



Pengaruh HPMC dan PVP K-30 Sebagai Stabilizer Pada Nanopartikel Telmisartan Terhadap Sifat Fisikokimia dan Laju Disolusi

Indra Makmur^{1*}, Rina Wahyuni¹, Thessa Mai Sandra²

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

²Program Studi S1-Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM), Padang, Indonesia

*E-mail: indra77makmur@gmail.com

Abstrak

Telmisartan merupakan *biopharmaceutical classification system* (BCS) kelas II yaitu obat yang memiliki kelarutan rendah, yang menyebabkan bioavailabilitas oral yang buruk. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh HPMC dan PVP K-30 sebagai stabilizer terhadap karakteristik fisikokimia nanopartikel telmisartan dan mengetahui pembuatan nanopartikel dapat meningkatkan kelarutan telmisartan. Telmisartan dibuat dalam 3 formula yaitu pada campuran fisik, formula 1, dan formula 2. Karakterisasi dengan hasil meliputi distribusi ukuran partikel, dengan hasil ukuran partikel campuran fisik 12nm, formula 1 43 nm, dan formula 2 20nm. Hasil analisa difraktogram sinar x (X-Ray Diffraction) menunjukkan terjadinya pengurangan derajat kristalinitas dan tidak ditemukannya puncak baru. Hasil analisa termogram Differential Scanning Calorimetry (DSC) menunjukkan tidak terjadinya penurunan titik lebur dan terjadinya penurunan entalpi. Analisa FT-IR menunjukkan tidak terjadinya pergeseran bilangan gelombang dan tidak adanya gugus fungsi baru. Evaluasi penetapan kadar dilakukan dengan pelarut metanol dengan hasil 100,918% telmisartan, 100,19% campuran fisik, 100,372% formula 1, dan 100,827% formula 2. Laju disolusi mengalami peningkatan dari 23% menjadi 26% untuk campuran fisik, untuk F1 53% dan untuk F2 58%.

Kata kunci : Telmisartan; HPMC; PVP K-30; Nanopartikel; dan Solvent drop grinding

Abstract

Telmisartan is a class II biopharmaceutical classification system (BCS), which is a drug that has low solubility, which causes poor oral bioavailability. This study aims to determine the effect of HPMC and PVP K-30 as stabilizers on the physicochemical characteristics of telmisartan nanoparticles and to determine whether the manufacture of nanoparticles can increase the solubility of telmisartan. Telmisartan is made in 3 formulas, namely the physical mixture, formula 1, and formula 2. Characterization with the results includes particle size distribution, with the result that the particle size of the physical mixture is 12nm, formula 1 is 43 nm, and formula 2 is 20nm. The results of the x-ray diffractogram (X-Ray Diffraction) analysis showed a reduction in the degree of crystallinity and no new peaks were found. The results of the Differential Scanning Calorimetry (DSC) thermogram analysis showed that there was no decrease in melting point and a decrease in enthalpy. FT-IR analysis showed no shift in wavenumber and no new functional groups. The assay evaluation was carried out with methanol solvent with the results of 100.918% telmisartan, 100.19% physical mixture, 100.372% formula 1, and 100.827% formula 2. The dissolution rate increased from 23% to 26% for the physical mixture, for F1 53% and for F2 58%.

Keywords : Telmisartan; HPMC; PVP K-30; Nanoparticle; Solvent drop grinding

PENDAHULUAN

Dengan banyaknya perkembangan teknologi dalam dunia farmasi, banyak dilakukan penelitian untuk mendapatkan formula obat agar memenuhi persyaratan memenuhi efek terapi yang cepat sehingga dapat mengoptimalkan pemakaian obat. Senyawa obat harus mempunyai kelarutan dalam air yang cukup untuk dapat masuk ke sistem sirkulasi dan menghasilkan suatu efek terapeutik. Senyawa-senyawa yang tidak larut seringkali menunjukkan absorpsi yang tidak sempurna (Herlina, 2008). Kenyataan tersebut mengakibatkan perlu dilakukan usaha untuk meningkatkan kecepatan pelarutan senyawa obat yang mempunyai kelarutan rendah dalam air atau yang dinyatakan praktis tidak larut, cenderung lebih mudah larut dalam cairan organik (Martin *et al.*, 1990).

Kelarutan dalam air adalah salah satu faktor yang paling berpengaruh dan utama dalam hal ketersediaan hayati obat. Barubaru 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).

Salah satu teknologi yang sedang dikembangkan adalah teknologi nanopartikel. Pada metode dan teknologi ini, partikel obat yang berukuran mikrometer diproses sehingga menghasilkan partikel dengan ukuran nanometer (Moschwitzter, 2010). Akibatnya luas permukaan partikel meningkat secara signifikan, sehingga diharapkan laju disolusinya akan meningkat (Ben, 1994). Laju disolusi suatu senyawa obat banyak dipengaruhi oleh luas permukaan partikel obat dan dengan pengurangan ukuran partikel dapat mempercepat laju disolusi (Muller *et al.*, 2001).

Nanopartikel bertujuan untuk mengatasi kelarutan zat aktif yang sukar larut, memperbaiki bioavailabilitas yang buruk, memodifikasi sistem penghantaran obat sehingga obat dapat langsung menuju daerah yang spesifik, meningkatkan stabilitas zat aktif dari degradasi lingkungan (penguraian enzimatis, oksidasi, hidrolisis), memperbaiki absorpsi suatu senyawa makromolekul, dan mengurangi efek iritasi zat aktif pada saluran cerna (Mohanraj & Chen, 2006). Beberapa kelebihan nanopartikel adalah kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel koloidal (Buzea *et al.*, 2007).

