

## PREPARASI TABLET LIKUISOLID RAMIPRIL DENGAN BEBERAPA PELARUT DAN ADSORBEN NEUSILIN-AEROSIL

Nailatul Husna<sup>1)</sup>, Riska Rosita Dewi<sup>1)</sup>, Nunung Trisnaningrum<sup>1)</sup>, Yulias Ninik  
Windriyati<sup>2\*)</sup>

<sup>1)</sup>Program studi S-1 Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim.

<sup>2)</sup>Bagian Farmasetika dan Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim.

\*Email: [yninik@unwahas.ac.id](mailto:yninik@unwahas.ac.id).

### INTISARI

Ramipril merupakan antihipertensi golongan *Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitor* yang termasuk ke dalam BCS kelas II dengan karakteristik kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi dalam gastrointestinal. Kelarutan obat yang rendah akan berakibat disolusi berjalan lambat, sehingga absorpsinya eratik dan bioavailabilitasnya rendah. Upaya untuk meningkatkan disolusi diperlukan agar tercapai peningkatan bioavailabilitas ramipril. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik dan disolusi tablet likuisolid ramipril. Tablet likuisolid ramipril 10 mg dibuat menggunakan pelarut PEG 400, propilenglikol dan Tween 80 dan adsorben Neusilin-Aerosil 200. Sembilan formula telah dikembangkan dan dievaluasi parameter prakompresi seperti daya alir dan juga parameter paska kompresi. Semua formula sistem likuisolid yang dikembangkan menunjukkan aliran yang baik sesuai data standar. Semua tablet likuisolid memenuhi karakteristik tablet yang baik meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur serta kandungan zat aktif. Uji disolusi dalam medium dapar fosfat pH 6,8 menunjukkan semua formula mampu melepaskan zat aktif lebih dari 80% pada menit ke-30 dan nilai  $DE_{30}$  lebih besar dibandingkan dengan tablet konvensional yang dibuat tanpa sistem likuisolid.

**Kata kunci:** (disolusi, likuisolid, ramipril)

### ABSTRACT

*Ramipril is an antihypertensive drug, belonging to the category of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitor and BCS II which has the characteristics of low solubility and high gastrointestinal permeability. Ramipril being poorly water-soluble resulted in slow dissolution and erratic absorption in the gastrointestinal tract (GIT) which further led to poor bioavailability. Hence, increasing the dissolution of ramipril in GIT is of therapeutic importance that will lead to increased bioavailability. This study aims to determine the characteristics and dissolution of ramipril liquisolid tablets. Ramipril 10 mg liquisolid tablets were prepared with PEG 400, propylene glycol, and Tween 80 as the solvent and Neusilin-Aerosil 200 as the adsorbent. Nine formulations were developed and each formulation was subjected to pre-compression-like flow properties and post-compression parameters. All formulas of the liquisolid tablets showed good flow properties and compiled the standard data. All tablets meet the criteria for weight uniformity, hardness, friability, disintegration time, and active substance content. Dissolution studies show more than 80% drug release in phosphate buffer pH 6.8 in 30 min and the dissolution efficiency ( $DE_{30}$ ) of liquisolid tablets higher than conventional formulation without liquisolid system.*

**Keywords:** (dissolution, liquisolid compacts, ramipril)

---

\*Corresponding author:

Nama : Yulias Ninik Windriyati  
Institusi : Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim  
Alamat institusi : Jl. Raya Manyaran-Gunungpati KM 15 Kota Semarang  
E-mail : yninik@unwahas.ac.id

## PENDAHULUAN

Ramipril merupakan antihipertensi golongan ACE inhibitor yang bekerja melalui penghambatan pembentukan angiotensin II. Ramipril termasuk dalam BCS kelas II karena permeabilitas dalam gastrointestinal tinggi namun kelarutannya rendah. Dosis oral ramipril yang terabsorpsi sekitar 50-60% dan bioavailabilitas ramipril sebesar 28% (FDA, 2011). Ramipril termasuk obat yang wajib dilakukan uji bioekivalensi karena diperlukan respon terapi yang pasti untuk pengatasan penyakit kronis seperti hipertensi (BPOM, 2011). Bioavailabilitas ramipril yang rendah dipengaruhi oleh disolusinya, sehingga diperlukan upaya peningkatan disolusi ramipril untuk mendapatkan bioavailabilitas yang lebih baik dalam rangka mengembangkan formula tablet ramipril yang bioekivalen.

