

**STUDI INTERAKSI FISIKA ALBENDAZOLE-ASAM
KARBOKSILAT DAN EFEKNYA TERHADAP KELARUTAN**

TESIS

**Karya tulis sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Magister dari
Institut Teknologi Bandung**

Oleh :

**SOFIA FATMAWATI
NIM : 20713015**

(Program Studi Magister Farmasi)



INSTITUT TEKNOLOGI BANDUNG

2015

**STUDI INTERAKSI FISIKA ALBENDAZOLE-ASAM
KARBOKSILAT DAN EFEKNYA TERHADAP KELARUTAN**

Oleh

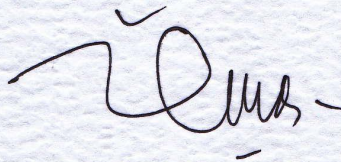
**Sofia Fatmawati
NIM : 20713015
(Program Studi Magister Farmasi)**

Institut Teknologi Bandung

Menyetujui,
Tim Pembimbing

Juni 2015

Pembimbing Utama



(Dr. Ilma Nugrahani)

PEDOMAN PENGGUNAAN TESIS

Tesis S2 yang tidak dipublikasikan terdaftar dan tersedia di Perpustakaan Institut Teknologi Bandung, dan terbuka untuk umum dengan ketentuan bahwa hak cipta ada pada pengarang dengan mengikuti aturan HaKI yang berlaku di Institut Teknologi Bandung. Referensi kepustakaan diperkenankan dicatat, tetapi pengutipan atau peringkasan hanya dapat dilakukan seizin pengarang dan harus disertai dengan kebiasaan ilmiah untuk menyebutkan sumbernya.

Memperbanyak atau menerbitkan sebagian atau seluruh tesis haruslah seizin Direktur Program Pascasarjana, Institut Teknologi Bandung.

ABSTRAK

STUDI INTERAKSI FISIKA ALBENDAZOLE-ASAM KARBOKSILAT DAN EFEKNYA TERHADAP KELARUTAN

Oleh

Sofia Fatmawati

NIM : 20713015

(Program Studi Magister Farmasi)

Latar Belakang dan Tujuan: Albendazole merupakan antihelmintik golongan benzimidazol yang mempunyai kelarutan sangat rendah dan permeabilitas tinggi sehingga termasuk dalam BCS kelas 2. Interaksi fisika atau kimia antara bahan padat dapat terjadi antara bahan aktif dan bahan aktif atau bahan aktif dan eksipien yang dapat mempengaruhi sifat fisikokimia bahan obat. Interaksi albendazol dengan asam karboksilat untuk meningkatkan kelarutan belum pernah dilaporkan sebelumnya. Penelitian ini bertujuan untuk meneliti jenis interaksi dari albendazol (ABZ) dengan asam benzoat (BA), asam tartrat (TA), asam nikotinat (NA), asam malonat (MNA), asam sorbat (SA), asam maleat (MA), dan asam sitrat monohidrat (CA). Selanjutnya dilakukan pengamatan terhadap pengaruh pembentukan interaksi terhadap kelarutan. **Metode :** Pada penelitian ini dilakukan pembuatan diagram fase menggunakan data suhu lebur campuran fisik ABZ-asam karboksilat dalam perbandingan = 0:10; 1:9; 2:8; ...; 10:0 yang ditetapkan dengan Elektrotermal 9100 dan skrining awal dengan uji DSC terhadap campuran fisik ABZ-asam karboksilat (1:1). Skrining lebih lanjut dilakukan dengan penggerusan menggunakan *ball mill* pada ABZ-asam karboksilat terpilih (1:1). Interaksi ABZ-asam karboksilat terpilih disintesis menggunakan metode *solvent evaporation* dengan pelarut metanol. Karakterisasi interaksi fisika dilakukan dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), difraksi sinar X serbuk (PXRD) serta spektroskopi inframerah *fourier transform* (FTIR). Pada tahap berikutnya dilakukan analisis kelarutan bahan aktif dalam bentuk campurannya menggunakan spektrofotometer UV. **Hasil :** Data diagram fasa dan DSC yang diperoleh menunjukkan bahwa ABZ tidak memberikan interaksi dengan BA, tetapi ABZ memiliki interaksi eutektikum dengan NA dan TA pada suhu eutektikum 178,9 dan 160 °C. Pola difraktogram berbeda ditunjukkan pada hasil *ball milling* ABZ dengan CA dan MA. Rekristalisasi dari ABZ dengan CA dan MA menyebabkan perubahan polimorfisme ABZ dari bentuk I ke II, dengan puncak khas difraktogram pada sudut $2\theta : 25,54^\circ$ dan titik leleh pada 175 °C. Campuran ABZ dengan CA dan MA menunjukkan peningkatan kelarutan, dua sampai lima kali lebih tinggi di dalam air, dan empat sampai delapan kali lebih tinggi di dalam HCl 0,1 M dibandingkan albendazol tunggal maupun campuran fisiknya. **Kesimpulan:** Albendazol tidak berinteraksi dengan asam benzoat, asam malonat, dan asam sorbat tetapi berinteraksi eutektikum dengan asam nikotinat dan asam tartrat dengan suhu eutektikum pada 178,9 dan 160 °C. Albendazol tidak berinteraksi

dengan asam sitrat dan asam maleat setelah proses *ball milling*, tetapi menunjukkan perubahan polimorfisme setelah rekristalisasi dari metanol. Campuran albendazol dengan asam sitrat dan asam maleat menunjukkan peningkatan kelarutan, dua sampai lima kali lebih tinggi di dalam air dan empat sampai delapan kali lebih tinggi di dalam HCl 0,1 M dibandingkan albendazol tunggal.

Kata kunci : interaksi fisika, eutektikum, albendazol, asam karboksilat, polimorfisme, kelarutan

ABSTRACT

STUDY OF PHYSICAL INTERACTION ALBENDAZOLE-CARBOXYLIC ACID AND THEIR EFFECT ON SOLUBILITY

by

Sofia Fatmawati

NIM : 20713015

(Master Program of Pharmacy)

Background : Albendazole is a benzimidazole anthelmintics that has a very low solubility, high permeability, and classified as a BCS class II substance. Physical and chemical interaction can occur between active pharmaceutical ingredient (API) with API or with excipients. The interaction affects the physicochemical properties of drugs. Interaction of albendazole with carboxylic acid formation to enhance its solubility has not been reported previously. This study aimed to observe the interaction of albendazole (ABZ) with benzoic acid (BA), tartaric acid (TA), nicotinic acid (NA), malonic acid (MNA), sorbic acid (SA), citric acid monohydrate (CA), and maleic acid (MA); next to study their effect on solubility improvement. **Methods:** Firstly, this study was conducted by arrange the phase diagram of melt temperature of the mixtures from the two components, in the ratios = 0:10; 1: 9; 2: 8; ...; 10:0, which were measured by Electrothermal 9100. Preliminary screening was conducted by DSC to physical mixture in ratio 1:1. Next, selected carboxylic acids and albendazole (1:1) were ground using ball mill for further screening. Albendazole with selected carboxylic acid (1:1) interaction was tried to isolate by solvent evaporation method using methanol. Next, the interactions were characterized by Differential Scanning Calorimetry (DSC), Powder X-ray Diffraction (PXRD) and Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR). Afterwards, solubility analysis of physical interaction was measured and analyzed using UV spectrophotometer. **Results:** Phase diagram and DSC data showed that ABZ did not interact with BA, but had eutectic interaction with NA and TA with the eutectic temperature 178,9 and 160 °C, thoroughly. Different diffractogram patterns showed from the ball milled result of ABZ mixed with CA or MA. Recrystallization form ABZ with CA or MA in methanol caused polymorph change of ABZ form I to II, with the typical peaks showed at 2θ : 24,66 and 25,54°, and the melting point at 175 °C. Furthermore, the result showed that solubility of ABZ with CA and MA increased in water and HCL 0,1 M. **Conclusion:** Albendazole do not interact with benzoic acid, malonic acid, and sorbic acid, but indicates to form an eutectic interaction with nicotinic acid and tartaric acid with eutectic temperatures were 178,9 and 160 °C, thoroughly. Albendazole does not interact with citric acid and maleic acid after ball milling, but shows polymorphism change after recrystallization from methanol.

Albendazole with citric acid and maleic acid have higher solubility as two to five fold in water, and four to eight fold in HCL 0,1 M, thoroughly, than albendazole itself.

Keyword : physical interaction, eutectic, albendazole, carboxylic acid, polymorphism, solubility

KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kepada Allah SWT karena-Nya lah buku penelitian tesis S2 ini dapat diselesaikan juga. Buku ini merupakan hasil dari penelitian yang telah dikerjakan selama kurang lebih satu semester. Buku ini disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi tingkat magister di Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung.

Ucapan terima kasih dan penghargaan penulis haturkan kepada:

1. Dr. Ilma Nugrahani, MSi, Apt., sebagai pembimbing, atas waktu dan curahan pikiran, serta sangat aktif dalam memberikan bimbingan, dukungan, saran, dan kritik yang membangun selama pengerjaan penelitian ini.
2. Seluruh staf dosen Sekolah Farmasi ITB yang telah memberikan bimbingan, pendidikan, dan pengajaran secara tulus dan sabar.
3. Seluruh karyawan Sekolah Farmasi ITB yang membantu kelancaran proses pendidikan.
4. Orang tua dan adik-adik penulis serta Mas Adit yang terus memberikan semangat dan motivasi untuk kegiatan penelitian ini.
5. Bu Melia dan Teh Nani, analis DSC Teknik Kimia ITB; Bapak Yopi, analis PXRD Teknik Pertambangan ITB.
6. Bu Dwi Utami, Mas Hendra, Silvi, Lukman, Rima, Mbak Romsiah, teman-teman farmakokimia 2013 yang senantiasa membantu dalam berdiskusi dan mendorong penulis dalam mengerjakan penelitian ini

Segala bentuk pertanyaan, kritik dan saran sangat dibutuhkan demi menyempurnakan kekurangan yang ada. Semoga buku ini dapat dijadikan referensi dalam memperkaya ilmu pengetahuan yang bermanfaat bagi kita semua.

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xv
Bab I Pendahuluan	1
Bab II Tinjauan Pustaka	4
II.1 Interaksi Fisika Dua Komponen Biner	4
II.2 Polimorfisme	6
II.3 Albendazol	6
II.4 Asam Karboksilat	7
II.5 Proses Dasar Interaksi	10
II.6 Kelarutan	10
II.7 Spektroskopi infra merah	11
II.8 Uji Termal - <i>Differential Scanning Calorimetry</i>	12
II.9 Powder X-Ray Diffraction	13
Bab III Metode Penelitian	15
Bab IV Percobaan	16
IV.1 Alat dan Bahan	16
IV.2 Prosedur Percobaan	16
Bab V Hasil Percobaan dan Pembahasan	20
V.1 Pembuatan Diagram Fasa dan Skrining Awal Interaksi Albendazol dan Asam Karboksilat	20
V.2 Skrining Interaksi Fisika Albendazol-Asam Karboksilat Menggunakan Ball Milling	24

V.3 Interaksi Albendazol-Asam Karboksilat dengan Metode Ball Milling dan Solvent Evaporation	26
V.4 Uji Kelarutan Hasil Interaksi Albendazol dengan Asam Sitrat dan Asam Maleat.....	32
Bab VI Kesimpulan dan Saran	37
DAFTAR PUSTAKA	38
LAMPIRAN	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A.1 Data Titik Lebur Campuran Fisik ABZ-BA.....	43
A.2 Data Titik Lebur Campuran Fisik ABZ-NA.....	43
A.3 Data Titik Lebur Campuran Fisik ABZ-TA	44
A.4 Data Titik Lebur Campuran Fisik ABZ-MNA	44
A.5 Data Titik Lebur Campuran Fisik ABZ-SA	45
A.6 Data Titik Lebur Campuran Fisik ABZ-CA.....	45
A.7 Data Titik Lebur Campuran Fisik ABZ-MA.....	46
B.1 Pembuatan Kurva Kalibrasi Albendazol	46
C.1 Kadar Albendazol dalam Sampel ABZ-CA.....	47
C.2 Kadar Albendazol dalam Sampel ABZ-MA.....	47
D.1 Hasil Uji Kelarutan ABZ-CA dalam pelarut air	48
D.2 Hasil Uji Kelarutan ABZ-CA dalam pelarut HCl 0,1 M.....	49
D.3 Hasil Uji Kelarutan ABZ-MA dalam pelarut air	50
D.4 Hasil Uji Kelarutan ABZ-MA dalam pelarut HCl 0,1 M.....	51
E.1 t-Test: Paired Two Sample for Means Kelarutan ABZ-CA dalam air	52
E.2 t-Test: Paired Two Sample for Means Kelarutan ABZ-CA dalam HCl 0,1M.....	53
E.3 t-Test: Paired Two Sample for Means Kelarutan ABZ-MA dalam air	54
E.4 t-Test: Paired Two Sample for Means Kelarutan ABZ-MA dalam HCl 0,1M.....	55

