

Pengaruh Disintegran dan Cara Pencampuran Terhadap Sifat Fisika Kimia Telmisartan

(The Effect of Disintegrants and Mixing Method on Physicochemical Properties of Telmisartan)

HESTIARY RATIH^{1*}, FIKRI ALATAS¹, JESSIE SOFIA PAMUDJI²,
SUNDANI NURONO SOEWANDHI²

¹Fakultas Farmasi Universitas Jenderal Achmad Yani, Jalan Terusan Jenderal Sudirman, Cimahi 40531.

²Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung, Jalan Ganesha 10 Bandung 40132.

Diterima 7 Januari 2021, Disetujui 19 Oktober 2021

Abstrak: Telmisartan (TMS) mempunyai struktur yang padat dan saling mengunci antar unit kristal. Hal ini mengakibatkan zat mempunyai gaya elektrostatis tinggi sehingga ketika dikompresi menjadi tablet, TMS mengalami sintering. Salah satu upaya untuk mengatasi sintering pada tablet TMS adalah dengan menambahkan disintegran. Disintegran yang digunakan adalah berasal dari golongan pati: Starch 1500® (S1500) dan sodium starch glikolat (SSG) serta golongan selulosa mikrokristalin selulosa (MCC) dan croscarmellose sodium (CCS). Tujuan penelitian ini adalah melihat pengaruh beberapa disintegran terhadap sifat fisikokimia TMS dengan berbagai perlakuan. TMS divariasikan dengan masing-masing disintegran dengan perbandingan 1:9% b/b. Perlakuan terhadap campuran biner TMS dengan berbagai disintegran meliputi campuran fisik, campuran digiling, campuran yang dikompresi dan campuran dikompresi yang dihancurkan. Karakterisasi dan evaluasi meliputi pengujian PXRD, SEM dan uji disolusi. Karakterisasi PXRD dan SEM pada berbagai perlakuan menunjukkan adanya pengaruh sifat fisikokimia terhadap campuran biner TMS dengan berbagai macam disintegran. Kombinasi TMS:CCS dengan perbandingan (1:9) menghasilkan laju disolusi tertinggi pada semua perlakuan. Perlakuan campuran yang digiling memberikan disolusi tertinggi dengan DP₆₀ menit yaitu sekitar 55,86±2,47%. Penambahan disintegran pada TMS dengan berbagai perlakuan dapat mengurangi sintering tetapi masih belum cukup untuk memenuhi persyaratan disolusi TMS yaitu dalam waktu 30 menit terdisolusi dalam media dapar fosfat pH 7,5 dengan Q>75%.

Kata kunci: telmisartan, starch 1500®, sodium starch glikolat, mikrokristalin selulosa, croscarmellose sodium, disolusi.

Abstract: Telmisartan (TMS) has a compact structure and is interlocked between crystal units. As a result, the substance has a high electrostatic force, which causes TMS to sintering when compressed into tablets. One method of overcoming sintering on TMS tablets is to add a disintegrant to the compressed tablet. The disintegrants used are derived from starch groups: Starch 1500® (S1500) and sodium starch glycolate (SSG), as well as microcrystalline cellulose (MCC) and croscarmellose sodium (CCS) groups. The purpose of this study was to examine the effects of several disintegrants on the dissolution and physicochemical properties of TMS with various treatments. TMS was varied with each disintegrant at a ratio of 1:9 % b/b. The treatment of TMS binary mixtures with various disintegrants includes physical mixtures, milled mixtures, compressed mixtures, and crushed compressed mixtures. Characterization and evaluation include PXRD and SEM testing as well as dissolution test. The characterization of PXRD and SEM in various treatments showed the effect of physicochemical properties on the TMS binary mixture with various disintegrants. The combination of TMS:CCS with a ratio of (1:9) resulted in the highest dissolution rate in all treatments. The treatment of the milled mixture produced the highest dissolution with DP₆₀ minutes, which was around 55.86±2.47%. The addition of disintegrants to TMS with various treatments may reduce sintering but is not sufficient to meet the requirements for TMS dissolution, which dissolves within 30 minutes in phosphate buffer medium pH 7.5 with Q>75%.

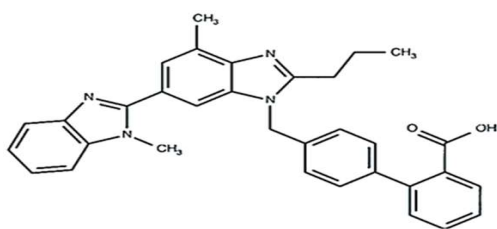
Keywords: telmisartan, starch 1500®, sodium starch glycolate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, dissolution.