Beberapa penelitian pembuatan nanopartikel juga dilakukan antara lain oleh Quan *et al* (2011) melakukan penelitian tentang pembuatan dan karakterisasi dari nanokristal Nitrendipine. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa nanokristal nitrendipine meningkatkan laju disolusi dan meningkatkan bioavailabilitas. Gulsun *et al* (2011) melakukan penelitian tentang perancangan dan karakterisasi formulasi nanokristal yang mengandung Ezetimibe. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa nanokristal ezetimibe tidak meningkatkan laju disolusi dari ezetimibe. Morakul *et al* (2013) melakukan penelitian tentang pembuatan nanokristal Klaritromisin. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa nanokristal klaritromisin meningkatkan stabilitas fisik.

Telmisartan adalah antagonis non peptida yang ampuh dan tahan lama dari reseptor angiotensin II tipe-1 (AT1) yang diindikasikan untuk pengobatan hipertensi esensial. 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 (Singh *et al.*, 2013).

Metode yang digunakan dalam pembuatan nanokristal adalah metode *solvent drop grinding* merupakan salah satu teknik dengan cara penggilingan yang diikuti dengan penambahan sedikit pelarut. Pelarut yang digunakan adalah pelarut yang dapat melarut kedua zat. Teknik solvent drop grinding memiliki keuntungan dibandingkan metode lain, seperti kemampuan untuk mengendalikan terbentuknya polimer (Mundhe, 2013).

Pemilihan stabilisator untuk setiap zat obat dan jenis serta jumlah zat stabilisator mempengaruhi kestabilan fisik sistem nanopartikel (Gao *et al.*, 2007). Interaksi spesifik antara zat obat dan stabilisator memainkan peran penting dalam pembentukan nanopartikel (Liu *et al.*, 2011). Stabilisator yang biasa digunakan untuk menstabilkan nanopartikel termasuk polimer seperti HPMC (*hydroxypropyl methyl cellulose*) dan PVP (*Polyvinyl Pyrrolidone*) (Verma *et al.*, 2009). Penggunaan stabilisator ini dibutuhkan untuk mencegah agregasi dan aglomerasi nanopartikel (Sun *et al.*, 2012).

Berdasarkan latar belakang diatas, pada penelitian kali ini akan dicoba untuk menentukan pengaruh HPMC dan PVP K-30 sebagai stabilizer pada nanopartikel telmisartan yang terbentuk dikarakterisasi dengan menggunakan analisis *Particle Size Analyzer* (PSA), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), difraksi sinar X (XRD), *Fourier Transform Infra-Red* (FT-IR) dan Uji Disolusi.

METODE

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini Peralatan gelas standar laboratorium, kali secara perlahan tanpa tekanan. Kemudian pindahkan ke atas perkamen

timbangan digital analitik (Precisa XB 220A), spektrofotometer UV-VIS (Shimadzu 1800), pH meter (Hanna Instruments HI 2211), PSA (*Particle Size Analyzer*) (SALD - 2300), *Planetary Ball mill* (Retsch, Type PM 100), alat uji disolusi (Copley Scientific NE4-COPD), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) (Setaram DSC 131 evo), difraksi sinar X (XRD) (Philips X’Pert pro-PAN), *Fourier Transform Infra-Red* (FT-IR) (Theermo scientific), Sonikator (Branson).

Bahan

Telmisartan (Ltd. Dr. Reddy's Laboratories., CTO Unit-II, India), PVP K-30 (Ltd. JH Nanhang Life Sciences Co), HPMC (PT. Fagron), Kalium Dihidrogen posfat (Bratachem), NaOH (Merck,Germany), aquadest (PT. Novalindo, Indonesia), methanol (PT. Novalindo, Indonesia).

Prosedur Kerja

Pemeriksaan bahan baku telmisartan

Pemeriksaan organoleptis telmisartan dilakukan sesuai dengan yang tercantum pada Farmakope Indonesia Edisi VI (2020) yang meliputi: Pemeriksaan organoleptis, identifikasi dan penetapan kadar.

Pemeriksaan bahan baku HPMC dan PVP K-30

Pemeriksaan HPMC dan PVP K-30 dilakukan menurut metode yang tercantum dalam *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, meliputi : pemerian dan kelarutan (Rowe *et al.*, 2009).

Pembuatan campuran fisik telmisartan

Campuran fisik (CF) Telmisartan, HPMC, PVP K-30 dibuat dengan dicampurkan didalam lumpang menggunakan sudip dan diaduk 3 sampai 5 besar dan ratakan campuran tersebut. Campuran tersebut dibagi menjadi 5 bagian



dan masing-masing bagiannya diambil dan diaduk di dalam lumpang menggunakan sudip 3 sampai 5 kali dan diratakan kembali. Perlakuan ini dilakukan sebanyak 3 kali. Setelah proses pencampuran selesai simpan campuran fisik ke dalam wadah tertutup dan masukkan kedalam desikator.

Pembuatan nanopartikel telmisartan

Masing-masing formula ditimbang Telmisartan 1 gram, HPMC 0,02 dan 0,01 gram, dan PVP K-30 0,01 dan 0,02 gram ditambahkan sedikit metanol. Digiling secara bersama menggunakan *planetary ball mill* dengan kecepatan 120 putaran per menit selama 120 menit menggunakan 42 bola kecil dan besar dengan bola zirkonium. Setiap 30 menit penggilingan bahan dilepaskan dari spatula agar proses penggilingan berlangsung dengan sempurna.

