

Karakterisasi Kompleks Inklusi Telmisartan – B-Siklodekstrin Dengan Metode Penggilingan Bersama

Indra Makmur^{1}, Henni Rosaini¹, Wahyuni Eka Putri¹, Maria Dona Octavia¹*

¹Departemen Teknologi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang

*Email: indra77makmur@gmail.com

Abstrak

Telmisartan merupakan obat antihipertensi dan diklasifikasikan ke dalam BCS kelas II, yang memiliki kelarutan rendah dalam air dan permeabilitas tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengkarakterisasi, meningkatkan kelarutan serta laju disolusi telmisartan dengan cara pembentukan kompleks inklusi telmisartan - β -siklodekstrin. Pembuatan kompleks inklusi dilakukan dengan metoda penggilingan bersama dengan rasio 1:1 molar dengan variasi waktu penggilingan formula 1 selama 1 jam, formula 2 selama 2 jam. Kompleks inklusi dan campuran fisik dikarakterisasi dengan difraksi sinar X, *Differential Scanning calorimetry* (DSC), spektrofotometri inframerah, dan disolusi. Hasil pembentukan kompleks inklusi telmisartan - β -siklodekstrin dapat meningkatkan laju disolusi telmisartan. Persentase kadar terdisolusi pada menit ke-60 untuk telmisartan, campuran fisik, formula 1 dan formula 2 berturut-turut adalah 2,5953 %, 2,5257 %, 61,1295 dan 61,2077 %. Formula terbaik ditunjukkan oleh formula 2 dengan waktu penggilingan 2 jam.

Kata kunci : Telmisartan; β -siklodekstrin; Kompleks Inklusi; Penggilingan bersama

Abstract

Telmisartan is an antihypertensive drug and is classified into BCS class II, which has low water solubility and high permeability. This study aims to characterize, increase the solubility and dissolution rate of telmisartan by forming the telmisartan- β -cyclodextrin inclusion complex. The inclusion complex was made using a milling method together with a ratio of 1: 1 molar with a variation of the grinding time of formula 1 for 1 hour, formula 2 for 2 hours. Inclusion complexes and physical mixtures was characterized by X-ray diffraction, Differential Scanning calorimetry (DSC), infrared spectrophotometry, and dissolution. The result of the formation of telmisartan- β -cyclodextrin inclusion complexes can increase the rate of telmisartan dissolution. The percentage of content dissolved in the 60th minute for telmisartan, physical mixture, formula 1 and formula 2 were 2.5953%, 2.5257%, 61.1295 and 61.2077%, respectively. The best formula is shown by formula 2 with a refining time of 2 hours.

Keywords : *Telmisartan, β -siklodekstrin, Inclusion complex, Co-grinding*

PENDAHULUAN

Telmisartan adalah antagonis non peptida yang ampuh dan tahan lama dari reseptor angiotensin II tipe-1 (AT1) yang diindikasikan untuk pengobatan hipertensi esensial. Lipofilisitas yang sangat tinggi merupakan fitur unik dari telmisartan dan juga volume distribusi yang tinggi menunjukkan bahwa telmisartan memberikan keuntungan secara klinis dan penetrasi jaringan yang baik. Telmisartan termasuk obat kelas II dalam klasifikasi BCS yaitu kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Salah satu masalah utama dari telmisartan adalah kelarutannya yang rendah dalam cairan tubuh yang

berakibat buruk terhadap bioavailabilitas setelah pemberian oral (Deppe et al., 2010; Singh et al., 2013). Dari permasalahan kelarutan yang rendah dari telmisartan diperlukan upaya untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi telmisartan sehingga bioavailabilitas oral dari telmisartan meningkat.

Kelarutan dalam air adalah salah satu faktor yang paling berpengaruh dan utama dalam hal ketersediaan hayati obat. Baru-baru ini 40 % dari obat mempunyai kelarutan yang rendah di dalam air sehingga membatasi formulasi, efek terapeutik dan daya jual karena rendahnya disolusi dan bioavailabilitas dari obat

(Savjani et al., 2012; Trends et al., 2016). Upaya peningkatan kelarutan suatu obat yang sukar larut dalam air salah satunya dikembangkan melalui kompleks inklusi, dimana kompleksasi dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi. Kompleksasi dengan siklodekstrin telah dianggap sebagai salah satu kemajuan utama dalam mengatasi masalah kelarutan dengan beberapa produk yang berhasil dipasarkan. Kompleks inklusi dengan siklodekstrin memiliki berbagai keunggulan fisikokimia yaitu dapat meningkatkan kelarutan dalam air dan memiliki stabilitas dalam larutan (Yáñez et al., 2012).

Siklodekstrin bertindak sebagai pembawa yang bermanfaat untuk bentuk sediaan oral dan parenteral padat/cair. Siklodekstrin mampu memodifikasi sifat fisikokimia obat seperti kelarutan, ukuran partikel, bentuk kristal, dan dengan membentuk amorf sehingga sangat larut dalam air. Siklodekstrin memiliki kelarutan sangat tinggi dalam air sehingga mampu meningkatkan ketersediaan hayati dari obat-obatan yang kurang larut (Jagtap et al., 2018; Patil et al., 2010). Dengan penambahan pengompleks β -siklodekstrin pada zat yang memiliki masalah kelarutan dalam air akan mengompleks zat tersebut dalam rongga siklodekstrin sehingga meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dibandingkan laju disolusi obat tunggal (Print et al., 2013).