*Penulis korespondensi:

Email: hestary.ratih@lecture.unjani.ac.id

PENDAHULUAN

SALAH satu bahan aktif farmasi yang diberikan dalam bentuk sediaan tablet adalah Telmisartan (TMS), struktur kimia Telmisartan diperlihatkan pada Gambar 1. Telmisartan termasuk ke dalam obat kelas II dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), yaitu obat yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi⁽¹⁾.



Gambar 1. FStruktur kimia telmisartan⁽²²⁾.

Selain kelarutan yang rendah, TMS mempunyai struktur yang padat (tanpa rongga atau saluran) dan saling mengunci antar unit kristal (*mechanical interlocking*) menyebabkan sifat tablet yang buruk⁽²⁾. Ciri paling khas dalam struktur kristal TMS ini adalah adanya gaya intermolekular yang dekat antara substituen metil dan *n*-propil dari gugus benzimidazol dan adanya susunan paralel (*parallel stacking*) dari gugus benzimidazol pusat (interaksi = π - π). Interaksi tersebut yang mengakibatkan zat menjadi bersifat hidrofobik, sehingga terjadi gaya elektrostatis yang tinggi dan daya alir serbuk menjadi rendah⁽³⁾. Akibatnya ketika dikompresi menjadi tablet, TMS mengalami sintering⁽⁴⁾.

Sintering dapat mengurangi derajat kebasahan pada permukaan tablet mengakibatkan molekul air sangat sulit menembus permukaan tablet. Hasil uji disolusi menunjukkan *dissolution percentage* (DP₆₀ menit) untuk serbuk TMS adalah sekitar 7,13%. Nilai ini masih jauh di bawah tablet inovator yang mempunyai DP₆₀ menit sekitar 101,7%⁽⁵⁾. Formulasi tablet TMS di pasaran selalu dibuat dalam bentuk garamnya yaitu dengan menggunakan basa seperti meglumin atau natrium hidroksida sehingga mempunyai disolusi yang tinggi⁽⁶⁾.

Salah satu upaya untuk mengatasi sintering pada tablet adalah dengan menambahkan disintegran. Mekanisme kerja zat disintegran sebagai penghancur tablet salah satunya adalah melalui porositas dan daya kapilaritas (*wicking*) yaitu partikel-partikel disintegran membentuk lorong-lorong kecil di seluruh matriks yang memungkinkan air ditarik ke dalam struktur dengan kerja kapiler sehingga menyebabkan tablet menjadi pecah⁽⁷⁾. Diharapkan setelah penambahan disintegran, tablet yang dikompresi membentuk porositas yang memudahkan air/medium disolusi

memasuki matriks tablet sehingga masalah sintering pada TMS dapat diatasi.

Disintegran yang digunakan adalah berasal dari golongan pati yaitu: Starch 1500® (S1500) dan sodium starch glikolat (SSG) serta golongan selulosa mikrokristalin selulosa (MCC) dan croscarmellose sodium (CCS). S1500 adalah pati jagung yang mengalami prigelatinasi parsial yang berfungsi sebagai pengisi dan disintegran dengan daya mengembang yang cepat, mempunyai daya alir dan sifat kompaktilitas yang lebih baik bila dibandingkan dengan pati yang berasal dari alam⁽⁸⁾.

SSG merupakan garam natrium dari pati karboksimetil dengan ikatan sambung silang sehingga pati mampu menyerap sejumlah besar air dengan peningkatan volume yang besar^(9,10). MCC berbentuk silinder yang mempunyai efek kapilaritas untuk menarik air ke dalam tablet sehingga dapat memutuskan ikatan antar partikel. CCS merupakan salah satu superdisintegran yang mempunyai mekanisme pengembangan (*swelling*), daya kapilaritas (*wicking*) dan pemulihan regangan (*strain recovery*)⁽⁸⁾. Keempat disintegran tersebut sering digunakan dalam beberapa penelitian antara lain penggunaan S1500 sebagai pengisi dan disintegran terhadap tablet lamivudine menghasilkan laju disolusi yang lebih baik daripada Primojel®⁽¹¹⁾; penggunaan SSG pada tablet topimarat menghasilkan efek similar dengan produk di pasaran⁽¹²⁾.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka penelitian ini bertujuan untuk mengatasi *sintering* pada tablet TMS dengan menambahkan disintegran. Untuk itu dalam penelitian ini dipelajari pengaruh bahan disintegran terhadap sifat fisika kimia TMS. Disintegran yang digunakan yaitu Starch 1500 (S1500), sodium starch glikolat (SSG), mikrokristalin selulosa (MCC) dan croscarmellose sodium (CCS) dengan perbandingan TMS:disintegran (1:9) b/b. Perlakuan terhadap campuran biner TMS dengan berbagai disintegran meliputi campuran fisik, campuran yang digiling, campuran yang dikompresi dan campuran dikompresi yang dihancurkan. Dilakukan berbagai perlakuan tersebut karena keterlibatan energi mekanik dalam manufaktur sediaan misalnya proses penggilingan dan kompresi dapat menyebabkan perubahan fisikokimia suatu bahan aktif farmasi antara lain terjadinya transformasi polimorfik dan transisi dari kristal menjadi amorf. Pengaruh penggilingan dan kompresi pada stabilitas metoklopramid hidroklorida dan beberapa bentuk kristal laktosa telah diteliti oleh Qiu dkk, 2005. Proses penggilingan dapat meningkatkan luas permukaan, menghasilkan bahan yang amorf dan menyebabkan kerusakan kristal^(13,14).