Karakterisasi telmisartan murni, HPMC, PVP K-30, campuran fisik, dan nanopartikel telmisartan

Particle size Analyzer (PSA)

Analisis distribusi butiran partikel menggunakan Particle size analyzer (PSA), yang bekerja berdasarkan prinsip Diynam Light Scathere. Metode ini menggunakan media pendispersi untuk mendispersikan sampel. Media pendispersi yang digunakan aquadest. Pengukuran sampel dilakukan tiga kali pengulangan, hingga diperoleh dua data yang memiliki selisih kurang dari 20 nm (Rawle, 2010).

Difraksi sinar X (XRD)

Uji dilakukan terhadap Senyawa tunggal telmisartan, senyawa tunggal HPMC dan PVP K-30, campuran fisik dan Nanopartikel 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 $5-50^\circ$ (Makmur *et al.*, 2020).

Analisis Differential scanning calorimetry (DSC)

Senyawa tunggal Telmisartan, Senyawa HPMC dan PVP K-30, campuran fisik dan Nanopartikel dianalisis dengan menggunakan Differensial Scanning Calorimetri (Setaram 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 (Makmur *et al.*, 2020).

Analisis Fourier transformation infra red (FT-IR)

Senyawa tunggal Telmisartan, senyawa tunggal HPMC dan PVP K-30, campuran fisik dan Nanopartikel dianalisis dengan spektroskopi FT-IR dilakukan dengan menggunakan Spektrofotometer PerkinElmer FT-IR, di mana spektrum serapan sampel dicatat pada bilangan gelombang 4000-400 cm⁻¹ untuk mengamati dan mengkonfirmasi kelompok fungsional dari masing-masing sampel (Makmur *et al.*, 2020).

Penetapan kadar

Pembuatan larutan induk telmisartan

Sebanyak 25 mg telmisartan dilarutkan dalam 25 ml metanol, sehingga didapat konsentasi 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$, pipet 2,5 ml dari larutan induk masukkan dalam labu ukur 25 ml cukupkan dengan methanol sampai tanda batas sehingga didapat konsentrasi 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum telmisartan

Pipet larutan induk sebanyak 0,8 ml dan diencerkan dalam labu ukur 10 mL menggunakan methanol hingga tanda batas dan didapatkan konsentrasi 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$. ukur serapan larutan analit pada panjang gelombang 200-400 nm.

Pembuatan kurva kalibrasi telmisartan

Pada pembuatan seri larutan telmisartan dilarutkan menggunakan methanol dan dibuat seri larutan telmisartan dengan berbagai konsentrasi bertingkat (6 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 14 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Pipet 0,6 mL, 0,8 mL, 1 mL, 1,2 mL, 1,4 mL kemudian masukkan kedalam labu ukur 10 mL cukupkan dengan methanol hingga tanda batas, masing masing larutan analit diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum dan tentukan persamaan regresinya.

Penetapan perolehan kembali telmisartan dalam campuran nanopartikel

Masing-masing formula ditimbang setara dengan 25 mg telmisartan, kemudian dilarutkan dalam metanol dalam labu ukur 25 mL dan dicukupkan sampai tanda batas sehingga didapat konsentrasi 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Ambil 2,5 mL dari larutan tersebut, masukkan ke dalam labu ukur 25 mL dan cukupkan volume menggunakan metanol sampai tanda batas sehingga didapat konsentrasi 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Ambil 0,8 mL dari larutan tersebut, masukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan cukupkan volume menggunakan metanol sampai tanda batas sehingga didapat konsentrasi 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$. lakukan sebanyak 3 kali pengulangan, Kadar campuran fisik dan nanopartikel telmisartan dihitung dengan persamaan regresi.

Disolusi

Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,5

Kalium hidrogen fosfat ditimbang 27,22 gram dilarutkan dalam air suling bebas CO₂

dalam labu ukur 1000 mL. kemudian timbang NaOH sebanyak 8 gram larutkan dalam air suling bebas CO₂ dalam labu ukur 1000 mL. Larutan Kalium Dihidrogen Phospat di tambahkan dengan larutan Natrium Hidroksida sedikit demi sedikit sampai pH 7,5 menggunakan pH meter.

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum telmisartan dalam medium dapar fosfat pH 7,5

Larutan induk telmisartan dibuat dengan melarutkan 25 mg telmisartan dalam 50 mL dapar fospat pH 7,5 hingga didapat konsentrasi 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Pipet 2 mL larutan induk, masukkan ke dalam labu ukur 10 mL larutkan dengan dapar fospat pH 7,5 sampai tanda batas sehingga didapat konsentrasi 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Lakukan pengukuran pada panjang gelombang serapan 200-400 nm dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

Pembuatan kurva kalibrasi telmisartan dalam larutan dapar fosfat Ph 7,5

Sebanyak 25 mg telmisartan ditimbang dilarutkan dengan 50 mL dapar fospat pH 7,5 sehingga diperoleh konsentrasi 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Setelah itu pipet 1,2 mL, 1,6 mL, 2 mL, 2,4 mL, 2,8 mL kemudian masukkan kedalam labu 10 mL cukupkan dengan dapar fosfat pH 7,5 hingga tanda batas sehingga diperoleh konsentrasi 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 120 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 140 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Masing-masing konsentrasi larutan telmisartan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum telmisartan dan tentukan persamaan regresinya.