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
II.1	Istilah Kelarutan	11
V.1	Bilangan Gelombang Gugus Fungsi Ikatan Hidrogen Albendazol dan Asam Sitrat Monohidrat untuk Optimasi Metode Ball Milling	24
V.2	Puncak-Puncak Utama Pola Difraksi Sinar X pada ABZ-CA	28
V.3	Bilangan Gelombang Gugus Fungsi Ikatan Hidrogen Albendazol dan Asam Sitrat Monohidrat	29
V.4	Puncak-Puncak Utama Pola Difraksi Sinar X pada ABZ-MA	30
V.5	Bilangan Gelombang Gugus Fungsi Ikatan Hidrogen ABZ-MA	32
V.6	Parameter Fisika untuk Albendazol dan Asam Karboksilat	35

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
II.1 Diagram fase campuran eutektikum	4
II.2 Diagram fase campuran peritektik.....	5
II.3 Diagram fase senyawa molekular atau kokristal	6
II.4 Struktur molekul albendazol	7
II.5 Struktur molekul asam benzoat	7
II.6 Struktur molekul asam nikotinat	8
II.7 Struktur molekul asam sorbat.....	8
II.8 Struktur molekul asam malonat.....	8
II.9 Struktur molekul asam maleat	9
II.10 Struktur molekul asam tartrat	9
II.11 Struktur molekul asam sitrat	9
II.12 Difraksi sinar X	13
II.13 Pola difraktogram sinar X serbuk.....	14
V.1 Diagram fasa (kiri) dan DSC (kanan) albendazol-asam benzoat	20
V.2 Diagram fasa (kiri) dan DSC (kanan) albendazol-asam nikotinat	21
V.3 Diagram fasa (kiri) dan DSC (kanan) albendazol-asam tartrat	21
V.4 Diagram fasa (kiri) dan DSC (kanan) albendazol-asam malonat.....	22
V.5 Diagram fasa (kiri) dan DSC (kanan) albendazol-asam sorbat	22
V.6 Diagram fasa (kiri) dan DSC (kanan) albendazol-asam sitrat monohidrat	23
V.7 Diagram fasa (kiri) dan DSC (kanan) albendazol-asam maleat	23
V.8 Difraktogram sinar X (a) campuran fisik ABZ-MNA (b) <i>ball</i> <i>milling</i> ABZ-MNA	24
V.9 Difraktogram sinar X (a) campuran fisik ABZ-SA (b) <i>ball</i> <i>milling</i> ABZ-SA	25
V.10 Difraktogram Sinar X (a) Campuran Fisik ABZ-CA (b) <i>Ball</i> <i>Milling</i> ABZ-CA.....	25

V.11	Difraktogram sinar X (a) campuran fisik ABZ-MA (b) <i>ball milling</i> ABZ-MA	25
V.12	Difraktogram sinar X (a) albendazol (b) asam sitrat monohidrat (c) asam sitrat anhidrat (d) campuran fisik ABZ-CA (e) BM ABZ-CA (f) SE ABZ-CA	27
V.13	Termogram (a) albendazol (b) asam sitrat monohidrat (c) campuran fisik ABZ-CA (d) BM ABZ-CA (e) SE ABZ-CA	28
V.14	Spektrum IR albendazol (hitam), asam sitrat monohidrat (biru), campuran fisik ABZ-CA (hijau), ABZ-CA <i>ball milling</i> (biru muda), ABZ-CA <i>solvent evaporation</i> (merah).....	29
V.15	Difraktogram sinar X (a) albendazol (b) asam maleat (c) campuran fisik ABZ-MA (d) BM ABZ-MA (e) SE ABZ-MA.....	30
V.16	Termogram (a) albendazol (b) asam maleat (c) campuran fisik ABZ-MA (d) BM ABZ-MA (e) SE ABZ-MA.....	31
V.17	Spektrum IR albendazol (hitam), asam maleat (biru). campuran fisik ABZ-MA (hijau), ABZ-MA <i>ball milling</i> (biru muda) dan ABZ-MA <i>solvent evaporation</i> (merah)	32
V.18	Kurva panjang gelombang absorbansi maksimum albendazol	33
V.19	Kurva kalibrasi albendazol.....	33
V.20	Diagram kelarutan albendazol-asam sitrat dalam air.....	34
V.21	Diagram kelarutan albendazol-asam sitrat dalam HCl 0,1 M	34
V.22	Diagram kelarutan albendazol-asam maleat dalam air	34
V.23	Diagram kelarutan albendazol-asam maleat dalam HCl 0,1 M.....	35

DAFTAR SINGKATAN DAN GAMBAR

SINGKATAN	Nama
ABZ	Albendazol
BA	Asam Benzoat
NA	Asam Nikotinat
TA	Asam Tartrat
MNA	Asam Malonat
SA	Asam Sorbat
CA	Asam Sitrat Monohidrat
MA	Asam Maleat
PXRD	<i>Powder X-Ray Diffraction</i>
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
FTIR	<i>Fourier Transform Infra Red</i>
BM	<i>Ball Milling</i>
SE	<i>Solvent Evaporation</i>

Bab I PENDAHULUAN

Albendazole merupakan antihelmintik golongan benzimidazol yang mempunyai kelarutan sangat rendah (0,01 mg/ml dalam air suhu 25 °C) dan permeabilitas tinggi sehingga termasuk dalam Biopharmaceutical Classification System (BCS) kelas 2 (Jung, 1998). Hambatan saat disolusi dari albendazol berakibat pada fase absorpsinya, sehingga sangat sulit untuk diserap pada saluran gastrointestinal. Studi *in vivo* menunjukkan bahwa absorpsi oral senyawa benzimidazol bergantung pada disolusinya dalam pH rendah dan berkaitan dengan kecepatan pengosongan lambung serta waktu transit (Lanuse, 1993). Oleh karena itu berbagai teknik solubilisasi telah dikembangkan, seperti dispersi padat (Vidal, 2014; Tripathy, 2013), inklusi kompleks dengan siklodekstrin (Moriwaki, 2008), pembuatan pelet (Ibrahim, 2013), dan suspensi nano (Koradia, 2012).

Interaksi antara bahan padat baik dalam bentuk fisika maupun kimia dapat terjadi antara bahan aktif dan bahan aktif atau bahan aktif dan eksipien. Proses dari interaksi tersebut dapat menghasilkan cemaran baru, perbedaan proses manufaktur, dan perubahan sifat fisikokimia bahan obat (Davis, dkk., 2004). Interaksi fisika dapat digolongkan menjadi sistem interaksi fisika eutektikum, peritektikum, dan senyawa molekular; berdasarkan bentuk diagram fase campuran dari sistem dua komponen. Campuran eutektikum didefinisikan sebagai campuran dari dua atau lebih komponen yang biasanya tidak berinteraksi untuk membentuk senyawa kimia baru, tapi yang pada rasio tertentu, menghambat proses kristalisasi dari satu sama lain sehingga menghasilkan sistem yang memiliki titik leleh lebih rendah daripada salah satu dari komponen (Stott, dkk., 1998). Sistem peritektikum menunjukkan titik lebur yang inkongruen terhadap padatan lain hasil rekristalisasi (Wouters, 2011). Kokristal adalah suatu padatan yang terdiri dari beberapa komponen pada stoikiometri tertentu yang berikatan dan tersusun secara teratur dalam satu kisi melalui ikatan non-kovalen (Schultheiss, 2009). Polimorfisme merupakan kecenderungan senyawa untuk mengkristal ke dalam berbagai fase kristal. Bentuk padat dari senyawa yang sama tetapi memiliki susunan kristal yang berbeda disebut polimorf atau modifikasi kristal (Lee, 2014).

Perbedaan pada susunan kristal terutama pada energi dan entropinya seringkali menghasilkan perubahan signifikan pada sifat-sifat fisika seperti bobot jenis, kekerasan, tabletabilitas, indeks refraktif, titik lebur, entalpi fusi, tekanan uap, kelarutan, dan disolusi (Grant, 1999). Susunan kristal terbentuk dari interaksi intermolekular seperti ikatan van der Waals, interaksi tumpang tindih orbital pi, dan ikatan hidrogen (Aakeröy dkk., 2007; Saha dkk., 2005). Desiraju (1995) mendefinisikan supramolekular sinton sebagai unit struktural dalam supramolekul yang dapat membentuk dan/atau terlibat dalam interaksi intermolekular (Blagden dkk., 2007). Sinton supramolekular yang umum digunakan adalah ($\text{HOC}=\text{O} \cdots \text{HOC}=\text{O}$), ($\text{C}=\text{O} \cdots \text{H}-\text{N}$), $\text{C}-\text{F} \cdots \text{H}$ atau $\text{C}-\text{F}$, ($\text{C}(\text{N})-\text{NH} \cdots \text{HOOC}$), ($\text{O}-\text{H} \cdots \text{N}$), $\text{N}-\text{H} \cdots \text{N}$, $\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}$, dan sebagainya (Basavoju dkk., 2008).

Albendazol memiliki beberapa sinton seperti gugus $-\text{NH}$ dan $-\text{O}$ yang bersifat negatif, sehingga diduga dapat membentuk interaksi fisika dengan senyawa yang memiliki sinton dengan sifat yang lebih positif seperti senyawa asam karboksilat. Asam karboksilat telah banyak digunakan dalam penelitian interaksi fisika di bidang farmasi. Asam karboksilat berikatan fisika dengan senyawa lain melalui ikatan hidrogen $\text{C}=\text{O} \cdots \text{H}-\text{O}$ (Basavoju dkk., 2008). Asam karboksilat seperti asam sorbat, asam sitrat, asam maleat, asam tartarat sering digunakan sebagai eksipien dalam sediaan farmasi. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa interaksi fisika dapat terbentuk antara mebendazol dengan asam maleat, asam oksalat, asam glutarat, dan asam malonat (Chen dkk., 2012), flubendazol dan fenbendazol dengan asam maleat, asam glutarat, asam suksinat, dan asam adipat (Santos dkk., 2015; Remon dkk., 2013).

Proses skrining pembentukan interaksi fisika dapat dilakukan dengan cara penggilingan kering, penggilingan basah, penguapan pelarut, *slurry*, dan reaksi kristalisasi. Pembuatan diagram fase merupakan karakterisasi dini untuk mempelajari jenis interaksi antara dua senyawa (Wouters dan Quere, 2011). Proses skrining interaksi fisika dengan metode *grinding* dan *co-grinding* mempunyai keuntungan karena tidak menggunakan pelarut yang toksik (Nanjwade dkk., 2011).

Berdasarkan informasi yang telah diperoleh, penelitian berikut ini bertujuan untuk menganalisis interaksi fisika albendazol (ABZ) dengan beberapa asam karboksilat yaitu asam benzoat (BA), asam maleat (MA), asam malonat (MNA), asam nikotinat (NA), asam sorbat (SA), asam sitrat monohidrat (CA), dan asam tartarat (TA) serta pengaruh hasil interaksi terhadap kelarutan albendazol.

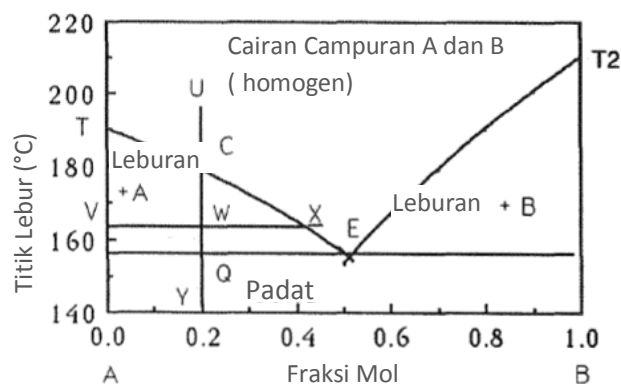
Bab II TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Interaksi Fisika Dua Komponen Biner

Berdasarkan perilaku termalnya, sejauh ini Cartensen (2001) menggolongkan interaksi sistem dua komponen ke dalam : campuran eutektikum, kristal campuran, dan senyawa molekular.

II.1.1 Campuran Eutektikum

Jika dua zat padat dileburkan bersama, fase leburannya bercampur sempurna sedangkan jika didinginkan akan kembali membentuk dua jenis kristal zat asalnya, disebut sebagai sistem campuran eutektikum. Campuran eutektikum ditandai dengan penurunan suhu campuran yang berbeda jauh di bawah suhu lebur masing-masing senyawa murninya. Campuran eutektikum digambarkan melalui diagram fase seperti tampak pada Gambar II.1. Pada gambar tersebut titik E merupakan suhu lebur terendah atau suhu eutektikum. Campuran eutektikum bukan senyawa murni ataupun senyawa baru, melainkan campuran dari kedua komponen.