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Bahan aktif yang digunakan dalam penelitian ini adalah telmisartan diperoleh dari Glenmark Pharmaceutical Limited, Mumbai, India. Eksipien yang digunakan adalah Avicel PH 102 (MCC), Ac-Di-Sol® (CCS), Primojel® (SSG), Starch 1500 (S1500), yang masing-masing diperoleh dari PT. Kimia Farma, dan Ac-Di-Sol® (CCS) diperoleh dari Hangzhou Dingyan Chem Co., LTD dan tablet inovator Micardis®.

Alat. Alat Difraktometer Sinar-X serbuk (Panalytical Xpert Pro), SEM (Jeol), Spektrofotometri UV-Vis (Shimadzu PC-1601), pengempa hidrolik (Perkin Elmer, USA), alat uji disolusi (Vanguard RC-6), ultrasonik/sonifier (Branson, Model 3510E-DTH, Danbury, USA), ayakan bertingkat pengocok orbital (IKA, Jerman), alat uji kekerasan (PTB 111, Pharma Test, Germany), alat pengukur ketebalan (Mitutoyo, Jepang), komputer yang disertai perangkat lunak, dissolution tester, pH meter (Boeco), timbangan analitik dan alat lain yang biasa digunakan di laboratorium.

METODE. Pengaruh Kompresi terhadap Disolusi Tablet TMS. Serbuk TMS ditimbang secara akurat sebanyak 300 ± 10 mg. Sampel dimasukkan ke dalam die dengan diameter 11 mm. Sampel dikompresi dengan berbagai tekanan mulai dari 4,98 sampai 29,89 kN dengan menggunakan peralatan pengempa hidrolik (Perkin Elmer, MA, USA) selama 20 detik. Sebelum percobaan dilakukan setiap *die*, *punch* atas, *punch* bawah dilumasi dengan menggunakan lapisan serbuk tipis magnesium stearat 1% yang didispersikan dalam etanol. Tablet TMS murni dengan berbagai tekanan tersebut dilakukan uji disolusi dalam larutan dapar fosfat pH 7,5 (900 mL, $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, 75 ppm) selama 60 menit sesuai dengan USP XXIII menggunakan metode dayung. Pada interval waktu yang telah ditentukan, 10 mL sampel diambil dan ditentukan secara spektrofotometri UV-visible pada panjang gelombang 295 nm.

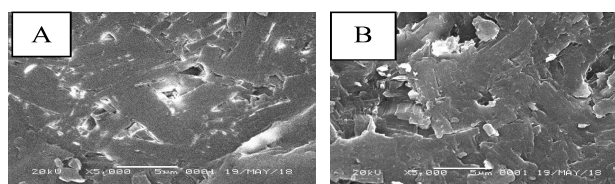
Pengaruh Disintegran terhadap Sifat Fisikokimia Tablet TMS. Serbuk TMS dicampur dengan eksipien disintegran perbandingan 1:9 % b/b. Disintegran yang digunakan adalah Starch 1500 (S1500), sodium starch glikolat (SSG), mikrokristalin selulosa (MCC) dan croscarmellose sodium (CCS). Pengujian terhadap campuran TMS:disintegran dilakukan pada campuran fisik, campuran digiling, campuran dikompresi tablet, dan tablet yang dihancurkan kembali. Dampak perlakuan akan dikarakterisasi terhadap campuran fisik, campuran

yang digiling, campuran yang telah dikompresi menjadi tablet dengan tekanan tertentu dan tablet setelah dihancurkan kembali. Karakterisasi dilakukan menggunakan difraksi sinar-X serbuk, SEM, dan uji disolusi.