Penggilingan bersama adalah metode yang relatif sederhana dan efektif untuk menyiapkan sistem distribusi obat dengan meningkatkan laju disolusi. Banyak peneliti yang telah melaporkan tentang penggunaan metode penggilingan bersama untuk peningkatan laju disolusi obat (Iqbal, 2018; Jug & Mura, 2018). Penelitian terhadap peningkatan kelarutan telmisartan dengan metode penggilingan bersama berhasil diterapkan untuk membuat dispersi padat dari telmisartan dengan polimer hidrofilik HPMC E5 LV. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa dispersi padat telmisartan dengan HPMC E5 LV memiliki kelarutan lebih

tinggi dari pada telmisartan saja (Zaini et al., 2017). Sedangkan peningkatan kelarutan telmisartan dengan sistem kompleks inklusi menggunakan metoda penggilingan bersama belum pernah dilakukan. Oleh karena itu, peneliti mencoba melakukan formulasi telmisartan dalam bentuk kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin sebagai polimer dengan metode penggilingan bersama.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakterisasi kompleks inklusi telmisartan – β -siklodekstrin serta untuk mengetahui pengaruh variasi waktu penggilingan terhadap laju disolusi kompleks inklusi telmisartan – β -siklodekstrin yang terbentuk. Kompleks inklusi dan campuran fisik dikarakterisasi dengan Analisis Difraksi Sinar-X, Analisis Spektroskopi FT-IR, analisis Differential Scanning Calorimetry (DSC), penetapan kadar dan penetapan profil disolusi.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah peralatan gelas standar laboratorium, timbangan digital analitik (Precisa Type XB 220A, Swiss), Planetary ball mill (Restsch Type PM 100, Germany), Differential Scanning Colorimetri (Setaram DSC 131 EVO, France), Difraktometer sinar-X (X'pert PRO PANalytical, Netherlands), alat uji disolusi (Copley Scientific NE4- COPD, UK), Spektrofotometer UV – VIS (Shimadzu Type 1800, Japan), Fourier Transformation Infra Red spectrophotometer (Parkin Elmer, USA), pH meter (Hanna Instruments HI), Desikator (Normax), ayakan (Endecotts LTD) dan alat-alat yang menunjang penelitian.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah Telmisartan (Dr. Reddy's, Laboratories, India), β -siklodekstrin (*N&R industries, Inc*), metanol (*Merck*), Natrium Hidroksida, Aquadest.

Prosedur

Pemeriksaan Bahan Baku Telmisartan

Pemeriksaan Telmisartan dilakukan menurut metode yang tercantum dalam British Pharmacopoeia meliputi : Pemerian, kelarutan dan identifikasi . (Japanese Pharmacope, 2009).

Pemeriksaan Bahan Baku β -Siklodekstrin

Pemeriksaan β -siklodekstrin dilakukan menurut metode yang tercantum dalam Handbook Of Pharmaceutical Excipient meliputi pemerian dan kelarutan (Rowe *et al.*, 2009).

Pembuatan campuran fisik Telmisartan - β -siklodekstrin

Campuran fisik Telmisartan - β -siklodekstrin dibuat dengan perbandingan mol 1:1, dicampurkan di dalam mortir hingga homogen, campuran fisik yang sudah dibuat disimpan dalam desikator.

Pembuatan Kompleks Inklusi Telmisartan - β - Siklodekstrin

Kompleks inklusi Telmisartan - β - siklodekstrin dibuat dengan menggunakan metode penggilingan bersama dengan cara telmisartan dan β -Siklodekstrin dicampur dengan perbandingan mol 1:1 kemudian campuran ini digiling dengan *planetary ball mill* dengan kecepatan 300 rpm. Waktu penggilingan divariasikan yaitu 1 jam dan 2 jam. Kompleks Inklusi yang terbentuk disimpan dalam desikator sebelum digunakan.

Karakterisasi dengan *X-Ray Diffractometry*.

Uji dilakukan terhadap Senyawa tunggal telmisartan, senyawa tunggal Beta siklodekstrin, campuran fisik dan Kompleks inklusi dianalisis derajat kristalinitas menggunakan Difraktometer sinar-X (X'pert PRO PANalytical, Netherlands). Sampel ditempatkan pada pemegang sampel dan diratakan untuk

mencegah orientasi partikel selama persiapan sampel. Analisis dilakukan pada 2θ kisaran $5-50^\circ$.

Karakterisasi dengan *Differential Scanning Calorimetry*

Senyawa tunggal Telmisartan, Senyawa tunggal β Siklodekstrin, campuran fisik dan kompleks inklusi dianalisis dengan menggunakan Differensial Scanning Colorimetri (DSC 131 Evo, France). Setiap sampel dalam sejumlah kecil ditempatkan pada panci aluminium dan suhu instrumen diatur dalam kisaran dari 50°C hingga 300°C pada 10°C per menit dari laju pemanasan.

Karakterisasi dengan Analisis spektroskopi FT-IR

Senyawa tunggal Telmisartan, senyawa tunggal beta siklodekstrin, campuran fisik dan kompleks inklusi dianalisis dengan spektroskopi FT-IR dilakukan dengan menggunakan Spektrofotometer PerkinElmer FT-IR, di mana spektrum serapan sampel dicatat pada bilangan gelombang $4000-400\text{ cm}^{-1}$ untuk mengamati dan mengkonfirmasi kelompok fungsional dari masing-masing sampel.