Berbagai macam pendekatan dapat dilakukan untuk meningkatkan disolusi obat antara lain modifikasi kristal, pengecilan ukuran partikel termasuk formulasi berbasis lipid dan modifikasi pH. Mekanisme peningkatan disolusi dengan berbagai pendekatan tersebut antara lain menurunkan kristalinitas dan membuat partikel menjadi amorf, mengecilkan ukuran partikel sehingga meningkatkan luas permukaan partikel obat yang kontak dengan air pada saat proses disolusi, serta menurunkan tegangan permukaannya dengan medium disolusi sehingga meningkatkan keterbasahan partikel obat (Kawabata dkk., 2011). Pendekatan yang telah dilakukan untuk meningkatkan disolusi ramipril antara lain dengan dispersi padat dengan siklodekstrin (Venkatesh, 2016), dispersi padat dengan PVP, PEG 400 dan PEG 6000 (Hay and Adawy, 2017; Kumar dkk., 2020), pembentukan nanopartikel melalui *Self Nanoemulsifying Drug Delivery System* (Nirmala dkk., 2013; Shafiq dkk., 2007; Alhasani dkk., 2019; Jayapal dan Vishnu, 2021; Shahba dkk., 2022). Upaya lainnya adalah peningkatan disolusi ramipril dengan teknik likuisolid menggunakan pelarut PEG 400, propilenglikol, Tween 80 dan adsorben Avicel PH-102 (Suryawanshi dkk., 2019). Teknik likuisolid menggunakan pelarut propilenglikol dan transcitol serta adsorben Avicel PH 101 juga telah diterapkan untuk meningkatkan disolusi ramipril. Tablet likuisolid yang menggunakan pelarut propilenglikol menunjukkan peningkatan disolusi yang lebih baik dibandingkan dengan tablet likuisolid yang menggunakan pelarut transcitol (Budiman, 2019).

Teknik likuisolid dapat mengubah cairan obat menjadi serbuk yang memiliki karakteristik kompresibilitas dan sifat alir yang baik dengan penambahan pembawa dan penyalut yang sesuai (Spireas, 2002). Pendekatan sistem likuisolid dipilih untuk ramipril karena dosis terapi yang rendah yaitu antara 5-10 mg, tahapan yang singkat, tidak menggunakan pelarut organik yang toksik, tidak memerlukan energi yang besar seperti pemanasan atau penguapan pelarut serta lebih fleksibel diterapkan di industri farmasi dengan biaya produksi yang rendah (Dhall, Phaugat dan Nishal, 2019). Penerapan sistem likuisolid hanya menggunakan pelarut non-volatil yang murah dan aman serta adsorben yang juga diketahui aman dan lazim digunakan dalam formulasi tablet. Sistem ini mampu meningkatkan kelarutan bahan obat dengan mekanisme meningkatkan keterbasahan partikel obat sehingga disolusi dalam gastrointestinal lebih cepat dan bioavailabilitas lebih terukur, tidak fluktuatif (Wang dkk., 2017; Santosh dkk., 2019).