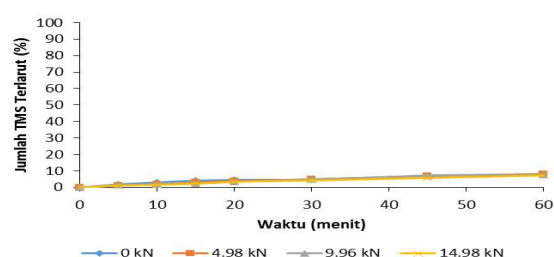
HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengaruh Kompresi terhadap Disolusi Tablet TMS. Dalam penelitian ini serbuk TMS sebanyak 300 ± 10 mg dikompresi dengan berbagai tekanan mulai dari 4,98 sampai 29,89 kN. Fotomikrograf SEM pada Gambar 2 menunjukkan bahwa TMS yang dikompresi pada gaya terendah 4,98 sampai 29,89 kN mengalami sintering (fusi) yaitu hilangnya batas-batas kristalit antarmolekul akibat pemberian gaya kompresi⁽⁷⁾.

Permukaan tablet TMS, sejak diberikan gaya kompresi terendah sampai gaya kompresi tertinggi, menunjukkan adanya bidang sintering menutupi seluruh permukaan tablet dan tidak terlihat sama sekali adanya pori-pori. Uji disolusi tablet TMS dilakukan pada gaya kompresi 4,98 sampai 14,98 kN. Hasil uji disolusi dengan berbagai gaya kompresi menunjukkan jumlah TMS yang terdisolusi sangat rendah (di bawah batas deteksi) sehingga tidak dapat dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-visible. Hal ini terjadi karena setelah dikompresi, TMS murni mengalami sintering sehingga media disolusi sangat sulit berpenetrasi ke dalam tablet (Gambar 3). Hasil ini selaras dengan pemeriksaan SEM (Gambar 2) yang ditunjukkan dengan adanya bidang sintering pada tablet.



Gambar 2. Fotomikrograf SEM permukaan tablet TMS hasil kompresi dengan perbesaran 5000x, (A) tablet 4,98 kN; (B) tablet 29,89 kN.



Gambar 3. Profil disolusi tablet TMS yang dicetak dengan berbagai gaya kompresi dan dihancurkan kembali pada media disolusi dapar fosfat pH 7,5.

Sintering pada tablet dapat mempengaruhi kekerasan, porositas dan derajat kebasahan serta laju disolusi tablet. Sintering dapat mengurangi derajat kebasahan pada permukaan tablet karena terjadi peningkatan luas dan kerapatan antarpartikel yang memadatkan massa sehingga pori antarpartikel menjadi sangat kecil mengakibatkan molekul air sangat sulit menembus permukaan tablet⁽¹⁵⁾.

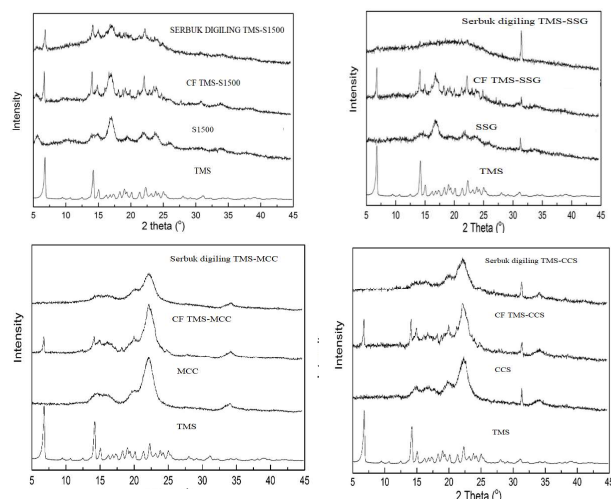
Perlakuan selanjutnya adalah dengan menghancurkan kembali tablet TMS yang telah dikompresi dan dilakukan uji disolusi kembali pada serbuk hasil kompresi tersebut. Perlakuan tablet yang dihancurkan kembali, biasanya dilakukan pada proses granulasi kering atau untuk perbaikan formula. Hal ini merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi disintegrasi. Dilaporkan bahwa setelah mengalami proses rekompresi, Explotab® dan Polyplasdon XL mempertahankan efisiensi disintegrasi dan memiliki persen terdisolusi yang setara atau lebih tinggi setelah pengerjaan ulang (rekompresi). Hal ini terjadi karena efek pemecahan/penumbukan partikel obat primer pada proses rekompresi menyebabkan penyebaran partikel obat lebih baik⁽¹⁶⁾. Profil disolusi serbuk TMS maupun tablet TMS berbagai kompresi yang dihancurkan kembali menunjukkan hasil yang tidak jauh berbeda yaitu menghasilkan persen terdisolusi (Q) di bawah 10% yaitu 7,13%. Semakin besar gaya kompresi yang diberikan, menurunkan porositas yang mengakibatkan media disolusi sulit berpenetrasi sehingga menyebabkan penurunan disolusi.