Penetapan Kadar.

Penetapan kadar dilakukan dengan menggunakan media yaitu metanol. Sampel diukur dengan spektrofotometri UV-VIS pada panjang gelombang 296,40 nm.

Uji Disolusi.

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan media disolusi dapar fosfat pH 7,5 sebanyak 900 mL. Metoda yang digunakan yaitu metoda dayung dengan kecepatan pengadukan 75 rpm dan media disolusi dibuat suhunya tetap ($37\pm 1^\circ\text{C}$). Sampel diambil sebanyak 5 mL pada tiap rentang waktu yang ditetapkan dan diganti dengan media disolusi dengan volume sama. Sampel diukur dengan

spektrofotometri UV-VIS pada panjang gelombang 297,80 nm.

Analisis data

Data yang diperoleh diolah secara statistik menggunakan SPSS 22 dengan ANOVA satu arah, dilanjutkan dengan uji lanjut Duncan.

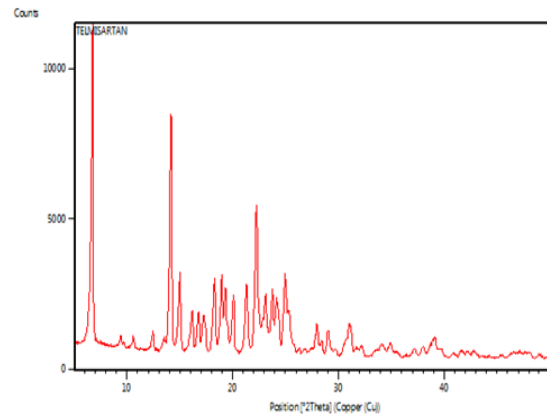
HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakterisasi dengan X-Ray Diffraction

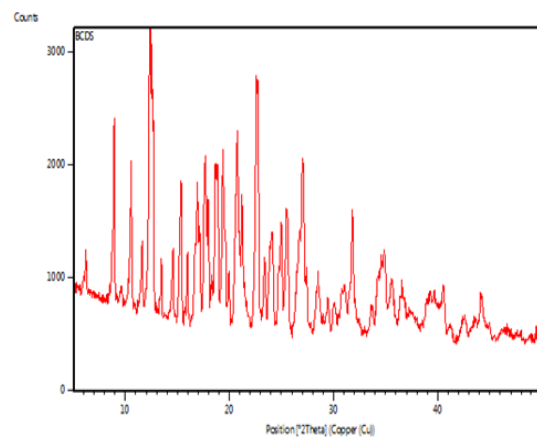
Difraksi sinar-x merupakan metode analisa yang memanfaatkan interaksi antara sinar-x dengan atom yang tersusun dalam sebuah sistem kristal (Bunaciu et al., 2015; Setiabudi, et al 2012). Difraksi sinar x digunakan untuk mengetahui pengaruh pembentukan kompleks inklusi telmisartan - β -siklodekstrin yang dibuat dengan waktu penggilingan yang berbeda dapat menurunkan derajat kristalinitas dari telmisartan.

Dari difraktogram sinar-X, dapat terlihat puncak karakteristik telmisartan yang spesifik. Pada sampel hasil penggilingan dan campuran fisik terjadi penurunan intensitas pada beberapa puncak, salah satunya yaitu pada sudut 2θ 6,6781 intensitas telmisartan 11788, campuran fisik 1190,9, formula 1 (penggilingan 1 jam) 977,94, dan formula 2 (penggilingan 2 jam) 916,83. Selain itu juga terdapat penurunan intensitas pada sudut 2θ lainnya seperti pada Gambar 3-9.

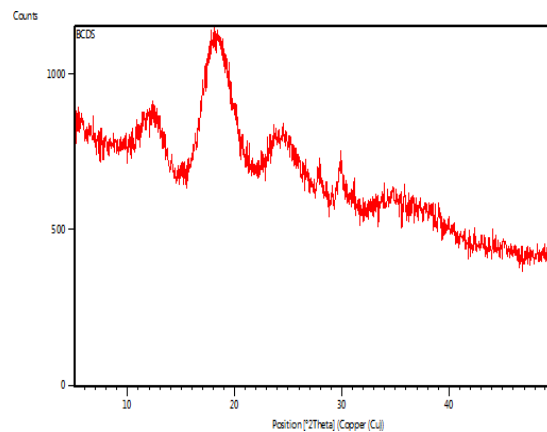
Penurunan intensitas puncak pada sampel hasil *grinding* disebabkan karena penurunan ukuran kristal akibat proses penggilingan yang menyebabkan terjadinya cacat pada kristal dimana besarnya intensitas relatif dari deretan puncak bergantung pada jumlah atom atau ion yang ada.