Upaya peningkatan disolusi ramipril dengan teknik likuisolid dengan pelarut PEG 400, propilenglikol, Tween 80 dan adsorben Avicel PH 102 telah dilakukan. Tablet likuisolid yang dihasilkan mampu meningkatkan disolusi ramipril dibandingkan dengan tablet yang dibuat tanpa sistem likuisolid. Penggunaan adsorben Avicel PH 102 pada sistem likuisolid kurang menguntungkan karena Avicel PH 102 adalah selulosa mikrokristal yang daya serapnya terhadap pelarut nonvolatil terutama PEG 400 cukup rendah, sehingga diperlukan jumlah adsorben cukup besar dalam formulasi tablet yang berakibat meningkatnya bobot tablet yang dihasilkan hingga 600 mg untuk kandungan ramipril 10 mg (Suryawanshi dkk., 2019). Berdasarkan latar belakang tersebut

maka dilakukan penelitian tentang formulasi tablet likuisolid ramipril dengan pelarut PEG 400, propilenglikol dan Tween 80 menggunakan Neusilin sebagai adsorben. Neusilin adalah Magnesium alumino metasilikat yang ringan namun mempunyai daya serap terhadap pelarut nonvolatil lebih tinggi dibandingkan Avicel PH 102 (Vraníková dkk., 2015), sehingga tablet likuisolid yang dihasilkan tidak terlalu besar bobotnya, namun tetap dapat meningkatkan disolusi obat.

## METODE PENELITIAN

Bahan yang digunakan adalah ramipril (PT. Etercon Pharma), PEG 400, propilenglikol, Tween 80, Aerosil 200, Mg stearat dari Bratachem, Semarang. Neusilin US2 (Fuji Chemical, Jepang) diperoleh dari PT. Megasetia Agung Kimia, Jakarta, dan sodium starch glycolate dari PT. Phapros, Semarang. Reagen yang digunakan adalah HCl 37%, NaOH dan  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (Merck) serta akuades.

Alat yang digunakan adalah alat uji aliran granul (GFT-100-AUPN), alat uji pengetapan (Tianjin Tianda, China), mixer persegi, mesin tablet *single punch* (Taizhou T Factory, China), alat uji kekerasan tablet (YD-1), alat uji kerapuhan (CS-2), alat uji disintegrasi, alat uji disolusi (Electrolab TDT-08L), dan spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1800 240V). Neraca analitik (Ohaus), mikropipet (Soccorex) serta alat-alat gelas yang lazim digunakan di laboratorium.

Perhitungan jumlah bahan yang digunakan dalam formulasi tablet likuisolid menggunakan model matematika yang dikembangkan Spireas, 2002. Persen Cd adalah konsentrasi zat aktif dalam pelarut nonvolatil. *Liquid load factor* (Lf) adalah kemampuan adsorben menyerap pelarut nonvolatil yang dihitung berdasarkan rumus  $Lf = \phi + \phi (1/R)$ , dengan  $\phi$  adalah *phi value* dari Neusilin yaitu 0,25  $\phi$  adalah *phi value* dari Aerosil yaitu 1,68 (Siju dan Soniwala, 2017). Nilai R adalah rasio dari Neusilin dan Aerosil yaitu 20. Selanjutnya dihitung nilai W adalah *liquid medication*, Q adalah bahan adsorben Neusilin, dan q adalah adsorben Aerosil. *Sodium starch glycolate* sebagai penghancur sebesar 5% dan magnesium stearat sebagai bahan pelicin digunakan sebesar 1%. Formula tablet likuisolid ramipril 10 mg tampak pada Tabel I. Serbuk ramipril disuspensikan dalam pelarut nonvolatil, kemudian ditambahkan campuran biner adsorben hingga terbentuk serbuk likuisolid yang dapat mengalir bebas. Pada serbuk likuisolid yang terbentuk kemudian ditambahkan bahan penghancur dan bahan pelicin. Selanjutnya masa serbuk likuisolid dikompresi menjadi tablet.