Pengaruh Disintegran terhadap Sifat Fisikokimia Tablet TMS. Salah satu upaya untuk mengatasi sintering pada tablet adalah dengan menambahkan eksipien berupa disintegran. Diharapkan setelah penambahan disintegran, tablet yang dikompresi membentuk porositas yang memudahkan air/medium disolusi memasuki matrik tablet sehingga masalah sintering dapat diatasi.

Disintegran yang digunakan adalah berasal dari golongan pati yaitu Starch 1500® dan sodium starch glikolat (Primojel®) serta golongan selulosa yaitu mikrokristalin selulosa (Avicel® PH-102) dan natrium karboksimetil selulosa (Ac-Di-Sol®).

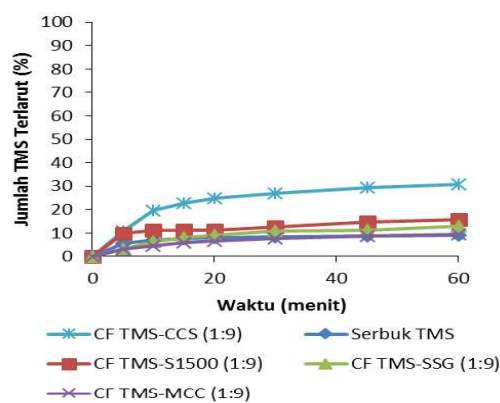
Pengamatan dilakukan pada perbandingan TMS-disintegran 1:9 % b/b serta dibuat beberapa perlakuan terhadap campuran biner TMS dengan berbagai disintegran yaitu campuran fisik (CF), campuran yang digiling selama 1 jam, campuran yang dikompresi dan campuran dikompresi yang dihancurkan. Pemeriksaan dengan analisis difraksi sinar-X serbuk (PXRD) pada campuran fisik TMS maupun TMS yang dikombinasikan dengan berbagai disintegran tidak menunjukkan adanya interaksi karena puncak-puncak khas TMS dan masing-masing disintegran

masih muncul pada campuran fisiknya. Pada perlakuan serbuk yang digiling 1 jam menunjukkan terjadi penurunan intensitas puncak dan partikel-partikel mengalami amorfisasi (Gambar 4).



Gambar 4. Pola difraksi sinar-X serbuk TMS, disintegran, campuran fisik (CF) TMS: disintegran (1:9) dan serbuk digiling TMS-disintegran (1:9).

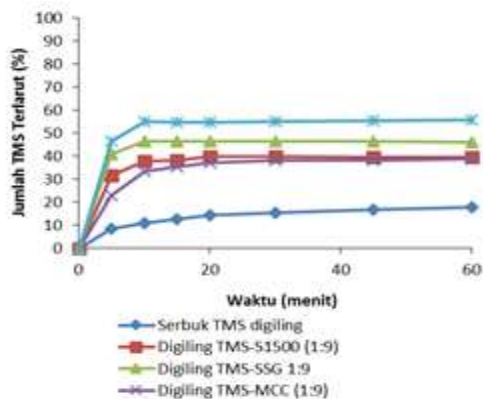
Campuran Fisik. Campuran fisik (CF) TMS:CCS (1:9) memberikan jumlah terdisolusi yang paling tinggi pada menit ke-60 adalah 30,62±1,66%. Urutan jumlah terdisolusi tertinggi selanjutnya adalah CF TMS:S1500>TMS:SSG>TMS:MCC>serbuk TMS (Gambar 5). CCS mempunyai serat (*fiber*) yang berperan sebagai saluran hidrofilik yang dapat menyerap air ke dalam sistem, sehingga efek pengembangan menjadi lebih tinggi. Faktor penting yang mempengaruhi efisiensi pengembangan (*swelling*) pada CCS adalah ukuran partikel dan ikatan silang (*crosslink*) yang ditunjukkan oleh total derajat substitusi (penjumlahan substitusi asam dan basa). Semakin tinggi ikatan silang suatu disintegran, maka semakin tinggi kapasitas pengembangan dari disintegran tersebut.



Gambar 5. Profil disolusi campuran fisik (CF) TMS:disintegran (1:9).

CCS dikenal dengan efek pengembangannya sepanjang arah radialnya. Partikel yang lebih besar akan membengkak lebih luas dibandingkan dengan partikel yang lebih kecil. Selain itu, derajat substitusi penting untuk efek pengembangan disintegran karena substitusi karboksimetil dapat meningkatkan hidrofilisitas disintegran, sehingga mempengaruhi kemampuan pengembangan (*swelling*). Dibandingkan dengan substituen asam, substituen basa (garam natriumnya) lebih hidrofilik dan cenderung membengkak lebih luas. CCS mempunyai derajat substitusi asam (0,13%), basa (0,58%) dan total derajat substitusi adalah 0,71%⁽¹⁷⁾. SSG mempunyai tingkat ikatan silang yang lebih rendah dibandingkan CCS, dengan derajat substitusi 0,2-0,3%⁽¹⁸⁾, sehingga hal ini yang menyebabkan hasil disolusi TMS:SSG lebih rendah daripada TMS:CCS (1:9).