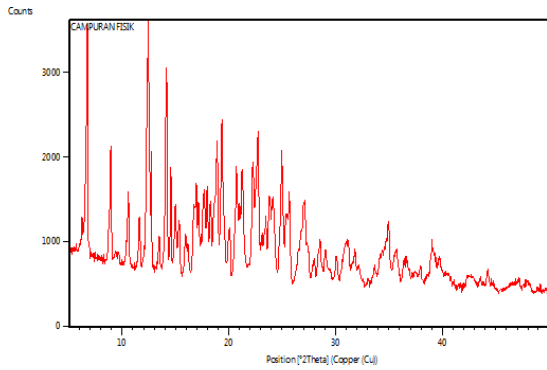
Gambar 3. Difraktogram Sinar X Telmisartan



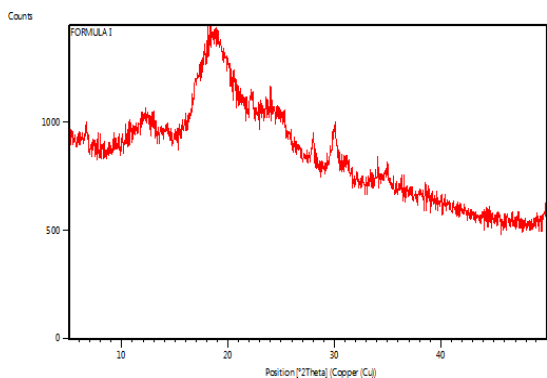
Gambar 4. Difraktogram Sinar X β -Siklodekstrin



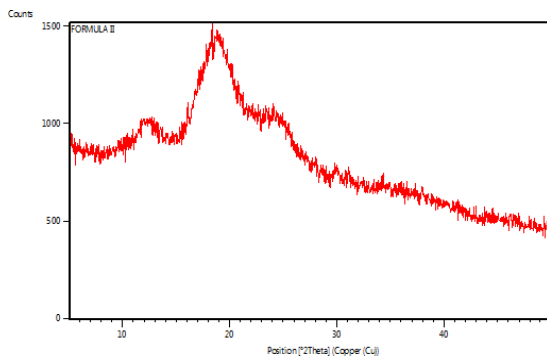
Gambar 5. Difraktogram β -Siklodekstrin di giling 1 jam



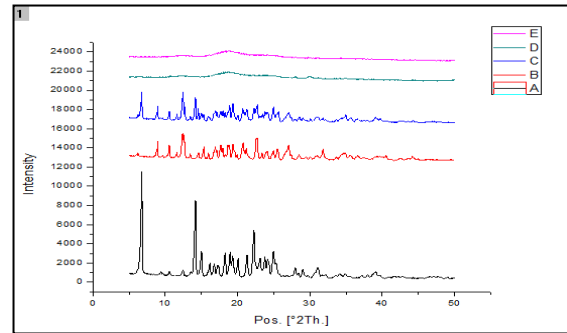
Gambar 6. Difraktogram Campuran Fisik Telmisartan-β-Siklodekstrin



Gambar 7. Difraktogram Sinar-X Kompleks Inklusi formula 1



Gambar 8. Difraktogram Sinar-X Kompleks Inklusi formulasi 2



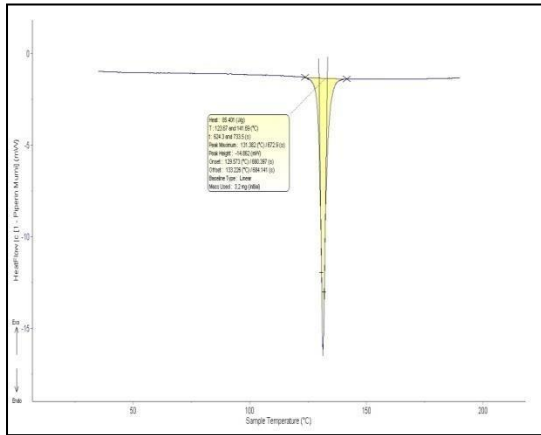
Gambar 9. Difraktogram sinar-X gabungan Telmisartan, β-siklodekstrin, Campuran Fisik, Kompleks inklusi formula 1, formula 2 dengan Origin

Keterangan : A. Telmisartan
 B. β-siklodekstrin
 C. Campuran Fisik
 D. Formula 1
 E. Formula 2

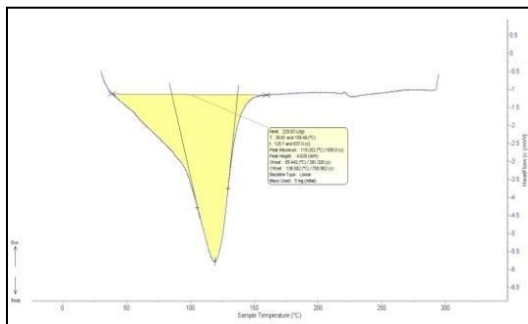
Karakterisasi dengan *Differential Scanning Calorimetry*.