**Tabel I. Formula tablet likuisolid ramipril 10 mg dengan adsorben Neusilin-Aerosil 200**

Kode	Pelarut	% Cd (w/w)	Lf	W	R	Q	q	SSG	Bobot tablet (g)
LS1	PEG 400	10	0,334	100	20	300	15	21	439
LS2		15	0,334	67	20	200	10	14	293
LS3		20	0,334	50	20	150	7,5	10	220
LS4	Propilenglikol	10	0,334	100	20	300	15	21	439
LS5		15	0,334	67	20	200	10	14	293
LS6		20	0,334	50	20	150	7,5	10	220
LS7	Tween 80	10	0,334	100	20	300	15	21	439
LS8		15	0,334	67	20	200	10	14	293
LS9		20	0,334	50	20	150	7,5	10	220

%Cd: kadar zat aktif dalam pelarut non volatil; Lf: *liquid load factor*, W/Q; W: bobot zat aktif dan pelarut non volatil; R: adsorben ratio, Q/q; Q: adsorben Neusilin; q: Aerosil 200

Studi prakompresi berupa uji sifat alir serbuk likuisolid dilakukan dengan pengamatan sudut diam dan waktu alir. Pengujian kerapatan nyata dan kerapatan mampat juga dilakukan untuk perhitungan indeks kompresibilitas. Sifat alir serbuk yang baik tidak akan menimbulkan masalah saat massa tablet dikompresi.

Evaluasi tablet likuisolid meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, kandungan zat aktif dan disolusi. Penetapan kandungan zat aktif dalam tablet dilakukan secara spektrofotometri yang telah terverifikasi. Uji disolusi tablet menggunakan alat tipe 2 dalam medium

dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 500 mL dengan kecepatan 50 rpm (Kemenkes RI, 2020). Sampel medium diambil pada menit ke 5, 10, 15, 20, 25, 30 sebanyak 5 mL dan disaring dengan membran filter 0,45  $\mu\text{m}$ . Setiap sampel medium yang diambil diganti dengan larutan medium baru sebanyak 5 mL. Hasil sampling diukur serapannya pada spektrofotometer dan dianalisis konsentrasi ramipril yang terdisolusi menggunakan kurva baku  $y = bx + a$ . Pengujian disolusi dilakukan 3 kali setiap formula.

Analisis data keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan kandungan zat aktif dibandingkan dengan ketentuan Farmakope Indonesia dan pustaka lainnya. Hasil uji disolusi berupa  $Q_{30}$  juga dibandingkan terhadap ketentuan Farmakope Indonesia dan dibandingkan antara tablet likuisolid dan zat aktif murni tanpa dibuat sistem likuisolid.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Sistem likuisolid ramipril dibuat menggunakan pelarut nonvolatil PEG 400, propilenglikol dan Tween 80 karena ramipril larut pada ketiga pelarut tersebut. Kelarutan ramipril dalam PEG 400, propilenglikol dan Tween 80 berturut-turut 11,47; 9,94 dan 6,12 b/b (Suryawanshi dkk., 2019). Karena ramipril larut dalam ketiga pelarut tersebut, tidak terlalu banyak dibutuhkan pelarut untuk mendispersikan zat aktif, sehingga adsorben yang dibutuhkan juga tidak terlalu banyak dan tablet yang dihasilkan tidak terlalu besar. Adsorben yang digunakan adalah magnesium aluminium trisilikat (Neusilin US2) yang berbentuk granul sehingga dapat mengalir bebas serta silicon dioksida koloidal (Aerosil) yang bersifat voluminous sehingga efektif menyerap pelarut yang digunakan.

Sifat alir serbuk likuisolid yang baik ditunjukkan dengan beberapa parameter seperti sudut diam, kecepatan alir dan indeks kompresibilitas seperti tampak pada Tabel II. Ketiga pelarut nonvolatil yang digunakan yaitu PEG 400, propilenglikol dan Tween 80 dapat diserap dengan baik oleh adsorben sehingga serbuk likuisolid dapat mengalir bebas dan dapat dikompresi menjadi tablet.