Penentuan profil disolusi telmisartan

Penentuan profil disolusi telmisartan dilakukan dengan metode dayung. Labu disolusi diisi dengan medium disolusi sebanyak 900 mL dengan suhu diatur 37° ± 0,5 °C pada kecepatan 75 rpm. Timbang

setara 50 mg telmisartan untuk campuran fisik dan nanopartikel telmisartan dimasukkan ke dalam wadah dayung dan diputar. Larutan disolusi dipipet sebanyak 5 mL pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, dan 60. Pada setiap pemipatan, larutan dalam labu diganti dengan medium disolusi (volume dan suhu yang sama pada saat pemipatan). Serapan larutan yang telah dipipet dari medium disolusi diukur pada panjang gelombang maksimum. Kadar telmisartan yang terdisolusi setiap waktu dapat dihitung dengan menggunakan kurva kalibrasi.

Data hasil disolusi telmisartan dilakukan penetapan model kinetika pelepasan obat berdasarkan persamaan orde 0, orde satu, higuchi, dan korsmeyer-peppas dan ditentukan efisiensi disolusi. Data efisiensi disolusi diolah secara statistik menggunakan SPSS 20 dengan uji normalitas, kruskal-wallis, dilanjutkan dengan uji lanjut Mann-whitney.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Particle Size Analyzer (PSA)

Analisis distribusi butiran partikel menggunakan Particle size analyzer (PSA), yang bekerja berdasarkan prinsip Diynam Light Scathere. Metode ini menggunakan media pendispersi untuk mendispersikan sampel. Media pendispersi yang digunakan aquadest. Pengukuran sampel dilakukan tiga kali pengulangan, hingga diperoleh dua data yang memiliki selisih kurang dari 20 nm (Rawle, 2010).

Data yang diperoleh berupa diameter rata-rata partikel dalam satuan mikrometer (μm) kemudian diubah menjadi satuan nanometer (nm). Hasil pemeriksaan ukuran partikel campuran fisik yaitu sebesar 0,012 μm diubah menjadi satuan nanometer menjadi 12 nm, Serbuk campuran fisik dengan ukuran tersebut sudah memenuhi syarat sebagai nanopartikel, namun dibandingkan dengan ukuran partikel zat

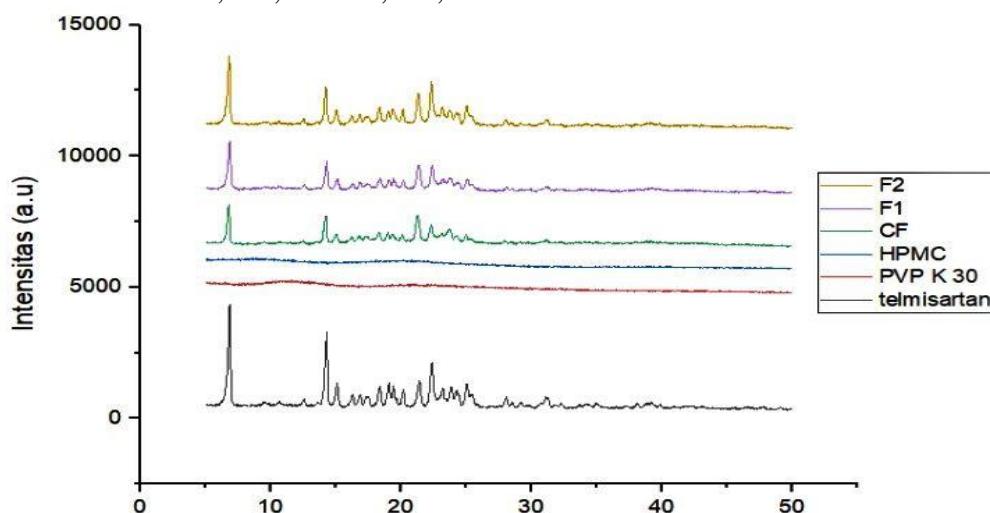
aktifnya sudah terjadi pengecilan ukuran partikel. Hasil pemeriksaan ukuran partikel pada Formula 1 yaitu sebesar 0,043 μm diubah menjadi satuan nanometer menjadi 43 nm. Serbuk formula 1 dengan ukuran tersebut sudah memenuhi syarat sebagai nanopartikel. Hasil pemeriksaan ukuran partikel pada Formula 2 yaitu sebesar 0,020 μm diubah menjadi satuan nanometer menjadi 20 nm. Serbuk formula 2 dengan ukuran tersebut sudah memenuhi syarat sebagai nanopartikel yaitu memenuhi kriteria ukuran partikel yaitu 1-100 nanometer. Dari hasil distribusi ukuran partikel dapat disimpulkan bahwa pengaruh pemakaian HPMC dan PVP K-30 terhadap pembentukan nanopartikel telmisartan yang digunakan sebagai penstabil pada saat formulasi agar tidak terjadinya agregasi yaitu pengumpulan sejumlah partikel menjadi satu. maka dari itu ukuran partikel uji PSA sesuai dengan harapan, jika semakin kecil ukuran partikel, maka luas permukaan partikel semakin besar sehingga kelarutannya semakin meningkat.