Analisis *Differential Scanning Calorimetry* merupakan salah satu metode analisis termal yang dapat digunakan untuk menentukan kapasitas panas dan entalpi dari suatu sampel. DSC digunakan cukup luas dibidang farmasi untuk mendapatkan identitas dan kemurnian, dapat juga digunakan untuk mengetahui derajat panas peleburan serta berguna untuk mengetahui polimorfisme (Leyva-porras et al., 2019) Hasil termogram DSC memperlihatkan terjadinya intensitas dengan pergeseran titik lebur dan kenaikan nilai entalpi pada formula 1 dan formula 2, Dimana pada telmisartan puncak endotermik pada suhu (271,207 °C) dengan entalpi (55,344) Beta siklodekstrin puncak endotermik (119,252 °C) dengan entalpi (229,03) campuran fisik puncak endotermik (270,692) dan entalpi (22.848) formula 1 puncak endotermik (90,939) dengan entalpi (289,44) dan formula 2 puncak endotermik (92,226) dengan entalpi (315,846). Hal ini menunjukkan bahwa terjadinya pengurangan derajat

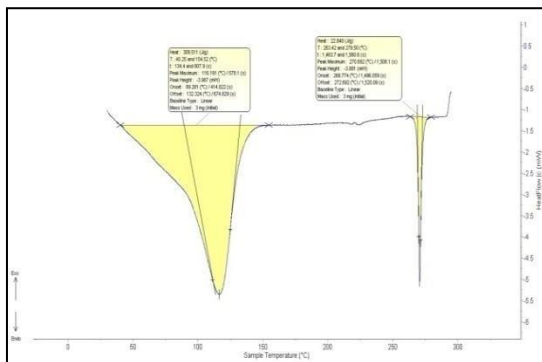
kristalinitas yang artinya formula 1 dan formula 2 semakin amorf. Dimana dapat dilihat pada gambar 10-14



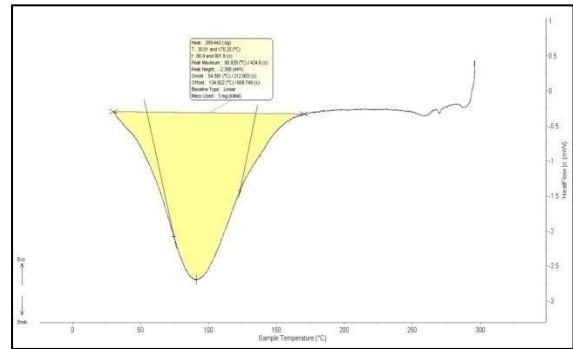
Gambar 10. Termogram *Differential Scanning Calorimeter (DSC)* telmisartan murni



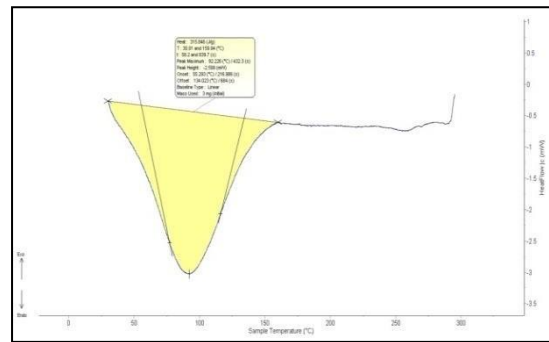
Gambar 11. Termogram *Differential Scanning Calorimeter (DSC)* Beta Siklodekstrin



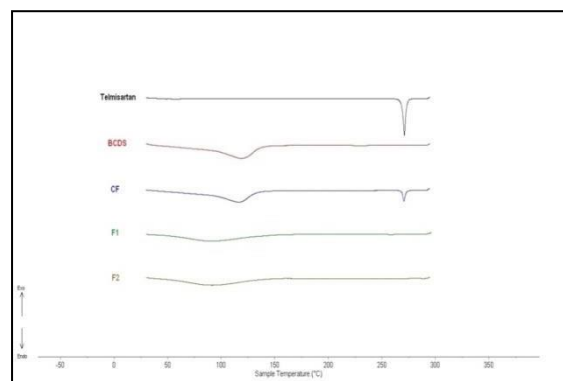
Gambar 12. Termogram *Differential Scanning Calorimeter (DSC)* campuran fisik Telmisartan- β -siklodekstrin



Gambar 13. Termogram *Differential Scanning Calorimeter (DSC)* Kompleks Inklusi formula 1.



Gambar 14. Termogram *Differential Scanning Calorimeter (DSC)* Kompleks Inklusi formula 2

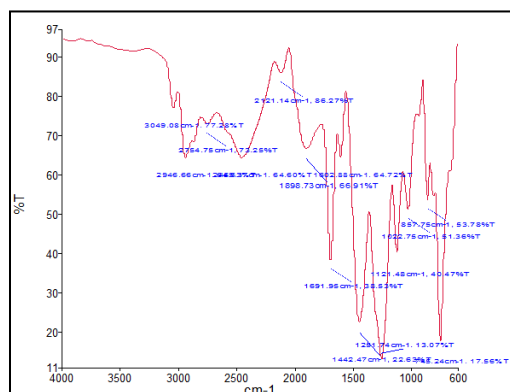


Gambar 15. Overlay termogram *Differential Scanning Calorimeter (DSC)*, Telmisartan, β -siklodekstrin, Campuran Fisik, Kompleks inklusi formula 1, formula 2

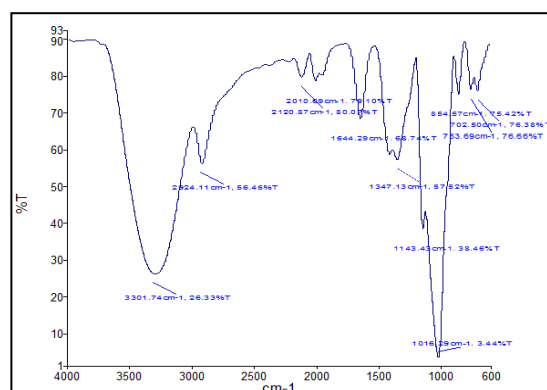
Karakterisasi dengan Analisis spektroskopi FT-IR