**Tabel II. Sifat alir serbuk likuisolid ramipril dengan adsorben Neusilin-Aerosil 200**

Kode	Kecepatan alir (g/detik)	Sudut diam ( $^{\circ}$ )	Indeks kompresibilitas (%)
LS1	$8,78 \pm 1,11$	$18,09 \pm 0,68$	$10,33 \pm 0,58$
LS2	$5,65 \pm 0,11$	$18,09 \pm 1,00$	$15,33 \pm 0,58$
LS3	$4,32 \pm 0,23$	$16,60 \pm 0,93$	$14,33 \pm 0,58$
LS4	$1,34 \pm 0,14$	$17,87 \pm 1,93$	$18,67 \pm 2,31$
LS5	$1,38 \pm 0,09$	$17,95 \pm 0,05$	$20,03 \pm 0,05$
LS6	$1,80 \pm 0,29$	$19,25 \pm 3,16$	$18,33 \pm 1,53$
LS7	$6,93 \pm 1,02$	$17,89 \pm 0,45$	$8,33 \pm 0,58$
LS8	$4,98 \pm 0,21$	$18,62 \pm 1,25$	$13,33 \pm 0,58$
LS9	$4,35 \pm 0,05$	$17,83 \pm 1,27$	$13,66 \pm 1,15$

Tablet likuisolid yang dibuat secara kempa langsung menghasilkan karakteristik sebagaimana tampak pada Tabel III. Keseragaman bobot tablet memenuhi ketentuan dengan rendahnya simpangan baku relatif (<5%) dari tiap formula. Semua formula tablet likuisolid menunjukkan kandungan zat aktif dalam rentang 98-101% terhadap kandungan teoritis 10 mg. Monografi Farmakope Indonesia Edisi VI menetapkan kriteria penerimaan untuk kandungan zat aktif dalam tablet ramipril adalah dalam rentang 90-105% (Kemenkes RI, 2020). Kekerasan tablet likuisolid ramipril berkisar 5-6 kg/cm<sup>2</sup> dan kerapuhan kurang dari 1%. Tidak ada tablet yang pecah atau mengalami kerusakan. Kriteria kekerasan dan kerapuhan yang terpenuhi menunjukkan bahwa tablet likuisolid cukup kuat dan aman saat dilakukan proses pengemasan dan pengangkutan. Tablet likuisolid ramipril juga menunjukkan waktu hancur yang memenuhi kriteria untuk tablet tidak bersalut, yaitu kurang dari 15 menit.

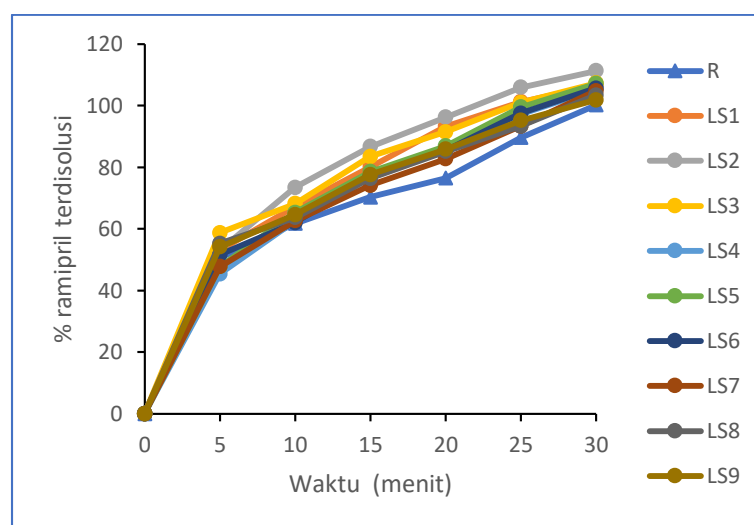
Terpenuhinya parameter tablet likuisolid disebabkan pembentukan sistem likuisolid melalui proses sesuai prosedur pembuatan tablet dengan kempa langsung serta menggunakan bahan-bahan dengan sifat kompresibilitas dan kompaktilitas yang baik. Neusilin (magnesium aluminium trisilikat) sebagai adsorben dan komponen utama dalam tablet likuisolid diketahui mempunyai karakteristik yang baik sebagai bahan pembentuk tablet. Kemampuan Neusilin bersama dengan Aerosil sebagai adsorben menghasilkan serbuk likuisolid bahan obat yang mudah mengalir dan dapat dikompresi dengan baik. Penggunaan sodium starch glycolate sebagai bahan penghancur membuat