Campuran yang Digiling. Pada perlakuan penggilingan serbuk selama 1 jam, hasil disolusi tertinggi dicapai pada TMS:CCS (1:9) dengan jumlah terdisolusi pada menit ke-60 adalah $55,86 \pm 2,47\%$, disusul oleh TMS:SSG > TMS:S1500 > TMS:MCC > serbuk TMS (Gambar 6).

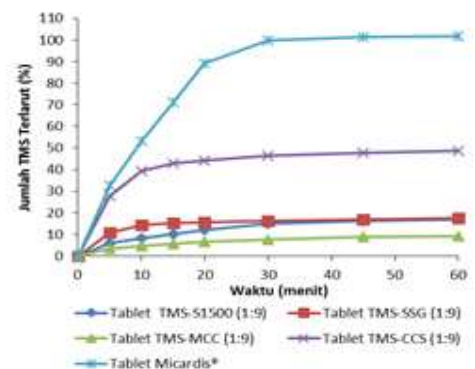


Gambar 6. Profil disolusi campuran digiling TMS:disintegran (1:9).

Hasil disolusi pada perlakuan penggilingan paling besar bila dibandingkan dengan perlakuan lainnya. Proses penggilingan mengakibatkan terbentuk aglomerat, dimana aglomerat tersebut mempunyai struktur berpori dan akan memiliki area luas permukaan yang lebih tinggi untuk berhubungan dengan medium disolusi. Disolusi terjadi dari permukaan aglomerat yang bersentuhan langsung dengan media disolusi serta dari difusi melalui pori-pori aglomerat yang terisi air⁽¹⁹⁾.

Campuran yang Dikompresi. Campuran TMS:disintegran 1:9 kemudian dikompresi (dicetak) menjadi tablet. Hal ini dilakukan untuk melihat apakah

ada pengaruh disintegran terhadap laju disolusi TMS, karena TMS yang dikompresi sendiri tanpa disintegran terjadi efek sintering. Hasil disolusi campuran yang dikompresi tersebut kemudian dibandingkan dengan tablet innovator (Micardis®) di pasaran. Jumlah persen terdisolusi pada menit ke-60 tablet TMS:S1500, TMS:SSG, TMS:MCC, TMS:CCS perbandingan (1:9) dan tablet Micardis® berturut-turut adalah $16,96 \pm 1,02$; $17,49 \pm 0,71$; $9,32 \pm 0,73$; $48,76 \pm 0,95$ dan $101,5 \pm 1,31\%$ (Gambar 7).

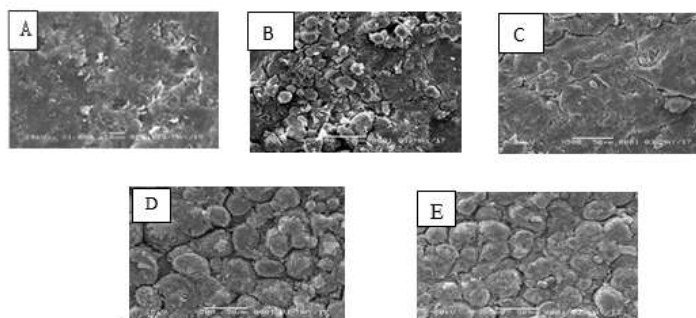


Gambar 7. Profil disolusi campuran yang dikompresi TMS:disintegran (1:9) dibandingkan dengan tablet Micardis®.

Bentuk morfologi disintegran CCS yang mempunyai serat (*fiber*) dan struktur sambung silangnya dengan derajat substitusi yang tinggi berperan besar dalam efek pengembangan, sehingga memberikan persen disolusi yang tinggi bila dibandingkan dengan disintegran lainnya. SSG mempunyai struktur sambung silang dengan derajat substitusi yang lebih rendah dari CCS, sehingga efek mengembang dan kapasitas menarik air lebih rendah daripada CCS. Selain itu, SSG bila dibandingkan dengan CCS mempunyai kemampuan penyerapan air yang lebih rendah karena SSG membentuk lapisan gel ketika kontak dengan air yang menyebabkan penetrasi air terhambat karena terjadi peningkatan viskositas⁽²⁰⁾.

