah larut dalam air dapat meningkatkan laju disolusi obat yang sukar larut dalam air. Namun pada hasil disolusi campuran fisik ramipril-PEG 6000 dan HPMC pada campuran fisik formula III mengalami penurunan, hal ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti, pertama sifat fisiko kimia obat yang dapat mempengaruhi kelarutan serta ukuran partikel, kedua formula sediaan, ketiga faktor alat disolusi yaitu kecepatan pengadukan dan PH medium(16)

Hasil efisiensi disolusi ramipril murni, campuran fisik formula I, II, III, dispersi padat formula I, II, III

Tabel 4. Hasil rata-rata efisiensi disolusi

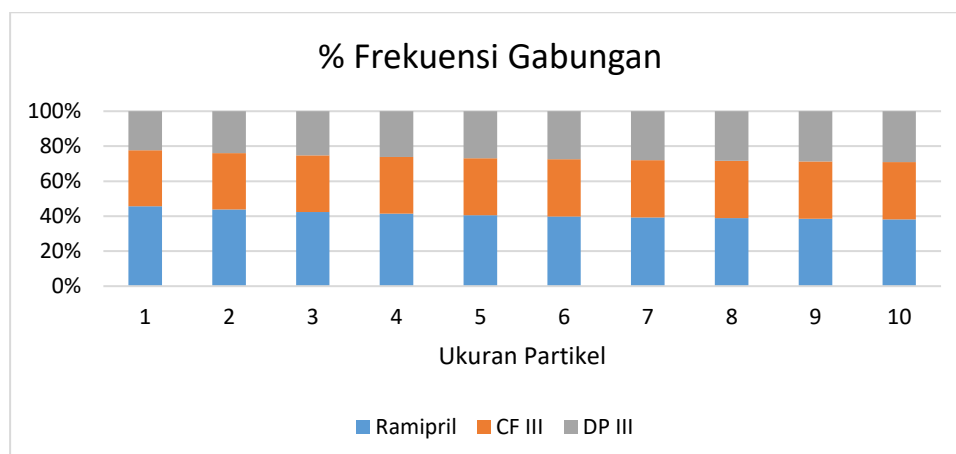
Perbandingan	Nilai Efisiensi disolusi			rata-rata ED
	Pengulangan n I	Pengulangan n II	Pengulangan III	
Ramipril murni	7,8	8,7	9,6	8,7
CF I	21,81	22,99	22,90	22,57
CF II	25,6	25,3	25,6	25,5
CF III	24,1	24,1	24,5	24,2
DP I	41,86	41,1	42,6	41,9
DP II	58,2	59,0	59,3	58,8
DP III	64,5	65,1	64,7	64,8

Perhitungan efisiensi disolusi dapat dilakukan dengan menghitung nilai AUC (luas daerah dibawah kurva) pada masing-masing sampel. Selanjutnya nilai AUC digunakan untuk menghitung nilai rata-rata efisiensi disolusi. Dari hasil perhitungan rata-rata efisiensi disolusi antara ramipril murni, serbuk campuran fisik dan serbuk dispersi padat menghasilkan nilai yaitu ramipril murni paling kecil yaitu 8,7%, sedangkan dispersi padat formula III memiliki nilai efisiensi disolusi tertinggi yaitu 64,8%. Hal ini dapat terjadi karena formulasi dispersi padat tersebut menggunakan konsentrasi polimer paling tinggi dibandingkan formulasi dispersi padat lainnya. Hal ini disebabkan karena semakin tinggi konsentrasi polimer yang digunakan semakin tinggi juga efisiensi disolusi yang dihasilkan(17)

Uji statistik dilakukan setelah mengetahui nilai AUC dan efisiensi disolusi, nilai tersebut dimasukkan kedalam uji statistik ANOVA satu arah, dan uji lanjutan duncan. Hasil uji dari ramipril murni memiliki nilai paling rendah dibandingkan sediaan yang lain yaitu 8,70 Sedangkan dispersi padat (F3) memiliki nilai paling tinggi yaitu sebesar 64,77. Hal ini menunjukkan bahwa semakin besar nilai yang diperoleh maka semakin baik juga obat yang terabsorpsi dalam tubuh.

Karakteristik dispersi padat dilakukan juga dengan cara menghitung ukuran partikel. Uji Ukuran partikel di gunakan untuk mengetahui perubahan ukuran partikel terhadap ramipril murni, campuran fisik,dan dispersi padat. penentuan distribusi ukuran partikel menggunakan mikroskop yang dihubungkan dengan perangkat digital optilab dan laptop. Pemeriksaan distribusi partikel ini dilakukan dengan menghitung partikel sebanyak 1000 partikel yang bertujuan untuk mendapatkan hasil yang lebih spesifik(18).