tablet likuisolid dapat hancur sesuai ketentuan untuk tablet tidak bersalut dan Magnesium stearat sebagai pelicin menghasilkan tablet dengan kerapuhan yang juga memenuhi kriteria.

**Tabel III. Karakteristik tablet likuisolid ramipril dengan adsorben Neusilin-Aerosil 200**

Kode	Bobot (mg)	Kekerasan (Kg/cm <sup>2</sup> )	Kerapuhan (%)	Waktu hancur (menit)	Kandungan zat aktif (%)
LS1	443,95 ± 1,23	6,66 ± 1,10	0,80 ± 0,01	12,95 ± 0,41	100,17 ± 1,76
LS2	301,15 ± 1,09	6,06 ± 0,63	0,76 ± 0,02	12,61 ± 0,48	99,90 ± 0,95
LS3	222,65 ± 1,79	6,40 ± 0,76	0,67 ± 0,04	13,21 ± 0,05	99,36 ± 0,84
LS4	450,75 ± 0,85	6,73 ± 0,75	0,77 ± 0,03	12,45 ± 0,05	101,04 ± 2,97
LS5	291,31 ± 1,26	6,12 ± 0,84	0,66 ± 0,03	12,54 ± 0,07	100,24 ± 0,20
LS6	215,05 ± 1,82	5,66 ± 1,53	0,47 ± 0,01	13,37 ± 0,03	101,04 ± 1,05
LS7	424,12 ± 0,91	6,84 ± 0,42	0,76 ± 0,01	8,24 ± 0,05	100,30 ± 2,32
LS8	296,04 ± 0,97	5,81 ± 0,53	0,51 ± 0,01	7,87 ± 0,22	98,22 ± 3,58
LS9	220,85 ± 0,99	6,11 ± 0,28	0,62 ± 0,02	11,11 ± 0,08	100,44 ± 2,32

Disolusi tablet likuisolid ramipril dilakukan dalam medium dapar fosfat pH 6,8 meskipun monografi Farmakope Indonesia Edisi VI menyebutkan bahwa uji disolusi tablet ramipril dilakukan pada medium HCl 0,1 N. Hal ini disebabkan ramipril sebagai bahan aktif lebih larut dalam medium tersebut dibandingkan dalam pH yang lebih rendah (Kumar dkk., 2020). Profil disolusi tablet likuisolid dapat dilihat pada Gambar 1.



**Gambar 1. Profil disolusi tablet likuisolid ramipril (LS1-LS9) dan tablet ramipril tanpa sistem likuisolid (R).**

Semua tablet likuisolid menunjukkan profil disolusi yang mirip dengan tablet biasa yang dibuat tanpa sistem likuisolid. Semua formula menunjukkan jumlah ramipril yang terlarut dalam waktu 30 menit ( $Q_{30}$ ) lebih dari 80%. Pada tablet likuisolid permukaan zat aktif yang kontak dengan medium disolusi lebih besar karena zat aktif tersuspensi dalam pelarut nonvolatil yang digunakan. Adanya PEG 400, propilenglikol dan Tween 80 sebagai pelarut nonvolatil mampu mendispersikan zat aktif menjadi lebih halus sehingga lebih mudah melarut. Setelah tablet hancur, partikel likuisolid akan terdispersi secara molekuler. Luas area permukaan partikel zat aktif menjadi lebih besar untuk proses disolusi. Penggunaan pelarut PEG 400, propilenglikol dan Tween 80 mampu meningkatkan disolusi ramipril. Perhitungan efisiensi disolusi masing-masing formula tablet dapat dilihat pada tabel IV.