Analisis spektroskopi FT-IR pada umumnya digunakan untuk menentukan gugus fungsi dari suatu senyawa organik dan untuk mengetahui informasi struktur suatu senyawa organik dengan membandingkan daerah sidik jarinya. Pada spektrum inframerah spektrum yang dihasilkan berupa grafik yang menunjukkan persentase trnsmitan yang bervariasi pada setiap frekuensi radiasi inframerah. Satuan frekuensi yang digunakan pada garis horizontal dinyatakan dalam bilangan gelombang, yang didefenisikan sebagai banyaknya gelombang dalam tiap satuan panjang (Lopes et al., 2018; Dachriyanus, 2004).

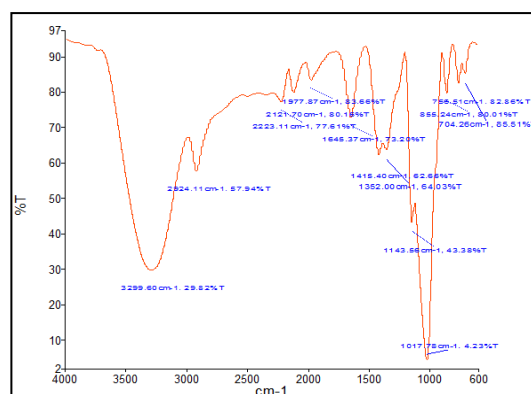
Identifikasi setiap absorpsi ikatan yang khas dari setiap gugus fungsi merupakan basis dari interpretasi spectrum inframerah. Seperti pada telmisartan Pada hasil pemeriksaan spektrum IR telmisartan menunjukkan bahan baku telmisartan memiliki gugus fungsi C=C; C-O; C-H; O-H ; C≡N, untuk β-siklodekstrin memiliki gugus fungsi C=C ; C-H ; O-H ; C≡N, untuk campuran fisik memiliki gugus fungsi C-O ; C-H ; O-H ; C≡N, untuk formula 1 memiliki gugus fungsi C=C ; C-H ; O-H ; C≡N, untuk formula 2 memiliki gugus fungsi C=C ; C-H ; O-H ; C≡N. Dari hasil spektrum FTIR terlihat campuran fisik, formula 1 dan formula 2 mengikuti pola spektrum β-siklodekstrin. Artinya sudah terbentuk kompleks inklusi dimana telmisartan masuk kedalam rongga β-siklodekstrin Seperti yang terlihat pada gambar 16-21



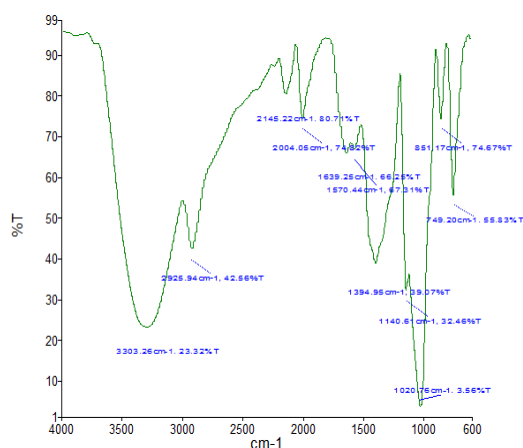
Gambar 16. Spektrum FT-IR Telmisartan murni



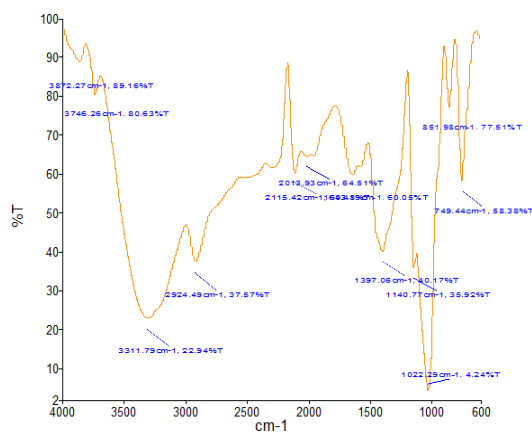
Gambar 17. Spektrum FT-IR Beta siklodekstrin.



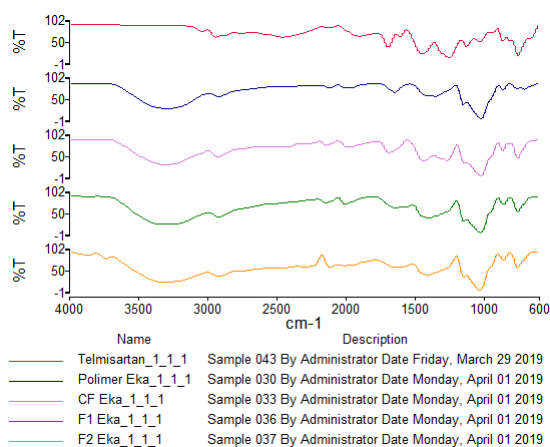
Gambar 18. Spektrum FT-IR Campuran Fisik



Gambar 19. Spektrum FT-IR Kompleks Inklusi formula 1



Gambar 20. Spektrum FT-IR Kompleks Inklusi formula 2



Gambar 21. Overlay Spektrum FT-IR, Telmisartan,βsiklodekstrin, Campuran Fisik, Kompleks inklusi formula 1, formula 2.