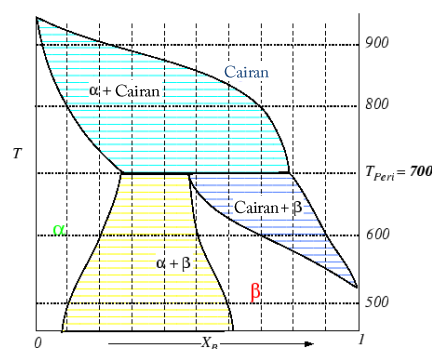


Gambar II.1. Diagram fase campuran eutektikum (Cartensen, 2001).

II.1.2 Kristal Campuran

Kristal campuran dimungkinkan terjadi pada suatu komposisi tertentu, di mana melalui suhu lebur minimumnya akan mengendapkan suatu campuran heterogen. Sistem kristal campuran memiliki suhu kesetimbangan antara empat fase yaitu

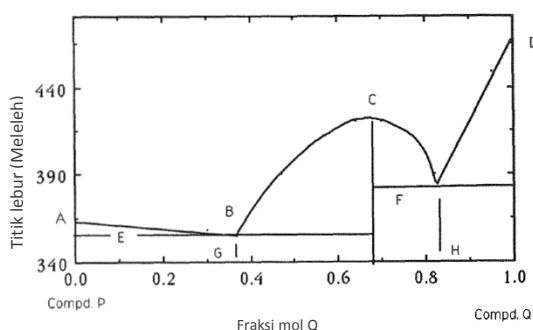
leburan, kristal α dan β dengan berbagai komposisi yang berbeda, dan uap. Gambar II.2 menunjukkan diagram fase dari sistem kristal campuran. Dari suatu leburan dengan komposisi 100% A sampai XA mula-mula akan membentuk kristal campuran kaya A (α). Di bawah titik T_p kecenderungan pembentukan kristal campuran menurun dan digantikan oleh pengkristalan kristal β . Pada suhu rendah akan terbentuk kristal α yang akan terdeposit dalam β (Cartensen, 2001). Dengan demikian, reaksi Kristal campuran dapat dituliskan sebagai berikut :



Gambar II.2. Diagram fase campuran peritektik (Cartersen, 2001).

II.1.3 Senyawa Molekular

Interaksi padat – padat dapat juga menghasilkan senyawa molekular yang memiliki diagram fase seperti pada Gambar II.3. Senyawa molekular yang terbentuk merupakan senyawa $AmBn$ dan memiliki suhu lebur berbeda dari suhu lebur masing-masing komponen. Keadaan yang terjadi pada senyawa molekular sama seperti dua sistem eutektikum yang saling berdampingan satu sama lain, dengan tiga komponen penyusun yaitu komponen A, B, dan $AmBn$. Sifat-sifat tiap eutektikum pada senyawa molekular persis sama dengan sifat eutektikum pada komposisi eutektikum (Cartensen, 2001).



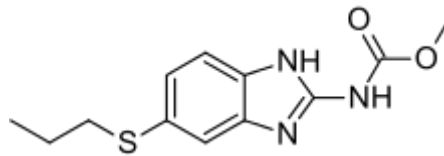
Gambar II.3. Diagram fase senyawa molekular atau kokristal (Cartensen, 2001).

II.2 Polimorfisme

Polimorfisme adalah sistem kristal dari suatu senyawa yang bisa berada dalam karakterisasi sel unit yang berbeda tetapi tiap bentuknya memiliki komposisi elemen yang sama. Pseudopolimorfisme disebut juga solvatomorfisme adalah suatu struktur kristal yang di dalam salah satu unit selnya diisi oleh satu atau lebih molekul pelarut. Adanya perbedaan struktur kristal dari polimorfisme senyawa seringkali menyebabkan perbedaan sifat fisiknya karena terdapat perbedaan pada bentuk, kesimetrisan, kapasitas atau jumlah molekul dan volume tiap unit sel kristal. Perbedaan sifat fisika yang diakibatkan bentuk kristal sistem polimorfisme sangat menarik minat dalam bidang farmasi karena manifestasinya terhadap perbedaan proses manufaktur, formulasi, dan ketersediaan hayati obat (Brittain, 2009).

II.3 Albendazole

Albendazole (ABZ, methyl-5-propylthio-2-benzimidazolecarbamate) adalah salah satu senyawa benzimidazol, berupa kristal putih tidak berbau dengan titik lebur 207 - 209 °C. Senyawa ini mempunyai bobot molekul 265,34 g/mol dengan rumus molekul $C_{12}H_{15}N_3O_2S$. Pada *Biopharmaceutical Class System* (BCS), Albendazol termasuk dalam kelas II yaitu bahan yang mempunyai kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Merck Index, 1996; Lindenberg dkk., 2004). Albendazole praktis tidak larut dalam air, sangat larut dalam asam format anhidrat, sedikit larut dalam metilen klorida dan metanol, praktis tidak larut dalam alkohol (British Pharmacopoeia, 2007).



Gambar II.4. Struktur molekul albendazol.

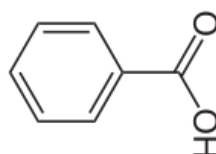
Albendazole adalah *Active Pharmaceutical Ingredient* (API) yang umum digunakan untuk mengontrol parasit intestinal karena aktivitasnya berspektrum luas, mudah diterima oleh tubuh, dan biaya produksinya rendah (Moriwaki dkk., 2008). Albendazole adalah anthelmintik yang aktif pada neurosistiosis oleh larva *Taenia solium*. Bahan ini juga aktif terhadap spesies lain seperti *Ascaris lumbricoides*, *Wuchereria bancrofti*, *Trichuris trichiura*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Strongyloides stercoralis*, *Echinococcus granulosus*, *Necator American*, *Hymenolepis nana*, *Taenia sp.*, dan *Giardia lamblia* (Navarrete dkk., 2003; Ingold dkk., 1999).

II.4 Asam Karboksilat

Asam karboksilat bertindak sebagai akseptor dan donor elektron dan sering ditemukan terlibat dalam reaksi supramolekul. Kebanyakan asam karboksilat juga termasuk dalam kategori GRAS (*Generally Recognised as Safe*) oleh FDA dan oleh karenanya berpotensi pembentuk interaksi fisika dalam kombinasi dengan bahan aktif dalam sediaan farmasi.

II.4.1 Asam Benzoat

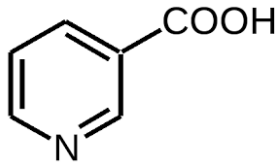
Asam benzoat merupakan asam karboksilat aromatis berupa serbuk kristalin berwarna putih yang bersifat larut dalam air, mudah larut dalam air mendidih, sangat mudah larut dalam alkohol dan asam lemak. Titik leleh asam benzoat adalah 121-124 °C (British Pharmacopoeia, 2007).



Gambar II.5. Struktur molekul asam benzoat.

II.4.2 Asam Nikotinat

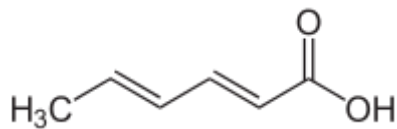
Asam nikotinat (3-pyridine carboxylic acid) atau niacin/vitamin B3 adalah asam karboksilat aromatis dengan cincin piridin. Asam nikotinat berupa serbuk kristalin putih, larut dalam air dan alkohol, serta hidoksida atau karbonat encer. Titik lebur asam nikotinat adalah 234-240 °C (British Pharmacopoeia, 2007).



Gambar II.6. Struktur molekul asam nikotinat.

II.4.3 Asam Sorbat

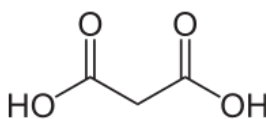
Asam sorbat (2,4-hexadienoic acid) adalah asam lemak tak jenuh rantai lurus dengan bobot molekul 112,13. A.W. Van Hoffman adalah orang yang pertama kali mengisolasi asam sorbat dari buah beri pada pohon *Mountain Ash* pada tahun 1859. Asam sorbat bersifat antimikroba pada makanan dan saat ini tersedia secara komersial (Sofos, 1983). Asam sorbat berupa kristal putih bersifat larut dalam air, mudah larut dalam alkohol, dan mempunyai titik leleh pada 132-136 °C (British Pharmacopoeia, 2007).



Gambar II.7. Struktur molekul asam sorbat.

II.4.4 Asam Malonat

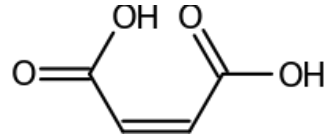
Asam malonat merupakan golongan asam dikarboksilat dengan rumus molekul $C_3H_4O_4$ dan berat molekul 104,06 g/mol. Asam malonat berbentuk kristal putih dengan titik leleh 134°C dan larut dalam air (British Pharmacopoeia, 2007).



Gambar II.8. Struktur molekul asam malonat.

II.4.5 Asam Maleat

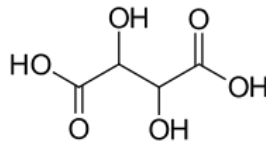
Asam Maleat adalah asam dikarboksilat berupa serbuk putih, mudah larut dalam air dan alkohol dengan titik leleh pada 135 °C (British Pharmacopoeia, 2007).



Gambar II.9. Struktur molekul asam maleat.

II.4.6 Asam Tartrat

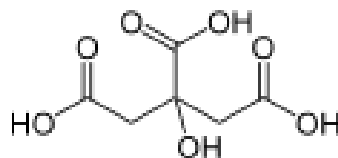
Asam tartrat adalah asam dikarboksilat berupa serbuk kristalin putih, sangat mudah larut dalam air dan mudah larut dalam alkohol. Asam tartrat tersedia dalam bentuk rasemik (campuran D- dan L-) atau bentuk murninya. Titik leleh dalam bentuk L- atau D- murninya adalah 171-174 °C (British Pharmacopoeia, 2007).



Gambar II.10. Struktur molekul asam tartrat.

II.4.7 Asam Sitrat

Asam Sitrat monohidrat merupakan asam trikarboksilat berupa serbuk kristalin berwarna putih, berfluoresensi, sangat mudah larut dalam air, dan mudah larut dalam alkohol dengan titik lebur pada 156 °C (British Pharmacopoeia, 2007). Asam sitrat tersedia dalam 2 bentuk yaitu asam sitrat anhidrat dan asam sitrat monohidrat.



Gambar II.11. Struktur molekul asam sitrat.

II.5 Proses Dasar Interaksi

II.4.1 Pengecilan Ukuran Partikel

Penggilingan (*milling*) biasa digunakan untuk memperkecil ukuran partikel. Kecepatan pengecilan ukuran sangat tergantung dari sifat bahan, ukuran awal, arah, dan waktu penggilingan. Gaya tumbukan, *shear* (geseran), dan tegangan terlibat dalam proses pengecilan ukuran. Gaya kompresi menyebabkan penghancuran, *shearing* menghasilkan pemutusan, sedangkan tegangan menyebabkan pemanjangan dan penarikan bagian-bagian partikel. Partikel padatan/kristal akan memiliki cacat, ketidakseragaman, dan ketidaksempurnaan struktur. Penggunaan gaya giling pada struktur yang cacat dapat menyebabkan terbelah dan pecahnya partikel. Berbagai alat penggilingan digunakan untuk memperkecil ukuran partikel, seperti : *fluid energy mill*, *ball mill*, dan *hammer mill*. Ukuran akhir partikel bergantung pada input energi selama proses penggilingan. *Fluid energy mill* menghasilkan partikel dengan ukuran 5–30 μm , *ball mill* 10–200 μm , sedangkan *hammer mill* 50–400 μm (Lantz, 1981).

II.4.2 Evaporasi

Dua komponen yang terdiri dari zat aktif obat dan koformer dilarutkan dalam satu pelarut atau campuran pelarut, kemudian larutan tersebut diuapkan sampai pelarutnya habis menguap. Kristal merupakan residu hasil penguapan tersebut. Metode ini terkadang melibatkan suhu dalam proses pelarutan. Sejumlah besar komponen yang merupakan zat aktif dan koformer dilarutkan dalam pelarut atau campuran pelarut yang kemudian dipanaskan untuk memastikan kedua komponen tersebut benar-benar larut. Kemudian larutan didinginkan pada suhu kamar. Kristal akan mengendap saat larutan mencapai keadaan lewat jenuh (Qiao dkk., 2011).