Analisis Difraksi Sinar-X (XRD)

Analisa perubahan bentuk amorf dianalisis dengan alat difraksi sinar-X digunakan dalam memastikan bentuk kristal dari suatu obat. Difraksi sinar-X bertujuan untuk memastikan suatu obat tidak berubah bentuk kristalnya atau tidak mengkristal selama pembuatan atau penyimpanan (Felton, 2013). Dari hasil difraksi sinar-X dapat dilihat puncak kristalin dari telmisartan. Senyawa telmisartan menunjukkan puncak interferensi pada sudut 2Θ yang khas (6,8136; 14,2236; 19,3976; 22,3096; 25,0656) dengan intensitas 4206,431; 3289,556; 1213,494; 2110,015; 1321,073. PVP K-30 menunjukkan puncak interferensi pada sudut 2Θ (6,8136; 14,2236; 19,3976; 22,3096; 25,0656) dengan intensitas 461,7916; 430,7152; 361,5171;

412,3727; 352,1676. HPMC menunjukkan puncak interferensi pada sudut 2Θ (6,8136; 14,2236; 19,3976; 22,3096; 25,0656) dengan intensitas 487,866; 364,5966; 412,7747; 364,3943; 287,3759. Pada hasil difragtogram campuran fisik dengan terlihat puncak kristalin telmisartan pada sudut 2Θ (6,8136; 14,2336; 19,3976; 22,3096; 25,0656) dengan intensitas 1627,121; 1480,705; 718,9248; 1160,389 dan 710,2835, difragtogram ini menunjukkan penurunan derajat kristalin telmisartan. Pada nanopartikel formula 1 terlihat puncak kristalin telmisartan pada sudut 2Θ (6,8136; 14,2336; 19,3976; 22,3096; 25,0656) dengan intensitas 2211,288; 1540,707;

845,7939; 1210,584 dan 844,5309. Pada nanopartikel formula 2 terlihat puncak kristalin telmisartan pada sudut 2Θ (6,8136; 14,2336; 19,3976; 22,3096; 25,0656) dengan intensitas 3045,713; 1931,625; 1080,706; 2067,71; 1137,167, difragtogram ini juga menunjukkan penurunan derajat kristalin. Hal ini menunjukkan adanya interaksi kimia dikarenakan terjadinya pengurangan derajat kristalinitas yang artinya masing-masing formula semakin amorf. Campuran fisik, F1, dan F2 pada analisis difraksi sinar X tidak ditemukan adanya puncak baru.



Gambar 1. Difraktogram sinar-X gabungan (a) telmisartan (b) PVP K-30 (c) HPMC (d) campuran fisik (e) formula 1 (f) formula 2

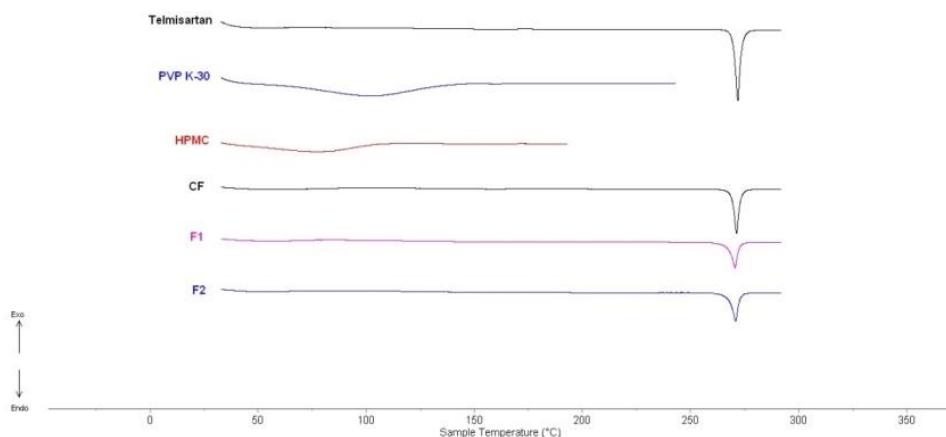
Analisis Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Analisis sifat termal diuji dengan alat DSC "Differential Scanning Colorimetry" digunakan dalam menentukan kapasitas panas dan entalpi dari suatu bahan dan mampu mengukur jumlah panas yang diserap atau dilepaskan selama transisi (Ginting *et al.*, 2005). Pada hasil termogram telmisartan menunjukkan puncak endotermik yang tajam pada temperatur 271,916°C yang merupakan peristiwa

peleburan dari telmisartan dengan entalpi sebesar 97,281 J/g. Hasil termogram PVP K-30 menunjukkan puncak endotermik pada temperatur 102,48°C dengan entalpi sebesar 241,005 J/g. Hasil termogram HPMC menunjukkan puncak endotermik pada temperatur 77,053°C dengan entalpi sebesar 138,612 J/g. Pada campuran fisik menunjukkan puncak endotermik pada temperatur 271,339 °C dengan entalpi 59,087 J/g. Pada formula 1 menunjukkan puncak endotermik pada tempertur 270,603 °C dengan entalpi 43,405 J/g. Pada formula

2 menunjukkan puncak endotermik pada temperatur 270,857 °C dengan entalpi 48,057 J/g. Pada termogram dilihat bahwa tidak terjadinya penurunan titik lebur pada campuran fisik, formula 1 dan formula 2, sedangkan entalpi dari campuran fisik, formula 1, dan formula 2 terjadi penurunan

menjadi 59,087; 43,405; 48,057. Hal ini menunjukkan bahwa terjadinya penurun entalpi yang cukup signifikan disebabkan karena semakin kecil ukuran partikel maka energi peleburan akan semakin kecil.



Gambar 2. Termogram DSC gabungan (a) telmisartan (b) PVP K-30 (c) HPMC (d) campuran fisik (e) formula 1 (f) formula 2.