**Tabel IV. Nilai DE<sub>30</sub> tablet likuisolid ramipril dalam dapar fosfat pH 6.8**

Kode	DE <sub>30</sub>	Kode	DE <sub>30</sub>
R	66,48 ± 0,84	LS5	71,93% ± 0,26
LS1	74,72 ± 1,41	LS6	71,01% ± 0,47
LS2	78,50 ± 1,94	LS7	68,83 ± 2,11
LS3	76,08 ± 0,96	LS8	70,92 ± 1,40
LS4	70,06% ± 0,68	LS9	71,37 ± 1,58

Berdasarkan nilai DE<sub>30</sub>, tablet LS2 yang menggunakan pelarut PEG 400 mampu meningkatkan disolusi ramipril lebih baik dibandingkan formula yang menggunakan pelarut propilenglikol maupun Tween 80. Hal ini disebabkan kelarutan ramipril relatif lebih besar dalam pelarut PEG 400 dibandingkan kedua pelarut lainnya. Kelarutan ramipril dalam PEG 400, propilenglikol dan Tween 80 berturut-turut adalah 11,47; 9,94; 6,12 b/b (Suryawanshi et al., 2019). Semakin besar kelarutan zat aktif dalam pelarut nonvolatil, maka semakin banyak zat aktif yang terdispersi sangat halus sehingga meningkatkan keterbasahan permukaan zat aktif dan meningkatkan luas permukaan zat aktif yang kontak dengan medium disolusi. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian (Suryawanshi dkk., 2019) yang menggunakan adsorben Avicel PH 102-Aerosil 200, yaitu disolusi ramipril meningkat lebih baik dengan penggunaan pelarut PEG 400. Namun penggunaan adsorben Neusilin-Aerosil 200 pada penelitian ini terbukti mampu mengurangi bobot tablet likuisolid secara signifikan menjadi hanya 300 mg dari 600 mg pada penelitian (Suryawanshi dkk., 2019). Neusilin lebih mampu menyerap pelarut nonvolatil dibandingkan Avicel PH 102.

## KESIMPULAN

Tablet likuisolid ramipril yang dibuat dengan pelarut PEG 400, propilenglikol dan Tween 80 menggunakan adsorben Neusilin dan Aerosil menghasilkan karakteristik tablet yang memenuhi kriteria Farmakope Indonesia. Disolusi ramipril dari tablet likuisolid meningkat dibandingkan dengan tablet biasa yang dibuat tanpa sistem likuisolid. Peningkatan disolusi terjadi karena peningkatan keterbasahan partikel dan peningkatan luas area permukaan partikel akibat keberadaan pelarut nonvolatil. Formulasi tablet likuisolid ramipril dapat diterapkan untuk produksi komersial sebagai alternatif formulasi tablet dengan karakteristik disolusi lebih baik sehingga bioavailabilitasnya meningkat.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada PT Etercon Pharma yang telah memberikan sampel bahan baku ramipril.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alhasani, K.F, Kazi M, Ibrahim, M.A, Shahba, A. A, Alanazi, F.K. (2019) 'Self-nanoemulsifying ramipril tablets: A novel delivery system for the enhancement of drug dissolution and stability', *International Journal of Nanomedicine*, 14, pp. 5435–5448. Available at: <https://doi.org/10.2147/IJN.S203311>.
- BPOM RI. (2011) '*Obat Wajib Uji Ekuivalensi*', Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- Budiman, M.F. (2019) 'Preparasi dan Karakterisasi Tablet Likuisolid Ramipril', *Tesis*, Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung.
- Dhall, M., Phaugat, P. and Nishal, S. (2019) 'Studies on refined liquisolid system for simultaneous improvement of content uniformity and dissolution profile of glimepiride', *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11(4), pp. 396–405. Available at: <https://doi.org/10.22159/ijap.2019v11i4.33025>.
- FDA. 2011, 'Tablet Ramipril', Food and Drug Administration, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/022021s007lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022021s007lbl.pdf), Diakses pada 2 Juli 2021
- Kemenkes RI. (2020) '*Farmakope Indonesia Edisi VI*', Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