II.6 Kelarutan

Kelarutan suatu senyawa tergantung pada sifat fisikokimia zat terlarut dan pelarut, serta faktor temperatur, tekanan, dan pH larutan (Martin dkk, 1990). Kelarutan suatu zat berkhasiat memegang peranan penting dalam formulasi suatu sediaan farmasi. Lebih dari 50% senyawa kimia baru yang ditemukan saat ini bersifat

hidrofobik atau sukar larut. Kegunaan secara klinik dari obat-obat hidrofobik menjadi tidak efisien karena dengan rendahnya daya kelarutan akan mengakibatkan kecilnya penetrasi obat tersebut di dalam tubuh. Kelarutan zat berkhasiat yang rendah akan mempunyai tingkat disolusi yang kecil (Jufri dkk., 2004). Kelarutan zat yang tercantum dalam Farmakope dinyatakan dengan istilah sebagai berikut : (Anonim, 1995)

Tabel II.1. Istilah Kelarutan

Istilah kelarutan	Jumlah bagian pelarut yang diperlukan untuk melarutkan 1 bagian zat
Sangat mudah larut	Kurang dari 1
Mudah larut	1 sampai 10
Larut	10 sampai 30
Agak sukar larut	30 sampai 100
Sukar larut	100 sampai 1000
Sangat sukar larut	1000 sampai 10000
Praktis tidak larut	Lebih dari 10000

II.7 Spektroskopi Infra Merah

Spektroskopi infra merah (IR) adalah satu dari teknik spektroskopi yang umum digunakan pada kimia organik dan anorganik. Gugus fungsi yang berbeda menyerap pada frekuensi yang khas dari radiasi infra merah. Daerah infra merah terletak antara spektrum elektromagnetik cahaya tampak dan spektrum radio, yakni antara 4000 dan 200 cm^{-1} . Spektrum infra merah senyawa organik bersifat khas, artinya senyawa berbeda akan mempunyai spektrum yang berbeda pula (Noerdin, 1985).

Ikatan-ikatan yang berbeda (C-C, C=C, C $\equiv$ C, C-O, C=O, O-H, N-H dan sebagainya) mempunyai frekuensi vibrasi yang berbeda dan dapat mendeteksi adanya ikatan-ikatan tersebut dalam molekul dengan mengidentifikasi frekuensi-frekuensi karakterisasinya sebagai pita serapan dalam spektrum inframerah (Sastrohamidjojo, 2001). FT-IR singkatan dari Fourier Transform InfraRed,

merupakan pengembangan metode spektroskopi inframerah. Dalam spektroskopi infra merah, radiasi IR dilewatkan melalui sampel. Beberapa radiasi infra merah diserap oleh sampel dan sebagian ditransmisikan. Dihasilkan spektrum yang merupakan penyerapan dan transmisi, membuat sidik jari molekul sampel.

II.8 Uji Termal – Differential Scanning Calorimetry (DSC)

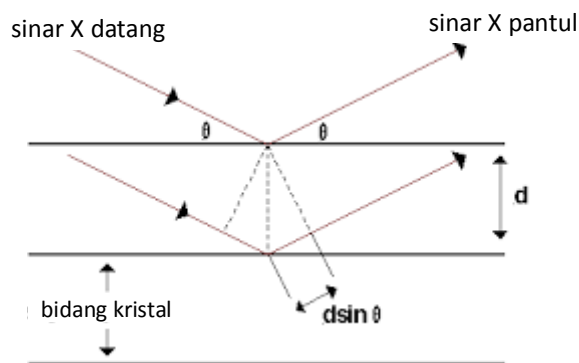
DSC merupakan metode analisis yang menggunakan pengukuran aliran panas (*heat flow*) yaitu aliran energi termal yang diterima oleh sampel (endotermik) atau dilepaskan oleh sampel (eksotermik) sebagai fungsi dari waktu atau temperatur sistem. Instrumen DSC dengan desain *single furnace* menggunakan satu *furnace* dengan sensor suhu untuk masing-masing sampel dan pembanding. Sampel dan pembanding diberikan aliran panas yang sama. Akan tetapi, proses transisi atau perubahan pada sampel akan menyebabkan perbedaan suhu antara sampel dan pembanding. Ketika terjadi proses endotermik seperti pelelehan, sampel akan tetap berada pada titik lelehnya hingga melebur sempurna sehingga temperatur sampel lebih rendah daripada pembanding. Perbedaan temperatur tersebut kemudian diubah menjadi satuan energi oleh *analyzer* dan diplot sebagai fungsi dari waktu atau suhu. Instrumen DSC dengan desain *double furnace* memiliki dua *furnace* dan dua pinggan identik masing-masing untuk sampel dan pembanding. Kedua pinggan dipanaskan dengan laju pemanasan tertentu. Untuk menjaga laju pemanasan atau temperatur kedua sistem sama, pada saat terjadi proses endotermik seperti pelelehan dan dehidratasi, dibutuhkan aliran energi termal yang lebih tinggi pada sampel dibandingkan dengan pembanding. Sedangkan pada proses eksotermik seperti rekristalisasi, dibutuhkan aliran energi termal yang lebih rendah. Perbedaan antara aliran energi termal pada sampel dengan pembanding inilah yang dibuat plot sebagai fungsi temperatur atau waktu menjadi termogram DSC (Saunders dan Gabbott, 2011).

Metode analisis termal Differential Scanning Calorimetry (DSC) merupakan metode termal utama yang digunakan untuk mengkarakterisasi profil termal material padatan. DSC umum digunakan untuk mengkarakterisasi polimorf dan hidrat. Hidrat merupakan bentuk lain dari polimorf yang umumnya disebut solvatomorf. Berbeda dengan polimorf yang memiliki komposisi unsur yang

sama, solvatomorf memiliki komposisi unsur yang berbeda karena adanya inklusi satu atau lebih molekul pelarut (solvent). Jika molekul pelarut yang terinklusi adalah air, maka material tersebut umum disebut sebagai hidrat. DSC dapat mengidentifikasi terjadinya transisi polimorfik, pelelehan, dan desolvasi atau dehidratasi yang ditunjukkan dengan puncak endotermik dan eksotermik pada termogram (Giron, 1995).

II.9 Powder X-Ray Diffraction

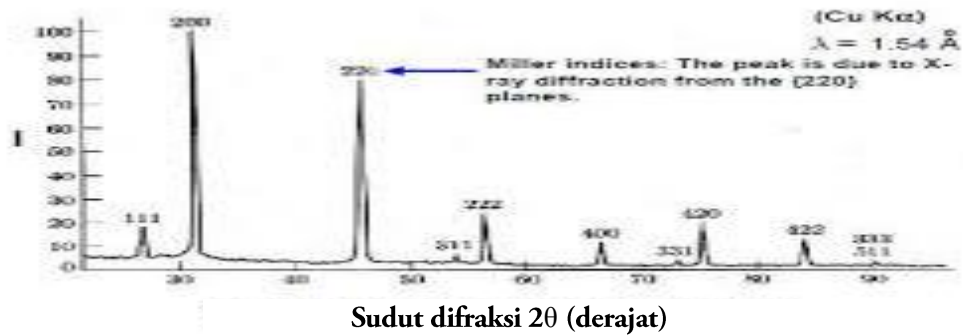
Powder X-ray Diffraction (PXRD) adalah metode yang paling banyak digunakan untuk mengkarakterisasi material padatan. PXRD dapat digunakan untuk menentukan struktur atom atau molekul kristal. PXRD dapat pula digunakan untuk identifikasi material yang belum diketahui, membuktikan kemurnian produk padatan, mengetahui status keadaan sintesis padatan, menentukan parameter kisi-kisi dari suatu padatan, menentukan ukuran kristal pada sampel. Sesuai dengan namanya, sampel yang digunakan dalam PXRD berbentuk serbuk, yang berisi serat halus dalam bentuk kristal tunggal.



Gambar II.12. Difraksi sinar X.

Pada PXRD, atom atau molekul kristal yang dikarakterisasi dapat menyebabkan berkas sinar-X berdifraksi ke suatu arah. Sudut difraksi dan intensitas difraksi yang terukur inilah yang menjadi sifat dan karakteristik spesifik dari suatu senyawa padatan. Identifikasi senyawa menggunakan difraksi serbuk berguna untuk analisis kualitatif. Sifat kristalinitas dapat dilihat pada difraktogram dengan puncak yang tajam dan intensitas puncak (Smart dan Moore, 2005). Perkembangan rekayasa kristal khususnya pada pendekatan berbasis sinton

mengasumsikan bahwa struktur kisi kristal akan berubah karena terbentuknya ikatan hidrogen baru pada struktur padatan. PXRD merupakan metode yang efisien untuk melihat perubahan karakteristik dan arsitektur dari suatu kristal multi komponen (Karki dkk, 2007).



Gambar II.13. Pola difraktogram sinar X serbuk.

Pola PXRD akan memberikan berbagai puncak yang terdeteksi sebagai karakteristik sudut hamburan. Puncak merepresentasikan berkas sinar X yang terdifraksi oleh kisi kristal. Perubahan kisi kristal akan menyebabkan perubahan posisi puncak difraksi dan intensitas sampel sehingga PXRD merupakan metode dengan sensitivitas yang tinggi.

Bab III METODE PENELITIAN

Penelitian ini meliputi 2 tahapan terdiri dari : i) skrining dan karakterisasi interaksi padatan meliputi pembuatan diagram fasa dengan Electrothermal 9100, analisis sifat termal dengan Differential Scanning Calorimetry (DSC), analisis struktur kristal dengan Powder X-Ray Diffractometry (PXRD) dan spektroskopi inframerah (Fourier Transformed InfraRed/FTIR), ii) pengamatan pengaruh interaksi ABZ dan asam karboksilat terhadap parameter kelarutan.

Pada penelitian ini dilakukan skrining awal dengan cara pembuatan diagram fase menggunakan data suhu lebur campuran fisik ABZ dengan masing-masing asam karboksilat dalam perbandingan = 0:10; 1:9; 2:8; ...; 10:0 yang ditetapkan dengan Electrothermal 9100 dan uji DSC pada campuran fisik ABZ-asam karboksilat perbandingan 1:1. Selanjutnya dari asam karboksilat terpilih pada skrining awal dilanjutkan skrining dengan melakukan penggerusan campuran fisik ABZ-asam karboksilat (1:1) dengan *ball mill*. Asam karboksilat yang terpilih dari hasil skrining selanjutnya diinteraksikan dengan albendazol melalui metode *solvent evaporation* dengan pelarut metanol. Karakterisasi interaksi fisika dilakukan melalui analisis Differential Scanning Calorimetry (DSC), difraksi sinar X serbuk (PXRD), dan spektroskopi inframerah (FTIR). Pada tahap berikutnya dilakukan analisis kelarutan ABZ dalam bentuk tunggal dan campurannya menggunakan spektrofotometer UV.

Bab IV PERCOBAAN

V.1 Alat dan Bahan

V.1.1 Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah neraca analitik (AFA-210 IC), magnetic stirrer (AGIMATIC), Spektrofotometer UV-Vis 1800 series (Shimadzu, Japan), Spektrofotometer Infra Red (8400S, Shimadzu), X-Ray Diffractometer model PW-1710 (Philips, Holland), Differential Scanning Calorimetry (Linseis station 1600 dan Q-20, TA instrument), Electrothermal 9100, Ball Miller, desikator, kertas saring Whatmann ukuran 0,45 μm , filter holder, alat suntik Terumo Syringe 10 ml dan alat-alat gelas lainnya.

V.1.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Albendazole (PT. Kimia Farma), Asam Benzoat (Merck, Jerman), Asam Maleat (Merck, Jerman), Asam Sitrat Monohidrat (Merck, Jerman), Asam Nikotinat (Sigma Aldrich), L-Asam Tartrat (Merck, Jerman), Asam Sorbat (Merck, Jerman), Asam malonat (Merck, Jerman), Metanol Pro Analisis (Merck, Jerman), Asam Hidroklorida pro analisis (Merck, Jerman), Natrium hidroksida (Merck, Jerman), Aquades.

V.2 Prosedur Percobaan

IV.2.1 Pembuatan Diagram Fasa Sistem Dua Biner

Sampel serbuk berupa campuran fisik albendazole – asam karboksilat (asam benzoat, asam nikotinat, asam tartarat, asam maleat, asam malonat, asam sorbat dan asam sitrat) disiapkan dalam berbagai komposisi molar (0:10; 1:9; 2:8; ...; 9:1; 10:0) lalu dimasukkan ke dalam pipa kapiler sampai tingginya mencapai tidak lebih dari 1 mm, kemudian diamati saat serbuk mulai meleleh sampai meleleh sempurna menggunakan Electrothermal 9100.

IV.2.2 Skrining Awal Interaksi Albendazole dengan Asam Karboksilat Menggunakan Differential Scanning Calorimetry

Sampel serbuk berupa campuran fisik albendazole – asam karboksilat (Asam benzoat, asam nikotinat, asam tartarat, asam maleat, asam malonat, asam sorbat dan asam sitrat) disiapkan dengan perbandingan 1:1 kemudian diamati sifat termalnya dengan Differential Scanning Calorimetry (DSC).

IV.2.3 Skrining Interaksi Albendazole dengan Asam Karboksilat Menggunakan *Ball Milling*

Dari hasil pengamatan sifat termal dan diagram fasa dipilih asam karboksilat yang memberikan interaksi dengan albendazole. Campuran albendazole dengan asam karboksilat terpilih (asam sorbat, asam maleat, asam malonat dan asam sitrat) perbandingan 1:1 digerus menggunakan metode *ball milling* (BM) dengan kecepatan 105 rpm selama 60 menit dan kemudian hasil ball milling tersebut dikarakterisasi (Rehder dkk., 2011).