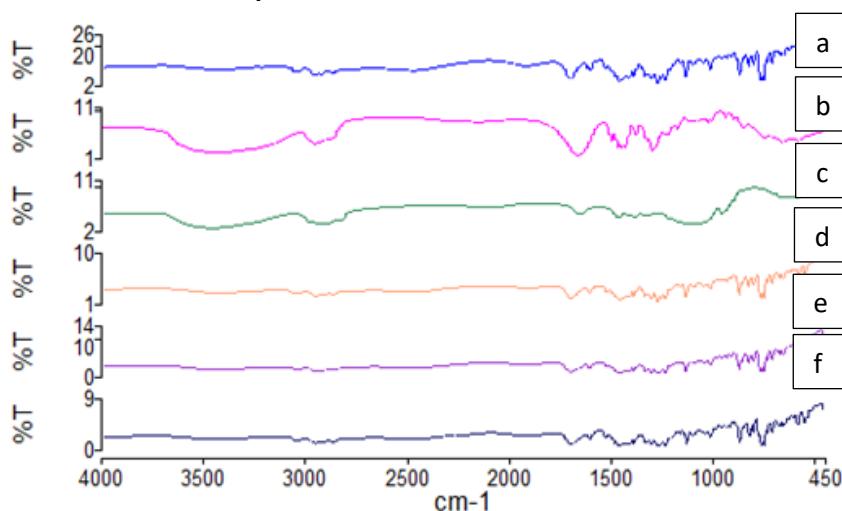
Analisis Fourier Transform Infrared (FT-IR)

Analisis spektroskopi inframerah dilakukan untuk mengidentifikasi gugus fungsi pada suatu senyawa. Setiap pita serapan pada bilangan gelombang tertentu menggambarkan adanya suatu gugus fungsi spesifik. Hasil analisa berupa signal kromatogram hubungan persentase transmitan terhadap panjang gelombang. Hasil karakterisasi pada spektrum inframerah serbuk telmisartan, terlihat adanya gugus fungsi O-H pada bilangan gelombang 3401,15 cm⁻¹, gugus fungsi C-H pada bilangan gelombang 2957,89 cm⁻¹, gugus fungsi C=O Pada bilangan gelombang 1383,16 cm⁻¹, pada bilangan gelombang 1696,84 cm⁻¹ menunjukkan adanya ikatan C=N. Spektrum PVP K-30, menunjukkan adanya gugus fungsi C-H pada bilangan gelombang 2955,80 cm⁻¹, gugus fungsi C=O

pada bilangan gelombang 1374,07 cm⁻¹, puncak lain pada bilangan gelombang 1659,21 cm⁻¹ menunjukkan adanya ikatan C-N. Spektrum HPMC, menunjukkan adanya gugus fungsi O-H pada bilangan gelombang 3468,44 cm⁻¹, gugus fungsi C-H pada bilangan gelombang 2936,45 cm⁻¹. Karakteristik spektrum inframerah pada campuran fisik menunjukkan adanya gugus O-H pada bilangan gelombang 3434,52 cm⁻¹, gugus fungsi C-H pada bilangan gelombang 2956,58 cm⁻¹, gugus fungsi C=O pada bilangan gelombang 1382,38 cm⁻¹, dan gugus fungsi C-N pada bilangan gelombang 1695,93 cm⁻¹. Hasil karakteristik spektrum inframerah pada Nanopartikel formula 1 menunjukkan adanya gugus fungsi fungsi O-H pada bilangan gelombang 3433,95 cm⁻¹, gugus fungsi C-H pada bilangan gelombang 2956,73 cm⁻¹, gugus fungsi C=O pada bilangan gelombang 1382,49 cm⁻¹, dan gugus fungsi C-N pada bilangan gelombang

1696,46 cm^{-1} . Hasil spektrum inframerah Nanopartikel formula 2 menunjukkan adanya gugus fungsi O-H pada bilangan gelombang 3412,79 cm^{-1} , gugus fungsi C-H pada bilangan gelombang 2956,35 cm^{-1} , gugus fungsi C=O pada bilangan gelombang 1382,13 cm^{-1} , dan gugus fungsi C-N pada bilangan gelombang 1695,48 cm^{-1} . Hasil spektroskopi Fourier Transformation Infra Red (FT-IR) ini dapat diambil kesimpulan bahwa pada formula nanopartikel dan

campuran fisik memiliki karakteristik puncak spektrum inframerah yang hampir sama dengan spektrum inframerah yang terdapat pada telmisartan, dan dapat diambil kesimpulan bahwa tidak terjadi pergeseran bilangan gelombang karena tidak terjadi interaksi kimia yang signifikan antara telmisartan, hpmc, dan pvp k-30 setelah terbentuknya nanopartikel, dan adanya kemiripan gugus fungsi.