MCC memberikan hasil disolusi yang paling rendah, hal ini karena partikel-partikel MCC yang membentuk *mechanical interlocking* yang saling berdekatan, menyebabkan pertautan antarpartikel sangat erat sehingga gaya kohesivitasnya pun tinggi. Selain itu wilayah amorf pada MCC dapat menyebabkan tablet menjadi keras⁽²¹⁾.

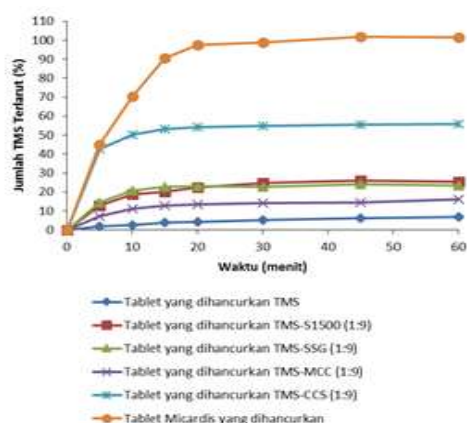
Hasil fotomikrograf SEM pada permukaan tablet TMS:S1500, TMS:CCS, TMS:SSG dan TMS:MCC (1:9) pada Gambar 8, menunjukkan terlihat pengurangan tingkat sintering dibandingkan permukaan tablet TMS tunggal (Gambar 8A).



Gambar 8. Fotomikrograf SEM permukaan tablet (A) TMS; B) TMS: S1500 (1:9); C) TMS:CCS (1:9); D) TMS:SSG (1:9); E) TMS:MCC (1:9).

Permukaan tablet TMS nampak rapat dan tidak ada pori-pori sama sekali yang memungkinkan air sangat sulit masuk ke dalam tablet. Berbeda dengan kombinasi tablet TMS dengan beberapa eksipien (Gambar 8 B-E) menunjukkan adanya pori-pori pada permukaan tabletnya. Pengurangan sintering ini menyebabkan molekul air dapat masuk ke dalam pori tablet dan dapat membasahi partikel sehingga terjadi proses pelarutan partikel TMS dibantu oleh proses pengembangan S1500, CCS, SSG dan MCC dimana partikel-partikel ini membesar ke segala arah untuk memisahkan komponen yang berdampingan, sehingga memicu pecahnya matriks tablet⁽⁸⁾.

Perlakuan selanjutnya adalah campuran yang dikompresi tersebut kemudian dihancurkan kembali. Perlakuan tablet yang dihancurkan kembali, biasanya dilakukan pada proses granulasi kering atau untuk perbaikan formula⁽²²⁾. Hal ini merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi disintegrasi. Tablet TMS:CCS (1:9) yang dihancurkan kembali menunjukkan persen terdisolusi yang paling tinggi dibandingkan dengan disintegran lainnya, tetapi masih lebih rendah daripada tablet inovator Micardis®. Hasil dapat dilihat pada Gambar 9.



Gambar 9. Profil disolusi tablet dihancurkan TMS:disintegran (1:9), dibandingkan dengan tablet Micardis®.

SIMPULAN

Laju disolusi campuran TMS: disintegran (1:9) lebih tinggi dibandingkan TMS murni baik pada campuran fisik (CF), perlakuan serbuk digiling, campuran dikompresi dan tablet dihancurkan, tetapi laju disolusi ini masih lebih rendah daripada tablet innovator. Campuran TMS: CCS (1:9) % b/b menghasilkan laju disolusi tertinggi bila dibandingkan dengan disintegran lainnya, sedangkan perlakuan campuran yang digiling memberikan hasil laju disolusi yang lebih tinggi dari perlakuan lainnya. Campuran yang digiling TMS:CCS (1:9) menghasilkan laju disolusi tertinggi menit ke-60 (DP_{60}) yaitu sekitar $55,86 \pm 2,47\%$. Penambahan disintegran dapat mengurangi sintering tetapi masih belum cukup untuk memenuhi persyaratan disolusi TMS yaitu dalam waktu 30 menit terdisolusi dalam media dapar fosfat pH 7,5 dengan $Q > 75\%$.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Jenderal Achmad Yani atas bantuan dana yang diberikan untuk penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Park J, Cho W, Cha KH, Ahn J, Han K, Hwang SJ. Solubilization of the poorly water soluble drug, telmisartan, using supercritical anti-solvent (SAS) process. *Int J Pharm* [Internet]. 2013;441(1-2):50-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.12.020>
- Ahmed H, Shimpi MR, Velaga SP. Relationship between mechanical properties and crystal structure in cocrystals and salt of paracetamol. *Drug Dev Ind Pharm*. 2017; 43(1):89-97.
- Dinnebier RE, Sieger P, Nar H, Shankland K, David WIF. Structural characterization of three crystalline modifications of telmisartan by single crystal and