IV.2.4 Albendazole dengan Asam Karboksilat Menggunakan Metode Solvent Evaporation

Campuran albendazole dan asam karboksilat terpilih dari hasil skrining (asam malonat dan asam sitrat) dilakukan sintesa dengan metode *solvent evaporation* (SE). Ditimbang albendazole dan asam karboksilat dengan perbandingan 1:1 kemudian dilarutkan dalam metanol pada suhu 60 °C dengan bantuan magnetic stirrer sampai didapatkan larutan yang jernih (Moyano dkk., 2014). Larutan dibiarkan menguap pada suhu ruangan sampai didapatkan kristal padatan. Padatan dikumpulkan untuk selanjutnya dikarakterisasi.

IV.2.5 Spektroskopi infra merah

Uji dilakukan terhadap albendazole, asam benzoat, asam nikotinat, asam tartarat, asam maleat, asam malonat, asam sorbat, asam sitrat, campuran fisik dan sampel. Sekitar 1% b/b dispersi bubuk sampel kalium bromida (KBr) disiapkan dengan mencampur sampel bubuk dengan KBr (1:100). Spektrum inframerah diperoleh

dengan menggunakan spektrofotometer inframerah (Spectrum One, Perkin Elmer) dalam rentang bilangan gelombang dari 400-4000 cm^{-1} .

IV.2.6 Uji Termal

Uji dilakukan terhadap albendazol, asam benzoat, asam nikotinat, asam tartarat, asam maleat, asam malonat, asam sorbat dan asam sitrat, campuran fisik dan sampel. Differential Scanning Calorimetry (DSC) digunakan untuk menganalisis sifat termal. DSC (Linseis sta pt 1600 dan Q-20, TA instrument) dikalibrasi dengan indium sebelum analisis. Sampel sejumlah 9-10 mg ditempatkan dalam wadah aluminium tertutup. Analisis dilakukan pada rentang suhu 30 °C sampai 300 °C dengan laju pemanasan 10 °C per menit.

IV.2.7 Difraksi Sinar-X

Uji dilakukan terhadap albendazol, asam benzoat, asam nikotinat, asam tartarat, asam maleat, asam malonat, asam sorbat dan asam sitrat campuran fisik dan sampel. Analisis difraksi sinar-X serbuk (Phillips X'Pert difraktometer) dilakukan pada suhu kamar. Kondisi pengukuran ditetapkan sebagai berikut: Cu sasaran logam, $K\alpha$ filter, tegangan 40 kV, 40 mA. Analisis dilakukan pada kisaran 2θ dari 5 - 45°. Sampel ditempatkan pada pemegang sampel dan flattened untuk mencegah orientasi partikel selama persiapan.

V.3 Uji Kelarutan Albendazole

IV.3.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Larutan albendazole dibuat dengan konsentrasi 7,5 $\mu\text{g/ml}$ dengan cara ditimbang 75,0 mg albendazole dimasukkan dalam labu ukur 100,0 ml lalu ditambahkan 4 ml metanol-HCl 0,2 N. Ditambahkan HCl 0,1 N sampai garis batas volume, dikocok sampai homogen. Larutan dipipet sebanyak 100 μl lalu dimasukkan dalam labu ukur 10,0 ml kemudian ditambahkan NaOH 0,1 N sampai tanda. Larutan diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm.

IV.3.2 Pembuatan Kurva Kalibrasi Albendazole

Ditimbang 75,0 mg albendazole dimasukkan dalam labu ukur 100,0 ml lalu ditambahkan 4 ml metanol-HCl 0,2 N. Ditambahkan HCl 0,1 N sampai garis batas volume, dikocok sampai homogen. Dari larutan induk tersebut dibuat seri konsentrasi sebesar 1,5; 3; 4,5; 6; 7,5; dan 9 µg/ml dengan pengencer NaOH 0,1 N. Larutan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum albendazole dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

IV.3.3 Penetapan Kadar Albendazol dalam Sampel

Ditimbang 10,0 mg campuran ABZ-asam karboksilat (1:1) *ball milling* dan *solvent evaporation* dimasukkan dalam labu ukur 10,0 ml, lalu ditambahkan 1,0 ml metanol-HCl 0,2 N. Ditambahkan HCl 0,1 N sampai garis batas volume, dikocok sampai homogen. Dipipet larutan sebanyak 0,100 ml lalu dicukupkan sampai tanda dengan pengencer NaOH 0,1 N. Larutan dianalisis secara spektrofotometri pada panjang gelombang maksimum menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

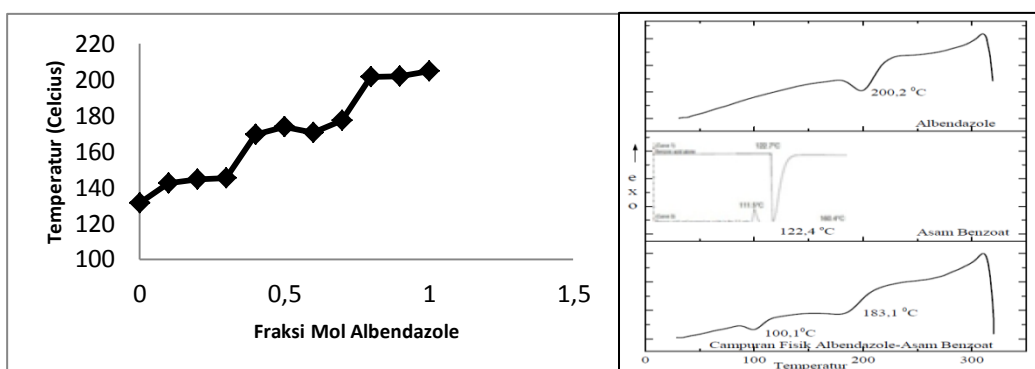
IV.3.4 Uji Kelarutan Albendazole

Kelarutan obat ditentukan dengan menambahkan jumlah berlebih albendazole, campuran ABZ-CA dan ABZ-MA masing-masing yang telah diayak dengan ayakan 100 mesh ke dalam air dan HCl 0,1 N pada suhu ruang. Suspensi yang terbentuk diekuilibراسi di bawah agitasi kontinyu selama 24 jam pada suhu ruang ($25^{\circ}\text{C} \pm 0,5$). Larutan kemudian disaring dengan kertas saring Whatmann 0,45 µm. Absorbansi sampel diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan konsentrasi dalam µg/ml ditentukan. Penentuan setiap sampel dilakukan sebanyak tiga kali.

V.1 Pembuatan Diagram Fasa dan Skrining Awal Interaksi Albendazol-Asam Karboksilat

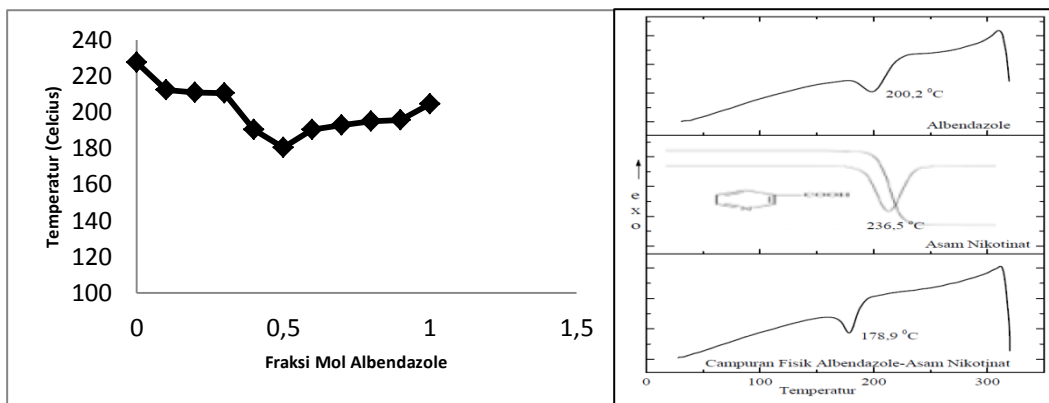
Pada eksperimen percobaan pembuatan kokristal, pembentukan sistem multikomponen seperti garam, kokristal, atau eutektikum bergantung pada sifat alamiah dari komponen dan tipe interaksi yang dapat terjadi antara keduanya. Kombinasi bahan yang cenderung bersifat interaksi adhesif (heteromolekular) antar komponen yang berinteraksi kohesif pada komponen individualnya akan membentuk kokristal sedangkan jika interaksi kohesif terlalu kuat maka akan membentuk eutektikum. Kombinasi material dipengaruhi oleh dua faktor yaitu kompatibilitas geometri gugus fungsi dan interaksi heteromolekular yang tersedia, jika bermuatan positif akan menjadi kokristal dan jika bermuatan negatif akan menjadi eutektikum (Cherukuvada dan Nangia, 2014).

Pembentukan diagram fasa dan uji DSC dapat digunakan sebagai proses skrining awal pada studi interaksi bahan obat dengan suatu koformer. Adanya interaksi antara kedua komponen akan membentuk pola diagram fasa yang khas. Pola eutektikum akan ditunjukkan dengan terbentuknya satu titik leleh di bawah titik leleh kedua komponen. Pola diagram fasa yang mempunyai dua titik eutektikum menunjukkan bahwa bahan obat dengan koformer mempunyai kemungkinan interaksi kokristal jika diagram berbentuk kongruen dan interaksi peritektik jika diagram berbentuk inkongruen (Yamashita, 2013).

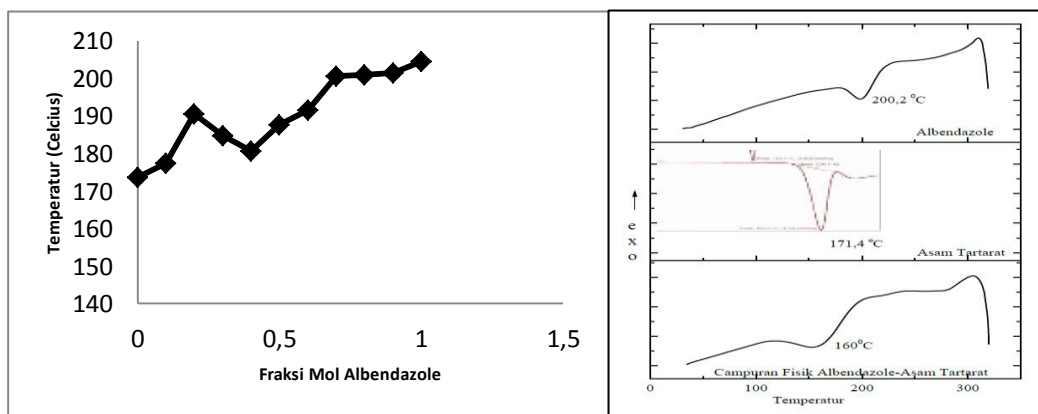


Gambar V.1. Diagram fasa (kiri) dan DSC (kanan) albendazol-asam benzoat.

Data DSC Albendazol menunjukkan puncak endotermik tunggal pada 200,2 °C, tidak terlihat adanya puncak hidrat atau pengotor. Data ini sesuai dengan literatur dan mengkonfirmasi bahwa albendazol yang digunakan adalah murni. Diagram fasa ABZ-BA tidak menunjukkan titik eutektikum dan data DSC menunjukkan titik eutektik pada 100,1 °C serta terjadi penurunan titik lebur albendazol menjadi 183,1°C. ABZ-BA tidak menunjukkan adanya interaksi fisika antara kedua komponen tersebut.



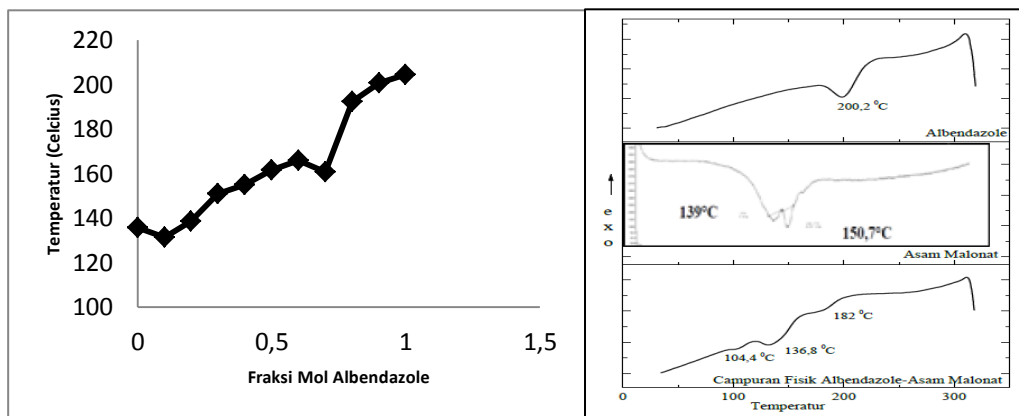
Gambar V.2. Diagram fasa (kiri) dan DSC (kanan) albendazol-asam nikotinat.