Penetapan Kadar.

Dalam penentuan panjang gelombang telmisartan digunakan pelarut metanol karena telmisartan sedikit larut dalam metanol (British Pharmacopea, 2009). Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dengan konsentrasi 9 µg/mL diperoleh panjang gelombang maksimum telmisartan 296,40 nm dengan serapan 0,457. Sedangkan panjang gelombang telmisartan menurut literature adalah 296 nm (Patel et al., 2012). Hasil yang didapatkan tidak berbeda jauh dengan literature berarti hasil yang didapat dari penelitian sesuai dan memenuhi syarat. Penetapan kadar Telmisartan-Beta Siklodekstrin metode penggilingan bersama menggunakan pelarut metanol dengan menggunakan Spektrofotometer. Hasil uji penetapan kadar zat dalam Kompleks Inklusi formula 1, formula 2 dan campuran fisik Telmisartan-Beta Siklodekstrin adalah 99,977 %, 99,977%, 99,429%, dan 99,32%. Hasilnya dapat dilihat pada tabel I. Dari semua hasil penetapan kadar yang didapat sesuai dengan persyaratan yang ada dalam literatur. Kadar telmisartan dalam sampel tidak kurang dari 98 % dan tidak lebih dari 101,0 % (British Pharmacopea,2009).

Tabel I. Hasil penetapan kadar telmisartan, campuran fisik dan kompleks inklusi formula 1 dan formula 2

Formula	Absorban	% Kadar	Rata-rata (%) ± SD
TM	0,457	100,084	99,977 ± 0,0167
	0,457	100,084	
	0,456	99,764	
CF	0,456	99,764	99,977 ± 0,0167
	0,457	100,084	
	0,457	100,084	
F1	0,456	99,764	99,429 ± 0.052
	0,456	99,764	
	0,453	98,76	
F2	0,454	99,096	99,32 ± 0.0212
	0,455	99,432	
	0,455	99,432	

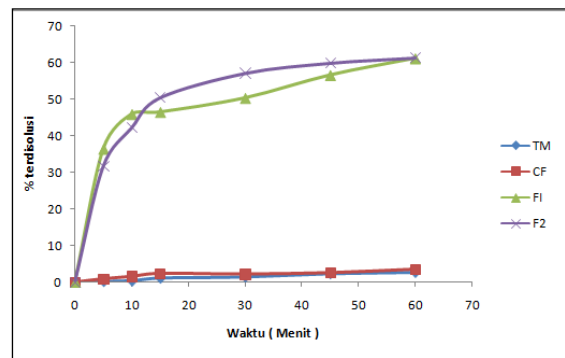
Keterangan :

- TM : Telmisartan
- CF : Campuran fisik
- F1 : Kompleks inklusi formula 1
- F2 : Kompleks inklusi formula 2

Uji Disolusi

Uji laju disolusi dilakukan pada serbuk telmisartan murni, campuran fisik dan kompleks inklusi dengan medium disolusi berupa Larutan dapar Phospat dengan kecepatan 75 rpm dan diuji selama 60 menit, metode yang digunakan adalah metode dayung. Pengujian ini dilakukan dengan pengambilan cuplikan pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, dan 60. Dari hasil uji disolusi formula 2 memiliki nilai % terdisolusi paling tinggi yaitu pada menit ke 60 % terdisolusinya 61,2077. seperti yang terlihat pada gambar 22. Peningkatan laju disolusi tersebut disebabkan karena pembentukan kompleks inklusi yang dilakukan dengan penggilingan 2 jam, semakin lama waktu penggilingan maka laju disolusi semakin meningkat. Faktor yang dapat mempengaruhi laju disolusi zat aktif antara lain adalah faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia zat aktif seperti karakteristik ukuran partikel, kelarutan zat aktif. Faktor yang berkaitan dengan alat disolusi yaitu gerakan

pengaduk dapat menyebabkan hasil disolusi berubah-ubah dan juga Beberapa faktor yang berkaitan dengan parameter uji disolusi mempengaruhi karakteristik disolusi zat aktif, Faktor – faktor tersebut seperti sifat dan karakteristik media disolusi, pH, lingkungan dan suhu.



Gambar 22. Kurva Profil disolusi Telmisartan,campuran fisik dan kompleks inklusi telmisartan-β-siklodekstrin.

Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa Kompleks Inklusi Telmisartan-β siklodekstrin menggunakan metode penggilingan bersama secara umum dapat meningkatkan laju disolusi dari telmisartan meskipun belum maksimal.

1. Pembentukan kompleks Inklusi Telmisartan – β-Siklodekstrin yang dibuat dengan metode penggilingan bersama dapat meningkatkan laju disolusi telmisartan. Laju disolusi kompleks inklusi formula 2 lebih baik dari pada telmisartan murni, campuran fisika dan kompleks inklusi formula 1.
2. Pembentukan kompleks Inklusi Telmisartan – β-Siklodekstrin yang dibuat dengan memvariasikan waktu penggilingan yaitu 1 jam dan 2 jam dapat meningkatkan laju disolusi dari telmisartan dengan persen zat terdisolusi 61,2077 % yang terdapat pada formula 2.