Gambar 3. Spektrum FT-IR gabungan (a) telmisartan (b) PVP K-30 (c) HPMC (d) campuran fisik (e) formula 1 (f) formula 2

Penetapan kadar

Penetapan kadar telmisartan nanopartikel dilakukan menggunakan spektrofotometri. Cara yang pertama dilakukan adalah penentuan panjang gelombang serapan maksimum telmisartan. Pada penentuan panjang gelombang serapan maksimum telmisartan menggunakan pelarut metanol dengan konentrasi 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ diperoleh panjang gelombang 295,80 nm dan absorban 0,359. Kurva kalibrasi telmisartan dalam metanol dibuat dengan konentrasi 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$, dan 14 $\mu\text{g}/\text{mL}$ didapat hasil persamaan regresi $y = 0,04578x - 0,006277$ dengan nilai regresi (r) = 0,999 nilai r memenuhi syarat kriteria koefisien korelasi $0,99 \leq r \leq 1$, dengan data

ini dapat ditentukan penetapan kadar. Hasil penetapan kadar telmisartan murni yang diperoleh yaitu 100,918 %, hasil penetapan kadar dalam campuran fisik yaitu 100,19 %, hasil penetapan kadar formula 1 adalah 100,372 %, dan hasil dari nanopartikel formula 2 adalah 100,827 %. Semua hasil dari perolehan kembali yang didapat sesuai dengan persyaratan yang tertera pada Farmakope Indonesia Edisi VI tahun 2020 dimana kadar telmisartan tidak kurang dari 98,0 % dan tidak lebih dari 101,0%.

Disolusi

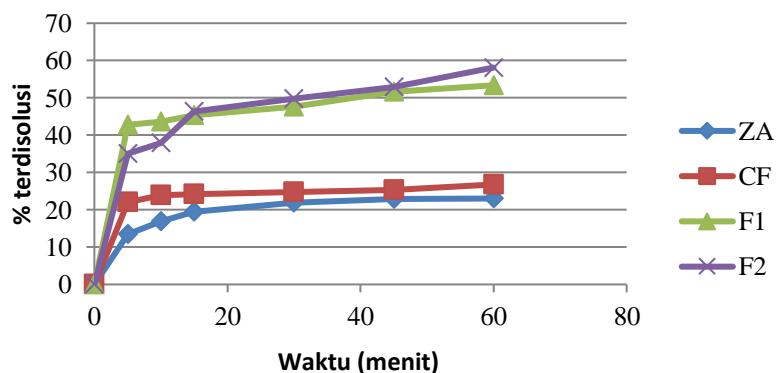
Pada penentuan profil disolusi telmisartan, campuran fisik, formula 1, dan formula 2 digunakan alat *dissolution tester* dengan menggunakan dapar fosfat pH 7,5.

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum telmisartan dalam medium ini menggunakan larutan dengan konsentrasi 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dan panjang gelombang serapan maksimum yang didapat adalah 297,00 nm dengan absorban 0,490 nm. Dilanjutkan dengan pembuatan kurva kalibrasi diperoleh dari konsentrasi 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 120 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 140 $\mu\text{g}/\text{mL}$, didapat hasil persamaan regresi yaitu $y = 0,00505x - 0,01223$ dengan nilai $r = 0,9998$.

Pada penentuan profil disolusi dari nanopartikel, campuran fisik, dan telmisartan terjadi peningkatan laju disolusi dari telmisartan murni. Peningkatan laju

disolusi tersebut dikarenakan pengaruh dari penambahan polimer HPMC dan PVP K-30. Persentase disolusi telmisartan pada menit ke-60 adalah 23,0202 % sedangkan persen terdisolusi campuran fisik dan kedua formula nanopartikel pada menit ke 60 adalah sebagai berikut CF: 26,7832%, F1: 53,3804%, F2: 58,1165%. Dari hasil disolusi menunjukkan telmisartan murni memiliki disolusi yang paling lambat bila dibandingkan dengan campuran fisik dan nanopartikel, hal ini dapat menunjukkan bahwa pembentukan nanopartikel telmisartan dapat meningkatkan laju disolusi telmisartan.

KURVA DISOLUSI



Gambar 4. Kurva disolusi telmisartan, campuran fisik, formula 1, formula 2

Dari data analisis kinetika disolusi diketahui bahwa nanopartikel telmisartan telah dilakukan berdasarkan model kinetika orde nol, orde satu, *Higuchi*, dan *Korsmeyer-Peppas*. Dari keempat model kinetika tersebut, koefisien korelasi untuk telmisartan mengikuti model kinetika *higuchi*, campuran fisik mengikuti model kinetika *higuchi*, formula 1 mengikuti model kinetika orde 0, formula 2 mengikuti model kinetika *higuchi*.

Efisiensi disolusi

Parameter lain yang digunakan untuk evaluasi disolusi adalah efisiensi disolusi

(ED). Nilai efisiensi disolusi merupakan nilai AUC (*Area Under Curve*) dari jumlah obat terdisolusi persatuan waktu. perhitungan rata-rata efisiensi disolusi diperoleh dari luas daerah dibawah kurva menunjukkan nilai efisiensi disolusi untuk telmisartan, campuran fisik, formula 1, dan formula 2, berturut-turut adalah $19,7341\% \pm 0,53106$, $23,7039\% \pm 0,902011$, $46,2488\% \pm 4,247582$, $46,7313\% \pm 0,900319$. Data ini menunjukkan bahwa nanopartikel formula 2 mempunyai efisiensi paling besar.

Analisa statistik



Analisis statistik dari efisiensi disolusi telmisartan dilakukan dengan uji menggunakan SPSS 20. Dapat dilihat dari tabel normalitas menggunakan uji *Shapiro-wilk* didapatkan hasil terdistribusi normal dengan nilai ($Sig.> 0,05$) dan dari tabel homogenitas didapatkan hasil tidak homogen ($Sig.0,033 < 0,05$) sehingga dilanjutkan dengan uji non parametrik yaitu uji *Kruskal Wallis* didapatkan nilai ($Sig 0,024 < 0,05$) yang berarti H_0 ditolak. Hal ini menunjukkan bahwa rata-rata efisiensi disolusi dari telmisartan, campuran fisik, formula 1, dan formula 2 adalah berbeda nyata dilanjutkan dengan uji lanjut *Mann-Whitney*.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa:

1. Karakterisasi nanopartikel dapat memperbaiki sifat-sifat fisikokimia dari telmisartan.
2. Pembentukan nanopartikel telmisartan dapat meningkatkan dapat meningkatkan laju disolusi telmisartan.