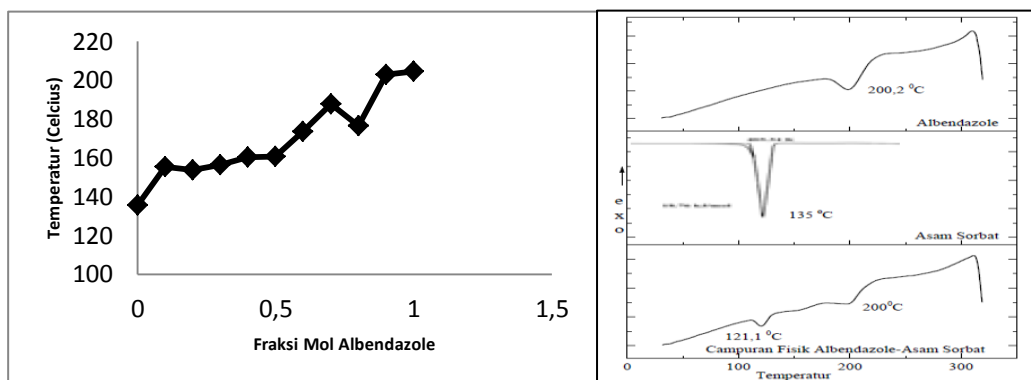
Gambar V.3. Diagram fasa (kiri) dan DSC (kanan) albendazol-asam tartrat.

Diagram fasa ABZ-NA dan ABZ-TA menunjukkan satu titik eutektikum. Data DSC ABZ-NA dan ABZ-TA menunjukkan satu titik eutektikum masing-masing pada 178,9 dan 160 °C. Kedua koformer tersebut menunjukkan interaksi eutektikum dengan ABZ karena titik lebur campuran lebih rendah daripada titik lebur masing-masing komponen tunggal (Yamashita, 2013). Campuran

eutektikum sudah banyak diaplikasikan untuk beberapa formulasi dalam bidang farmasi seperti komposisi eutektikum obat anestesi lokal lidokain dan prilokain (EMLA) untuk meningkatkan penetrasi transdermal dari lidokain (Brobreg dan Evers, 1985), peningkatan kelarutan kurkumin dalam campuran eutektiknya dengan nikotinamid untuk konsumsi per oral (Goud dkk., 2012), ibuprofen dan timol untuk analgesik rute transdermal (Stott dkk., 1998) dan lainnya. Fungsi termodinamika yang tinggi dari eutektikum seperti energi bebas, entalpi dan entropi dapat memberikan keuntungan dalam hal kelarutan dan disolusi dari obat yang mempunyai kelarutan yang buruk seperti albendazol (Das dkk., 2009). Di sisi yang lain, rendahnya titik leleh dari suatu campuran eutektikum dapat berpengaruh pada masalah stabilitas (Sakata dkk., 2007; Bi dkk., 2003) seperti kegagalan pencetakan tablet, bahan yang higroskopis dan lain sebagainya.

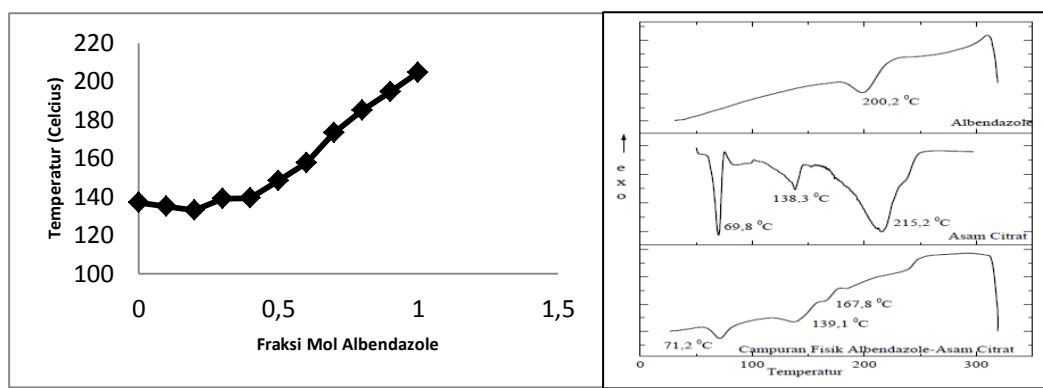


Gambar V.4. Diagram fasa (kiri) dan DSC (kanan) albendazol-asam malonat.

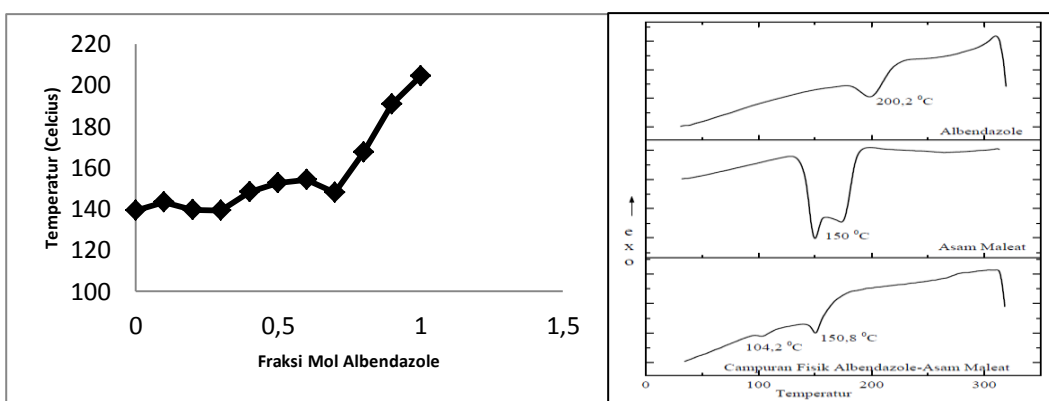


Gambar V.5 Diagram fasa (kiri) dan DSC (kanan) albendazol-asam sorbat.

Diagram fasa ABZ-MNA, ABZ-SA, ABZ-CA dan ABZ-MA menunjukkan dua titik eutektikum yang artinya ada kemungkinan membentuk interaksi kokristal atau interaksi peritektik antara kedua komponen (Yamashita, 2013). Data DSC ABZ-MNA menunjukkan satu titik eutektikum pada 104,4 °C dan terjadi penurunan titik lebur albendazol. DSC ABZ-SA menunjukkan adanya puncak eutektikum pada 121,3 °C dan penurunan titik lebur albendazol. DSC ABZ-CA menunjukkan adanya puncak eksotermik baru pada 167,8°C menunjukkan terjadi proses rekristalisasi antara kedua komponen pada suhu tersebut. DSC ABZ-MA menunjukkan satu titik eutektikum pada 104,2 °C.



Gambar V.6. Diagram fasa (kiri) dan DSC (kanan) albendazol-asam sitrat monohidrat.



Gambar V.7. Diagram fasa (kiri) dan DSC (kanan) albendazol-asam maleat.

Koformer yang menunjukkan kemungkinan interaksi fisika kokristal atau peritektik pada diagram fasa dan data DSC dilanjutkan pada tahap selanjutnya yaitu proses skirining interaksi menggunakan *ball mill*.

V.2 Skrining Interaksi Fisika Albendazol dan Asam Karboksilat Menggunakan *Ball Milling*

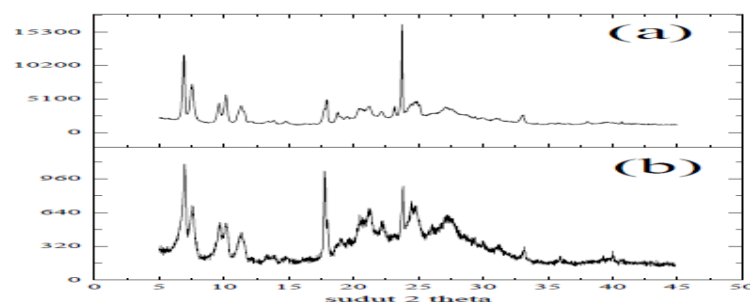
Proses penggerusan contohnya *ball mill* merupakan teknik yang umum digunakan untuk skrining pembentukan kokristal dan interaksi fisika. Mekanisme pembentukan interaksi fisika melalui penggerusan bisa disebabkan karena difusi molekular, pembentukan *intermediate* campuran eutektik dan pembentukan *intermediate* fase amorf (Rehder dkk., 2011). Campuran yang membentuk interaksi fisika kokristal atau peritektikum akan memberikan pola difraktogram dan termogram yang berbeda dengan campuran fisiknya.

Campuran fisik ABZ-MNA, ABZ-SA, ABZ-CA dan ABZ-MA dengan perbandingan 1:1 selanjutnya diinteraksikan dengan metode *ball milling*. Metode *ball milling* dilakukan dengan menggerus campuran fisik ABZ-asam karboksilat terpilih perbandingan 1:1 pada kecepatan 105 rpm selama 60 menit. Pemilihan waktu 60 menit didasarkan pada hasil optimasi metode menggunakan FTIR, waktu pergeseran bilangan gelombang pada gugus N-H dan C=O (tabel V.1) dipilih yang optimum untuk interaksi (Mukherjee dkk.,2013). Optimasi dilakukan pada campuran ABZ-CA.

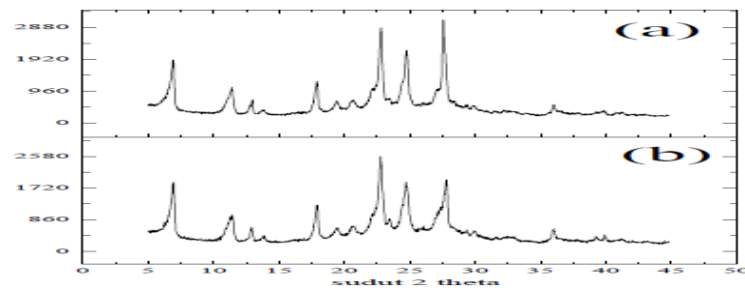
Tabel V.1. Bilangan Gelombang Gugus Fungsi Ikatan Hidrogen Albendazol dan Asam Sitrat Monohidrat untuk Optimasi Metode *Ball Milling*

Gugus Fungsi	Campuran	5 menit	10 menit	20 menit	30 menit	40 menit	50 menit	60 menit
Fisik								
$\nu(\text{N-H})/\text{cm}^{-1}$	3324	3320	3319	3316	3316	3309	3309	3309
$\nu(\text{C=O})/\text{cm}^{-1}$	1708	1735	1735	1739	1739	1739	1739	1739

ν = regangan

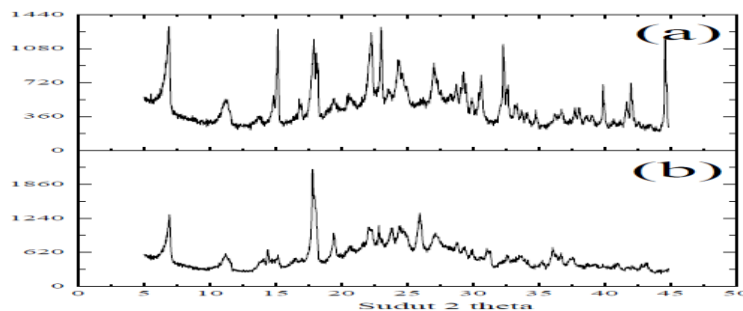


Gambar V.8 Difraktogram sinar X (a) campuran fisik ABZ-MNA (b) *ball milling* ABZ-MNA.

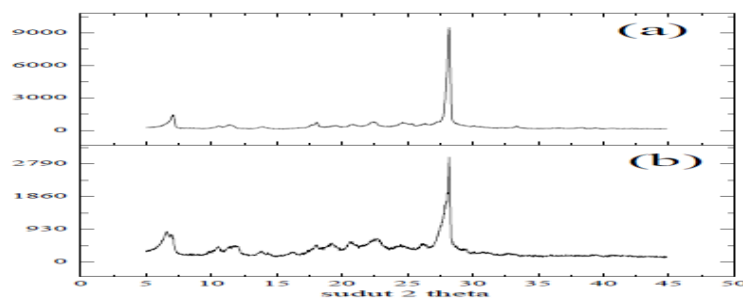


Gambar V.9. Difraktogram sinar X (a) campuran fisik ABZ-SA (b) *ball milling* ABZ-SA.

Hasil difraktogram ABZ-MNA (Gambar V.8) dan ABZ-SA (Gambar V.9) tidak menunjukkan adanya perbedaan pola puncak. Hasil *ball milling* ABZ-SA tidak menunjukkan terjadinya penurunan kristalinitas sedangkan pada ABZ-MNA terjadi penurunan kristalinitas yang terlihat dengan turunnya intensitas puncak difraktogram dari sekitar 15.300 menjadi 1000. Tidak adanya pembentukan puncak baru pada difraktogram menunjukkan bahwa campuran ABZ-MNA dan ABZ-SA metode *ball milling* tidak membentuk kokristal atau peritektik.