Nilai ukuran partikel rata-rata dari ramipril murni, campuran fisik formula III, dan dispersi padat formuli III berturut turut yaitu 35,73 μ m, 30,179 μ m ,27,138 μ m. Terlihat jelas bahwa serbuk dispersi padat memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan dengan campuran fisik. Akan tetapi, campuran fisik memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan dengan ramipril murni. Hal ini disebabkan karena zat aktif dan pelarut dalam pembuatan serbuk dispersi padat terhomogen secara molekular kemudian mengalami penggabungan dan membentuk ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan dengan pembuatan campuran fisik(18).



4. KESIMPULAN

Dari hasil yang diperoleh dari penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa :

1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penambahan PEG 6000 dan HPMC terbukti dapat meningkatkan laju disolusi ramipril dalam sistem dispersi padat.
2. Hasil disolusi dispersi padat ramipril-PEG 6000 dan HPMC paling baik ditunjukkan oleh dispersi padat formula III dengan nilai terdisolusi yaitu 95,35%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aishareifi M. MARTIN ' S PHYSICAL PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences Editor. 11th ed. Patrick J. Sinko YS, editor. Pliladelphia, PA 19106: Assistant Research Professor Department of Pharmaceutics; 2011. 1–1231 p.
2. Jagdale S, Dangat Y, Kuchekar B. Improvement of dissolution rate of Ramipril by solid dispersion technique and devlopement of buccal patch. Int J Pharm Pharm Sci. 2012 Jan 1;4:309–18.
3. Noviyanty Y, Ben ES, Zaini E. Study of the solid dispersion systems Klaritromisin-Eudragit L100. J Sains Farm Klin [Internet]. 2016;2(2):183–90. Available from: <http://jsfkonline.org/index.php/jsfk/article/view/68>
4. Saffoon N, Jhanker YM, Huda NH. Dissolution profile of ibuprofen solid dispersion prepared with cellulosic polymers and sugar by fusion method. Stamford J Pharm Sci. 2011;4(1):31–7.
5. Sheetal Z Godse MS, Patil, Swapnil M Kothavade RBS. Techniques for solubility enhancement of Hydrophobic drugs : A Review. J Adv Pharm Educ Res. 2013;3(4):403–14.

6. Pramono RA. Mengenal Polimer dan Polimerisasi. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 2018. 1–217 p.
7. Heike Bley, Bernd Fussnegger roland B. Characterization and stability of solid dispersions based on PEG/polymer blends. *Int J Pharm*. 2010;390(2):167–73.
8. Swati Sareen, George Mathew LJ. Improvement in solubility of water soluble drug by solid dispersion. *Int J Pharm Investig*. 2012;2(1):12–7.
9. Wibowo DN, Ikhsan MN, Kartalina E. Studi Sistem Dispersi Padat Celecoxib Dengan Polimer HPMC-Peg 6000 Dalam Peningkatan Kelarutan Obat. *J Ilm Cendekia Eksaka*. 2020;5(1):1–5.
10. Wahyuni, Rina Halim, Auzal S, Febronica I. Studi Sistem Dispersi Padat Karbamazepin Menggunakan Campuran Polimer PEG 6000 DAN HPMC Dengan Metode Pelarutan. *Pros Semin Nas dan Work "Perkembangan Ter kini Sains Farm dan Kl inik IV"* tahun 2014. 2014;
11. Rina Wahyuningsi. Halim, Auzal Halim. FI. Sudi Sistem Dispersi Padat Karbamazepin Menggunakan Campuran Polimer PEG 6000 DAN HPMC Dengan Metode Pelatihan. *Pros Semin Nas dan Work "Perkembangan Terkini Sains Farm dan Klin IV."* 2014;
12. Octavia MD, Zaini E, Oktavia K. Studi Sistem Dispersi Padat Asam mefenamat Menggunakan Polivinilpirolidone K30. *J Farm Higea*. 2015;7(2):173.
13. Rivai H, Misfadhila S, Khairunnisa F. Pengembangan dan validasi metode analisa ramipril tablet dengan metode absorbansi dan luas daerah dibawah kurva secara spektrofotometri ultraviolet. 2017.
14. Depkes RI. *Farmakope Indonesia edisi IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995.
15. Jagdale S, Dangat Y, Kuchekar B. Improvement of dissolution rate of Ramipril by solid dispersion technique and devlopement of buccal patch. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2012;4(SUPPL. 5):309–18.
16. Sharger L Y wu-pong. *Biofarmasetika & farmakokinetika terapan edisi kelima*. 2012. 53 p.
17. Noval N, Rosyifa R. Solid Dispersion for Increasing Dissolution Rate of Sodium Diclofenac With Variations of Polyvinyl Pyrrolidone K30. *J Pharm Care Anwar Med*. 2021;3(2):86–98.
18. Swarbrick J. Tablet Manufacture by Direct Compression. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 2019. 251–261 p.