- 3 Evaluasi sifat fisiko kimia pada Kompleks Inklusi dan campuran fisik meliputi : distribusi ukuran partikel menggunakan Optilab, derajat kristalinitas, analisis sifat termal , dan analisis gugus fungsi secara umum diperoleh bahwa serbuk Kompleks Inklusi dapat memperbaiki sifat-sifat fisiko kimia dan kecepatan disolusi telmisartan meskipun belum maksimal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat Direktorat Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset, Teknologi/ Badan Riset dan Inovasi yang telah memberikan dana penelitian sesuai Kontrak Penelitian Tahun Anggaran 2020.

DAFTAR RUJUKAN

- Bunaciu, A. A., Udriștioiu, E. gabriela, & Aboul-Enein, H. Y. (2015). X-Ray Diffraction: Instrumentation and Applications. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 45(4), 289–299. <https://doi.org/10.1080/10408347.2014.949616>
- Dachriyanus. (2004). Analisis Struktur Senyawa Organik Secara Spektroskopi. Padang : LPTIK Universitas Andalas.
- Deppe, S., Böger, R. H., Weiss, J., & Benndorf, R. A. (2010). Telmisartan: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 6(7), 863–871. <https://doi.org/10.1517/17425255.2010.494597>
- Iqbal, Z. (2018). Evaluation of the effect of co-grinding on dissolution rate of poor water soluble drug (clarithromycin). *MOJ Drug Design Development & Therapy*, 2(4), 232–237. <https://doi.org/10.15406/mojddt.2018.02.00052>
- Jagtap, S., Magdum, C., Jadge, D., & Jagtap, R. (2018). Solubility enhancement technique: A review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10(9), 2205–2211.
- Leyva-porras, C., Cruz-alcantar, P., spinosa-sol, V., & Saavedra-leos, M. Z. (2019). Application of Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Modulated Differential Scanning. *Polymers*, 12(5), 1–21.
- Loftsson T & Brewster, M. (1996). Pharmaceutical applications of siklodekstrins, drug solubilization and stabilization. *J. Pharm. Sci*, 85(10), 1017- 1024.
- Lopes, C. de C. A., Limirio, P. H. J. O., Novais, V. R., & Dechichi, P. (2018). Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) application chemical characterization of enamel, dentin and bone. *Applied Spectroscopy Reviews*, 53(9), 747–769. <https://doi.org/10.1080/05704928.2018.1431923>
- Jug, M., & Mura, P. A. (2018). Grinding as solvent-free green chemistry approach for cyclodextrin inclusion complex preparation in the solid state. *Pharmaceutics*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040189>
- Patel, K., Patel, A., Dave, J., & Patel, C. (2012). Absorbance correction method for estimation of telmisartan and metoprolol succinate in combined tablet dosage forms. *Pharmaceutical Methods*, 3(2), 106–111. <https://doi.org/10.4103/2229-4708.103891>
- Patil, J. S., Kadam, D. V., Marapur, S. C., & Kamalapur, M. V. (2010). Inclusion complex system; a novel technique to improve the solubility and bioavailability of poorly soluble drugs: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 2(2), 29–34.

- Print, I., Online, I., Semalty, A., Tanwar, Y. S., College, B. N. P. G., & Udaipur, P. (2013). World Journal of Pharmaceutical Sciences Preparation and Characterization of Cyclodextrin Inclusion Complexes for Improving Solubility and Dissolution of Nimesulide Department of Pharmaceutical Sciences , H . N . B . Garhwal University , Srinagar Garhwa. January.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M.E. (2006). *Handbook Of Phamaceutical Excipients (6thed)*. London : Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association.
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. (2012). Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. ISRN Pharmaceutics, 2012(100 mL), 1–10. <https://doi.org/10.5402/2012/195727>
- Setiabudi, A., Hardian, R., & Muzakir, A. (2012) . *Karakterisasi Material; Prinsip dan Aplikasinya dalam Penelitian Kimia. Bandung : Universitas Pendidikan Indonesia press.*
- Singh, A., Jha, K. K., Mittal, A., & Kumar, A. (2013). RESEARCH ARTICLE A Review on : Telmisartan. 2(1), 160–175.
- The Department Of Health. (2009). *British pharmacopoeia (4th ed)*. Geneva: World Health Organization.
- The Ministry Of Health, Labour and Welfare. (2016). *The japanese pharmacopeia (17th ed)*. Japan: The Minister Of Health, Labour and Welfare.
- Trends, F., Cyclodextrin, O. F., Technique, S., Improving, F. O. R., Bioavailability, O., Poorly, O. F., & Drugs, S. (2016). International Journal of Pharmaceutical Research and Bio-Science Superior Technique for Improving Oral Bioavailability of Poorly. 5(3), 236–265.
- Yáñez, C., Cañete-Rosales, P., Castillo, J. P., Catalán, N., Undabeytia, T., & Morillo, E. (2012). Cyclodextrin inclusion complex to improve physicochemical properties of herbicide bentazon: Exploring better formulations. PLoS ONE, 7(8), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041072>
- Zaini, E., Fitriani, L., Effendy, S., Noviza, D., & Halim Auzal. (2017). Preparation and characterization of solid dispersion telmisartan – hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) E5 LV by Co-Grinding Method. *Orient. J. Chem.*, Vol. 33(2), 873-878.