Gambar V.10. Difraktogram sinar X (a) campuran fisik ABZ-CA (b) *ball milling* ABZ-CA.



Gambar V.11. Difraktogram sinar X (a) campuran fisik ABZ-MA (b) *ball milling* ABZ-MA.

Hasil difraktogram ABZ-CA (Gambar V.10) menunjukkan perbedaan pola puncak pada sudut 2θ : 22,05; 24,42 dan 25,92°. Hasil *ball milling* ABZ-CA tidak mengalami penurunan kristalinitas, terlihat dari intensitas puncak yang hampir sama seperti campuran fisik. Terbentuknya puncak baru sudut 2θ : 25° pada ABZ-CA hasil *ball milling* yang merupakan puncak khas dari asam sitrat anhidrat (Gambar V.12c) menunjukkan bahwa proses penggerusan menggunakan *ball mill* dapat menyebabkan hilangnya bentuk hidrat kristal asam sitrat menjadi anhidrat karena kisi kristal rusak akibat penggerusan sehingga air kristal yang terinklusi di dalam asam sitrat akan keluar (Censi dkk.,2015; Sabah dkk.,2012). Hilangnya hidrat dari asam sitrat dikonfirmasi dengan data DSC (Gambar V.13d) ABZ-CA *ball milling* yang menunjukkan tidak adanya puncak endotermik hidrat pada daerah kurang dari 100 °C dibandingkan dengan campuran fisiknya.

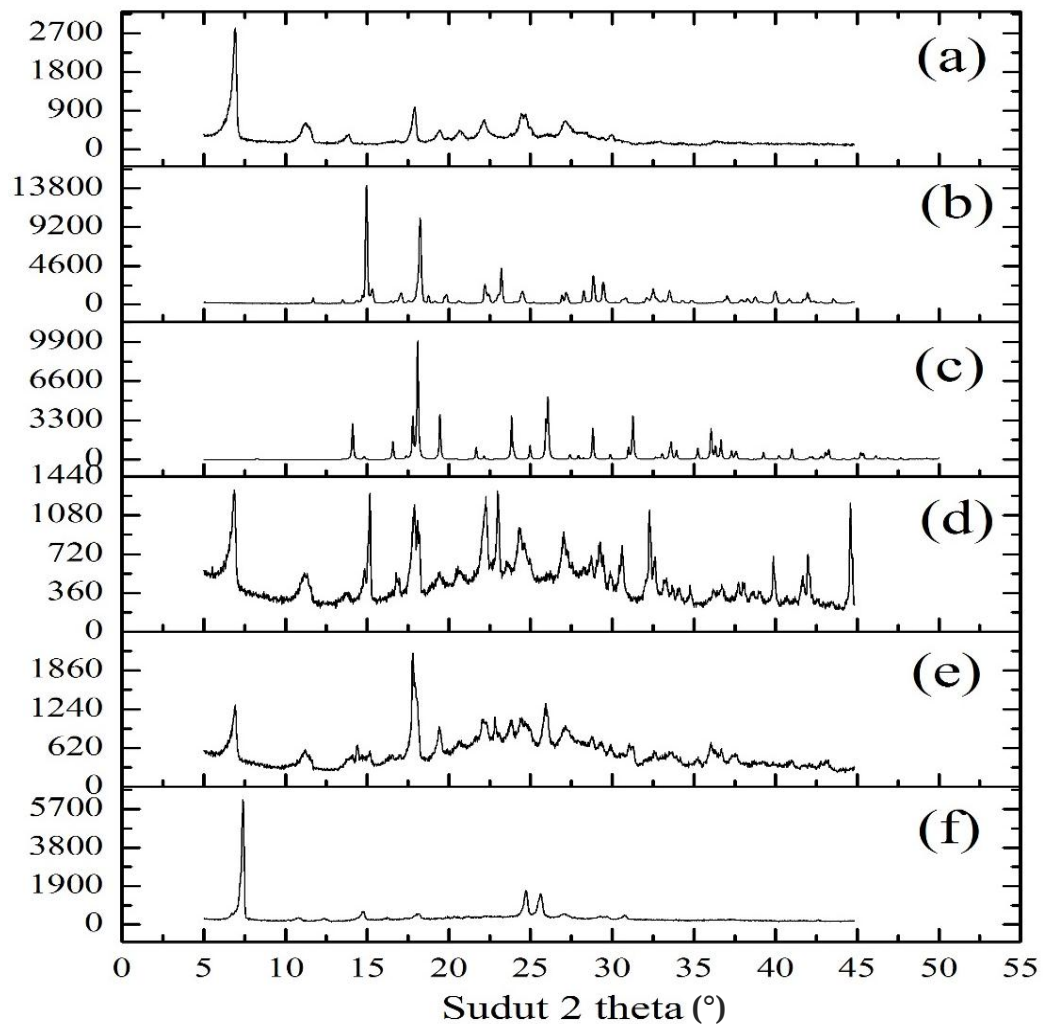
Difraktogram ABZ-MA (Gambar V.11) menunjukkan adanya perbedaan pola puncak pada sudut 2θ : 6,55 dan 22,77°. Proses penggerusan dengan *ball milling* menyebabkan penurunan kristalinitas pada ABZ-MA. Intensitas puncak ABZ-MA turun dari sekitar 9000 menjadi 2700. Termogram (Gambar V.16) ABZ-MA *ball milling* tidak menunjukkan perbedaan dibandingkan campuran fisiknya yaitu terbentuk puncak endotermik pada 107 dan 152 °C.

Dari hasil skrining dengan *ball milling* maka koformer yang memberikan pola puncak difraktogram berbeda dengan campuran fisik yaitu CA dan MA selanjutnya dilakukan pembentukan interaksi dengan metode *solvent evaporation*.

V.3 Pembuatan Interaksi Fisika Albendazol dan Asam Karboksilat dengan Metode *Solvent Evaporation*

Metode *solvent evaporation* umum digunakan untuk isolasi suatu interaksi fisika maupun kimia dari bahan obat dengan koformer. Metode ini mampu memberikan hasil berupa kristal tunggal murni yang nantinya dapat dianalisis melalui difraksi sinar X kristal tunggal sehingga dapat diketahui konformasi molekul yang membentuk suatu kisi kristal secara tiga dimensi (Wouters dan Quere, 2011).

Pelarut metanol dipilih karena faktor kelarutan albendazol. Metanol dapat memberikan padatan kristal dengan diameter paling besar diantara pelarut-pelarut organik lain yang digunakan saat rekristalisasi albendazol. Albendazol sukar larut dalam metanol sehingga dilakukan pemanasan saat proses pelarutan (Moyano dkk., 2014).



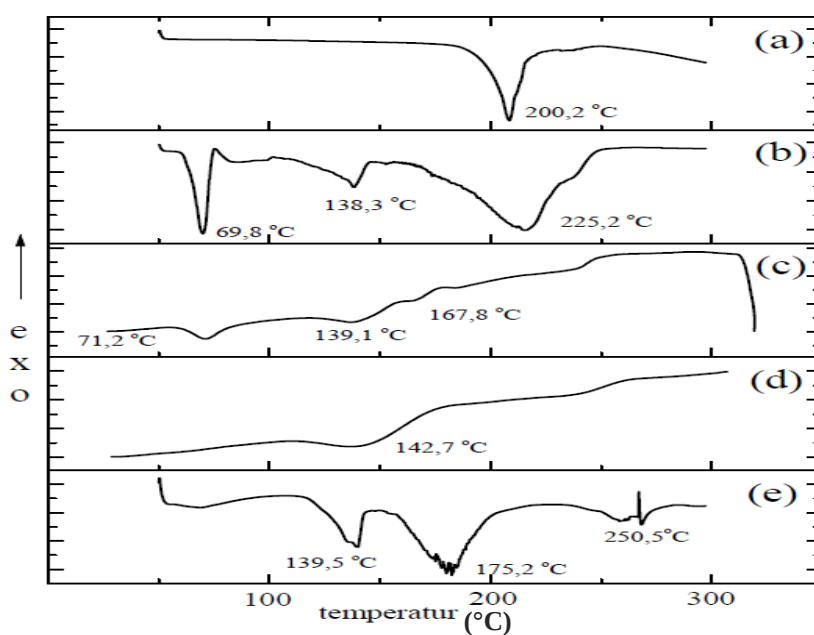
Gambar V.12. Difraktogram sinar X (a) albendazol (b) asam sitrat monohidrat (c) asam sitrat anhidrat (d) campuran fisik ABZ-CA (e) BM ABZ-CA (f) SE ABZ-CA.

Difraktogram metode *solvent evaporation* ABZ-CA menunjukkan perbedaan pola puncak dengan campuran fisik pada sudut 2θ : 7,41; 24,72 dan 25,64°. Puncak khas difraktogram rekristalisasi ABZ-CA pada daerah sudut 2θ : 24,72 dan 25,64° menunjukkan terjadinya perubahan polimorf albendazole dari form I menjadi II (Pranzo, 2010). Data DSC metode *solvent evaporation* ABZ-CA menunjukkan

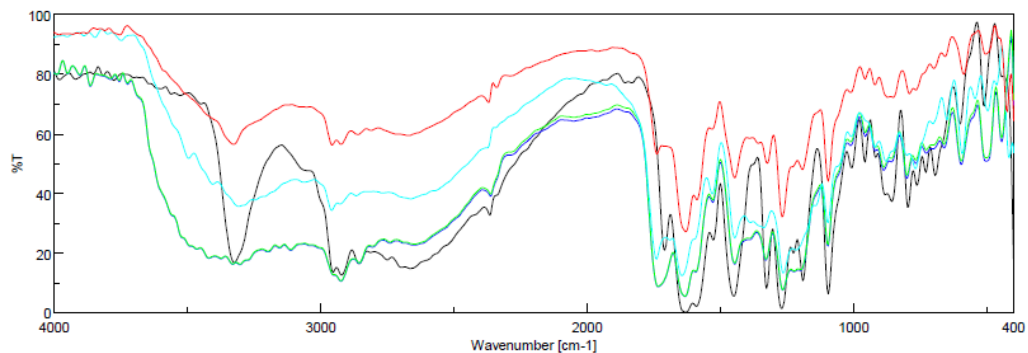
dua puncak endotermik yaitu 139,5 °C untuk asam sitrat dan 175,2 °C untuk albendazol polimorf II. Puncak-puncak difraktogram asam sitrat tidak terlihat pada metode ini diduga karena asam sitrat membentuk fase amorf karena konsentrasinya sangat jauh di bawah konsentrasi jenuhnya untuk membentuk kristal.

Tabel V.2. Puncak-Puncak Utama Pola Difraksi Sinar X pada ABZ-CA

Albendazol	Asam Sitrat Monohidrat	Asam Sitrat Anhidrat	ABZ-CA BM	ABZ-CA SE
6,94°	14,96°	18,08°	6,92°	7,41°
11,23°	18,24°	19,44°	17,79°	24,72°
17,92°	23,19°	23,84°	18,10°	25,64°
24,22°	28,86°	26,06°	22,05°	-
24,72°	29,47°	28,82°	24,42°	-
27,11°	-	31,26°	25,92°	-



Gambar V.13. Termogram (a) albendazol (b) asam sitrat monohidrat (c) campuran fisik ABZ-CA (d) BM ABZ-CA (e) SE ABZ-CA.



Gambar V.14. Spektrum IR albendazol (hitam), asam sitrat monohidrat (biru). campuran fisik ABZ-CA (hijau), ABZ-CA *ball milling* (biru muda), ABZ-CA *solvent evaporation* (merah).