- high-resolution X-ray powder diffraction. *J Pharm Sci.* 2000; 89(11):1465–79.
4. Ratih, Pamudji, Alatas, Soewandhi 2018. Improving telmisartan mechanical properties through the formation of telmisartan and oxalic acid co-crystal by using slow evaporation (SE) and ultrasound assisted co-crystallization from solution (USSC) methods. *Songklanakarin J Sci Technol.* 2018;42(1):189–96.
 5. Alatas F, Ratih H, Soewandhi SN. Enhancement of solubility and dissolution rate of telmisartan by telmisartan-oxalic acid co-crystal formation. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2015;7(3):423–6.
 6. Wizek S, Kolatkar G, Tiqva P, Zisman E, Le R. Pharmaceutical composition of Telmisartan. Vol. 1, Patent Application Publication. 2009. p. 1–10.
 7. Mohanachandran PS, Sindhumol PG, Kiran TS. Superdisintegrants: An overview. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2011;6(1):105–9.
 8. Desai PM, Liew CV, Heng PWS. Review of Disintegrants and the disintegration phenomena. *J Pharm Sci [Internet].* 2016;105(9):2545–55. Available from: [http:// dx.doi.org/10.1016/j.xphs.2015.12.019](http://dx.doi.org/10.1016/j.xphs.2015.12.019)
 9. Bolhuis GK, Arends-Scholte AW, Stuut GJ, De Vries JA. Disintegration efficiency of sodium starch glycolates, prepared from different native starches. Vol. 40. 1994. 317–320 p.
 10. Young P, Edge S, Staniforth J, Steele DF, Price R. Dynamic Vapor Sorption Properties of Sodium Starch Glycolate Disintegrants. *Pharm Dev Technol [Internet].* 2005;10(2):249–59. Available from: [http:// www.informaworld.com/openurl?genre=article&doi=10.1081/PDT-200054448&magic=crossref%7C%7CD404A21C5BB053405B1A640AFFD44AE3](http://www.informaworld.com/openurl?genre=article&doi=10.1081/PDT-200054448&magic=crossref%7C%7CD404A21C5BB053405B1A640AFFD44AE3)
 11. Rahman BM, Wahed MII, Khondkar P, Ahmed M, Islam R, Barman RK, et al. Effect of starch 1500 as a binder and disintegrant in lamivudine tablets prepared by high shear wet granulation. *Pak J Pharm Sci.* 2008;21(4):455–9.
 12. Priya V a V, Rao GCS, Reddy DS, Reddy VP. The effect of different superdisintegrants and their concentrations on the dissolution of Topiramate immediate release tablets. *Int J Pharm Sci Nanotechnol.* 2009;2(2):531–6.
 13. Xiong X, Xu K, Du Q, Zeng X, Xiao Y, Yang H, et al. Effects of temperature and solvent on the solid-state transformations of Pranlukast during mechanical milling. *J Pharm Sci [Internet].* 2017;106(6):1680–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.xphs.2017.02.020>
 14. Qiu Z, Stowell JG, Cao W, Morris KR, Byrn SR, Carvajal MT. Effect of milling and compression on the solid-state Maillard reaction. *J Pharm Sci.* 2005;94(11):2568–80.
 15. Pawatekar TS, Rode RB. A review on sintering method in pharmaceutical sciences. 2014;4(2) :106–9.
 16. Gould PL, Tan S Bin. The effect of recompression on the dissolution of wet massed tablets containing superdisintegrants. *Drug Dev Ind Pharm.* 1986;12:1929–45.
 17. Zhao N, Augsburger LL. The influence of product brand-to-brand variability on superdisintegrant performance: A case study with croscarmellose sodium. *Pharm Dev Technol.* 2006;11(2):179–85.
 18. Edge S, Steele DF, Staniforth JN, Chen A, Woodcock PM. Powder compaction properties of sodium starch glycolate disintegrants. *Drug Dev Ind Pharm.* 2002;28(8):989–99.
 19. Maghsoodi M, Bakhsh AST. Evaluation of physico-mechanical properties of drug-excipients agglomerates obtained by crystallization. 2011;16(October 2009):243–9.
 20. Faroongsarng D, Peck GE. The role of liquid water uptake by an insoluble tablet containing a disintegrant. *Drug Dev Ind Pharm.* 1994;20(10):1777–94.
 21. Gonnissen Y, Remon JP, Vervaet C. Development of directly compressible powders via co-spray drying. *Eur J Pharm Biopharm.* 2007;67(1):220–6.
 22. Wienen W, Entzeroth M, Meel JCA Van, Stangier J, Busch U, Ebner T, et al. A Review on Telmisartan : A Novel , Long-Acting Angiotensin II-Receptor Antagonist. 2000; 18(2):127–54.