- Hay, A.M.A.El. and Adawy, Sh.A.El. (2017) 'Enhancement of Dissolution Rate of Ramipril Tablets by Solid Dispersion Technique', *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 12(03), pp. 55–62. Available at: <https://doi.org/10.9790/3008-1203015562>.
- Jayapal, N. and Vamshi V. Y. (2021) 'Formulation and In Vivo Evaluation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Ramipril in Wistar Rats', *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 14(7), pp. 126-136. Available at: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2021v14i7.42003>.
- Kawabata, Y., Wada, K., Nakatani, M., Yamada, S., Onoue, S. (2011) 'Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications', *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V., pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.08.032>.
- Kumar, I., Verma, S. and Chaudhary, A. (2020) 'Formulation of Ramipril Tablets Containing Solid Dispersion Employing Selective Polymers to Enhance Dissolution Rate', *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(3-s), pp. 142–149. Available at: <https://doi.org/10.22270/jddt.v10i3-s.4109>.
- Nirmala, M.J., Allanki, S., Mukherjee, A., Chandrasekaran, N. (2013) 'Enhancing The Solubility of Ramipril Using a New Essential Oil Based Microemulsion System', *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*. 5(4), pp.322-323
- Santosh Kumar, R. and Sai, J.D. (2019) 'Liquisolid Compacts: A Review', *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9, p. 4. Available at: <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i4-A.3706>.
- Shafiq, S., Shakeel, F., Talegaonkar, S., Ahmad, F.J., Khar, R.K., Ali, M. (2007) 'Development and bioavailability assessment of ramipril nanoemulsion formulation', *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 66(2), pp. 227–243. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2006.10.014>.
- Shahba, A.A.W., Sherif, A., Ellzayat, E.M., Kazi, M. (2022) 'Combined Ramipril and Black Seed Oil Dosage Forms Using Bioactive Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (BIO-SNEDDSs)', *Pharmaceutics*, 15(9). Available at: <https://doi.org/10.3390/ph15091120>.
- Siju, V.V., and Soniwala, M. (2017) 'Liquisolid Compact: A New Technology for Optimization of Paliperidone Tablets by Central Composite Design', *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 45(1), pp.11-17
- Spireas, S. (2002) 'Liquisolid System and Methods of Preparation Same', *Pharmaceutical Research*, 9, pp. 1-6.
- Suryawanshi, V. K., Gidwani, B., Verma, A., Dubey, N., Kaur, C. D. (2019) 'Formulation and Evaluation of Ramipril Liquisolid Compact Using Novel Carrier', *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10(2), pp. 917–925. Available at: [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10\(2\).917-25](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10(2).917-25).
- Venkatesh, N., Thapa, A., Goti, S., Awari, V.P., Kalro, K.D. (2016) 'Dissolution enhancement of ramipril using water soluble carrier by solid dispersion technology', *Journal of Pharmacy Research*, 5(7), pp. 3561–3566. Available at: <http://jprsolutions.info>.
- Vraníková, B., Gajdziok, J. and Vetchý, D. (2015) 'Modern evaluation of liquisolid systems with varying amounts of liquid phase prepared using two different methods', *BioMed Research International*, Available at: <https://doi.org/10.1155/2015/608435>.
- Wang, D. *et al.* (2017) 'Liquisolid technique and its applications in pharmaceutics', *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, pp. 115–123. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.09.007>.