ACKNOWLEDGEMENT

Terima kasih kepada Kemdikbudristek Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset dan Teknologi, Direktorat Riset, Teknologi dan Pengabdian kepada Masyarakat yang telah memberikan dana penelitian melalui skema Penelitian Dosen Pemula sesuai kontrak No 186/E5/PG.02.00.PL/2023 dan 046/LL10/PG.AK/2023 pendanaan tahun 2023.

DAFTAR PUSTAKA

- Ben, ES. (1994). *Nanopartikel Polialkilsianoakrilat sebagai sistem pembawa untuk sasaran Drug*. Universiti Sains Malaysia
- Buzea, C., Blandino, I.I.P., dan Robbie, K., (2007), Nanomaterial and nanoparticles: sources and toxicity, *Biointerphases*, 2: MR170– MR172.
- Felton, L. A. (2013). *Remington's essentials of pharmaceutics*. (22nd ed). USA : Pharmaceutical Press.
- Gao, L., Zhang, D., Chen, M., Zheng, T., & Wang, S. (2007). Preparation and Characterization of an Oridonin Nanosuspension for Solubility and Dissolution Velocity Enhancement. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 33(12), 1332–1339.
- Ginting, A., Indraryati, S., Setiawan, J. (2005). Penentuan Parameter Uji dan Ketidakpastian Pengukuran Kapasitas Panas pada Diferential Scanning Calorimeter. *J. Tek. Bhn. Nukl*, 1(1), 1-57.
- Gulsun, T., Gursoy, R. N., & Oner, L. (2011). Design and Characterization of Nanocrystal Formulations Containing Ezetimibe. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 59(1), 41–45.
- Herlina H. (2008). *Upaya Peningkatan Kelarutan Hidrokloritiazida dengan Penambahan surfaktan Tween*. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.(2020). Farmakope Indonesia (EdisiVI). Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Liu, P., Rong, X., Laru, J., Veen, B, V., Kiesvaara, J., Hirvonen, J., Laaksonen, T., & Peltonen, L. (2011). Nanosuspension of poorly soluble drugs: preparation and development by wet milling. *International Journal of Pharmaceutics*,(411), 215-222.
- Makmur, I., Henni, R., Wahyuni, E. P. (2020). Karakterisasi Kompleks Inklusi Telmisartan – B-Siklodestrin dengan Metode Penggilingan Bersama. *Jurnal Farmasi Higea*, 12(2)



- Martin, A., Swarbrick, J., & Cammaratta, A. (1990). *Farmasi fisik* (Edisi III). Penerjemah: Yoshita. Jakarta: Universitas Indonesia (UI Press).
- Mohanraj, VJ., and Y Chen. (2006). Nanoparticle-A Review. Nigeria.In: Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 5(1):561-573.
- Morakul, B., Suksiriworapong, J., Leanpolchareanchai, J., & Junyaprasert, V. B. (2013). Precipitation-lyophilization-homogenization (PLH) for preparation of clarithromycin nanocrystals: Influencing factors on physicochemical properties and stability. *International Journal of pharmaceutics*, 457(1), 187-196
- Moschwitz Jan. (2010). Nanotechnology : Particle Size Reduction Technologies in the Pharmaceutical Development Process. Berlin :*Early Pharmaceutical Development*
- Muller, Jacobs C, & Kayser O. (2001). *Nanosuspensions as particulate drug formulations in therapy Rationale for development and what we can expect for the future*. Advanced Drug Delivery Reviews 47.
- Mundhe, A. V. (2013). Cocrystallization: an Alternative Approach for Solid Modification. *Journal Of Drug Delivery and Therapeutics*, 3(4), 166-172.
- Quan, P., Xia, D., Piao, H., Piao, H., Shi, K., Jia, Y., & Cui, F. (2011). Nitrendipine Nanocrystals: Its Preparation, Characterization, and In Vitro-In Vivo Evaluation. *AAPS PharmSciTech*, 12(4), 1136–1143.
- Rawle, A. (2010). *Basic Principles of Particle Size Analysis-Technical Paper of Malvern Instruments*. Worcesstershire: United Kingdom. 1012-1017.
- Rowe, R. C., Sheskey, P.J., & Quinn, M. E. (2009).*Handbook of pharmaceutical excipients* (6th ed). London: Pharmaceutical Press
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. (2012). Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharmaceutics*, 2012(100 mL), 1–10.
- Singh, A., Jha, K. K., Mittal, A., & Kumar. (2013) A Review on: Telmisartan. *Journal of Scientific & Innovative Research*, 02, 160-175.
- Sun, W., Tian, W., Zhang, Y., He, J., Mao, S., & Fang, L. (2012). Effect of novel stabilizers—cationic polymers on the particle size and physical stability of poorly soluble drug nanocrystals. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 8(4), 460–467.
- 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.
- Verma, S., Huey, B. D., & Burgess, D. J. (2009). Scanning Probe Microscopy Method for Nanosuspension Stabilizer Selection. *Langmuir*, 25(21), 12481–12487.