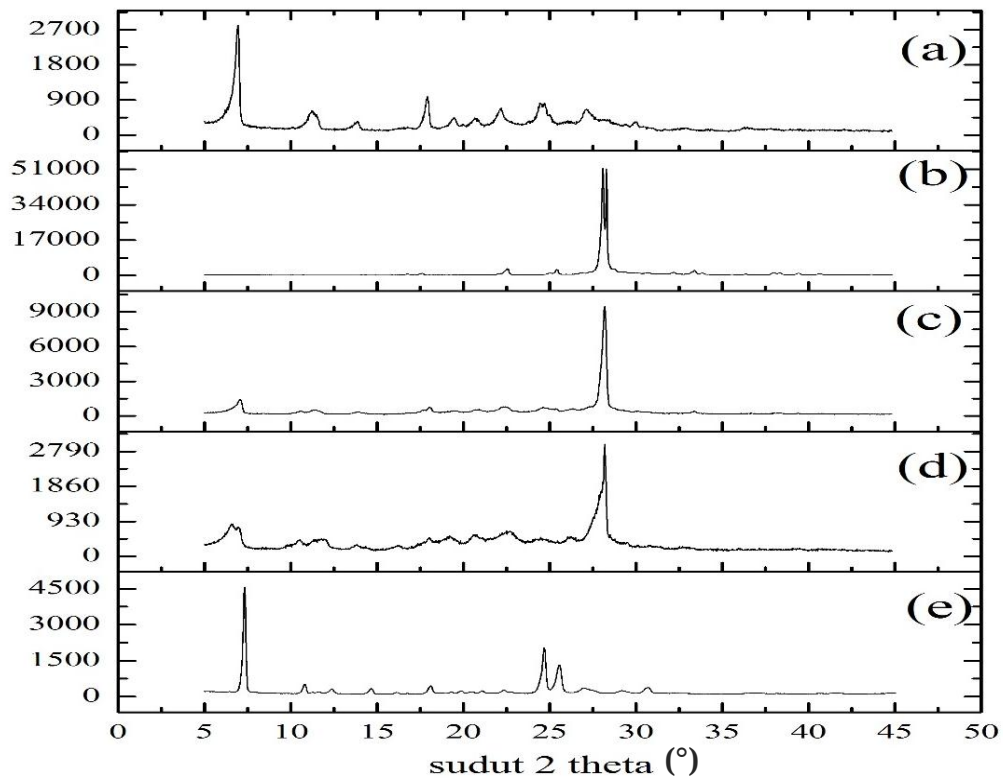
Tabel V.3. Bilangan Gelombang Gugus Fungsi Ikatan Hidrogen Albendazol dan Asam Sitrat Monohidrat

Gugus Fungsi	Albendazol	Asam Sitrat Monohidrat	ABZ-CA BM	ABZ-CA SE
ν (N-H)/ cm^{-1}	3324	-	3309	3328
ν (C=O)/ cm^{-1}	1708	1743	1739	1739
ν (C=C)/ cm^{-1}	1631	-	1643	1631
ν (O-H)/ cm^{-1}	-	3055	3062	-
ν =regangan				

Puncak khas albendazol pada spektrum inframerah terjadi pada 3324 , 1708, dan 1631 cm^{-1} (Cavalcanti, 2012). Data spektrum infra merah menunjukkan geseran bilangan gelombang pada regangan N-H dan C=O antara campuran fisik dan hasil perlakuan karena terjadi interaksi ikatan hidrogen antara kedua sinton tersebut. Pola sidik jari inframerah yang tidak mengalami perubahan menunjukkan tidak adanya interaksi kimia antara albendazol dengan asam sitrat.

Rekristalisasi ABZ-MA menunjukkan perbedaan pola puncak difraktogram dengan campuran fisik yaitu pada sudut 2θ : 7,29; 24,66 dan 25,54°. Puncak khas pada sudut 2θ : 24,72 dan 25,64° terjadi karena perubahan polimorf albendazole dari form I menjadi form II (Pranzo, 2010). Puncak-puncak difraktogram asam maleat tidak terlihat pada metode solvent evaporation diduga karena asam maleat

membentuk fase amorf akibat rendahnya konsentrasi asam maleat di bawah konsentrasi jenuhnya untuk membentuk kristal.



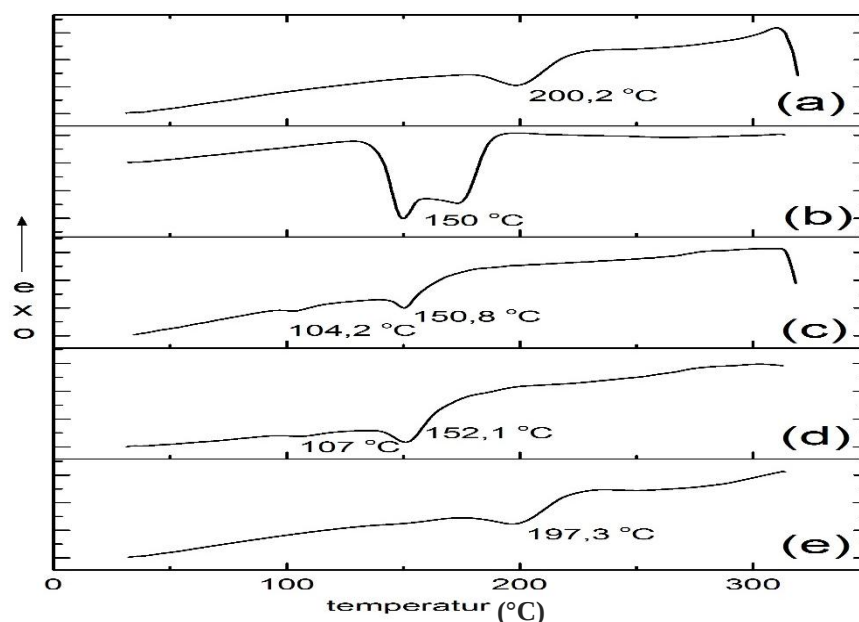
Gambar V.15. Difraktogram sinar X (a) albendazol (b) asam maleat (c) campuran fisik ABZ-MA (d) BM ABZ-MA (e) SE ABZ-MA.

Tabel V.4. Puncak-Puncak Utama Pola Difraksi Sinar X pada ABZ-MA

Albendazol	Asam Maleat	ABZ-MA BM	ABZ-MA SE
6,94°	22,56°	6,55°	7,29°
11,23°	28,16°	7,01°	24,66°
17,92°	28,76°	22,77°	25,54°
24,22°	-	28,20°	31,56°
24,72°	-	-	-
27,11°	-	-	-

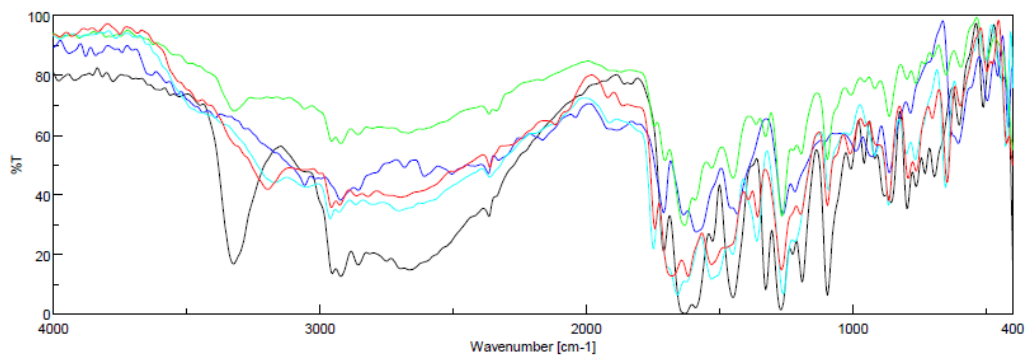
Campuran ABZ-MA selanjutnya diidentifikasi dengan DSC untuk menentukan puncak endotermik. Dari hasil DSC (Gambar IV.16), albendazol dan asam maleat standar mempunyai puncak endotermik pada suhu 200,2 dan 150 °C. Termogram ABZ-MA *solvent evaporation* menunjukkan satu puncak endotermik pada suhu

197,3 °C, tidak terlihat puncak asam maleat pada data ini. Puncak endotermik albendazol polimorf II yang seharusnya pada suhu sekitar 160 °C tidak terlihat pada termogram dimungkinkan karena kecepatan pemanasan (*heat rate*) dari alat yang kurang tinggi sehingga tidak teramati (Pranzo, 2010).



Gambar V.16. Termogram (a) albendazol (b) asam maleat (c) campuran fisik ABZ-MA (d) BM ABZ-MA (e) SE ABZ-MA.

Spektrum inframerah ABZ-MA (Gambar V.17) *ball milling* dan *solvent evaporation* menunjukkan pergeseran regangan N-H dari 3324 menjadi 3170 dan 3197 cm^{-1} . Pada regangan C=O terjadi pergeseran dari 1708 menjadi 1747 dan 1743 cm^{-1} untuk kedua metode. Hal ini menunjukkan adanya interaksi ikatan hidrogen antara kedua gugus yang dimiliki oleh albendazol dan asam maleat. Daerah sidik jari inframerah tidak mengalami perubahan sehingga kedua komponen tidak menunjukkan interaksi secara kimia.



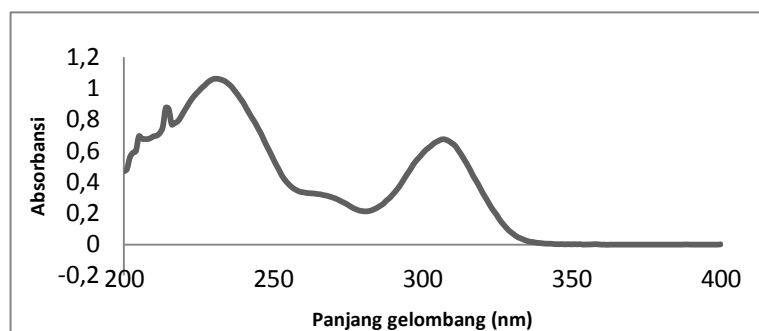
Gambar V.17. Spektrum IR albendazol (hitam), asam maleat (biru), campuran fisik ABZ-MA (hijau), ABZ-MA *ball milling* (biru muda) dan ABZ-MA *solvent evaporation* (merah).

Tabel V.5. Bilangan Gelombang Gugus Fungsi Ikatan Hidrogen Albendazol dan Asam Maleat

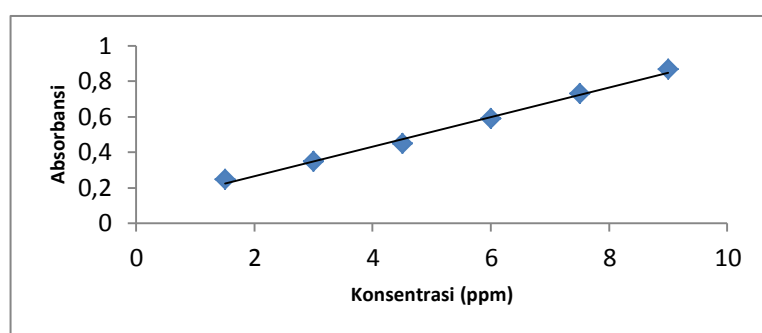
Gugus Fungsi	Albendazol	Asam Maleat	ABZ-MA BM	ABZ-MA SE
$\nu(\text{N-H})/\text{cm}^{-1}$	3324	-	3170	3197
$\nu(\text{C=O})/\text{cm}^{-1}$	1708	1708	1747	1743
$\nu(\text{C=C})/\text{cm}^{-1}$	1631	-	1658	1677
$\nu(\text{O-H})/\text{cm}^{-1}$	-	3058	3050	3197

V.4 Uji Kelarutan Albendazol dengan Asam Sitrat dan Asam Maleat

Setelah dilakukan identifikasi hasil interaksi ABZ-MA dan ABZ-CA selanjutnya dilakukan uji kelarutan dalam dua macam pelarut yaitu air dan HCl 0,1 M. Tahap awal yang dilakukan adalah penentuan panjang gelombang maksimum dan pembuatan kurva kalibrasi. Dari gambar V.18 diketahui panjang gelombang maksimum albendazol adalah 307 nm. Koefisien korelasi kurva kalibrasi sebesar 0,9996 dan persamaan regresi $y = 0,0835x + 0,0978$ (Gambar V.19). Dari persamaan regresi tersebut didapatkan kadar albendazol dalam campuran ABZ-MA metode *ball milling* dan *solvent evaporation* masing-masing adalah 81,66 dan 78,74%. Kadar albendazol dalam campuran ABZ-CA metode *ball milling* dan *solvent evaporation* masing-masing adalah 61,54 dan 57,07% .

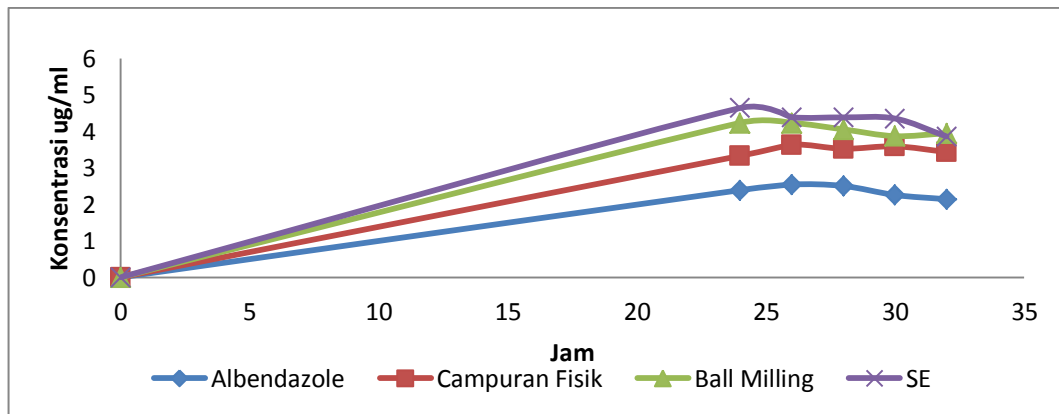


Gambar V.18. Kurva panjang gelombang absorbansi maksimum albendazol.

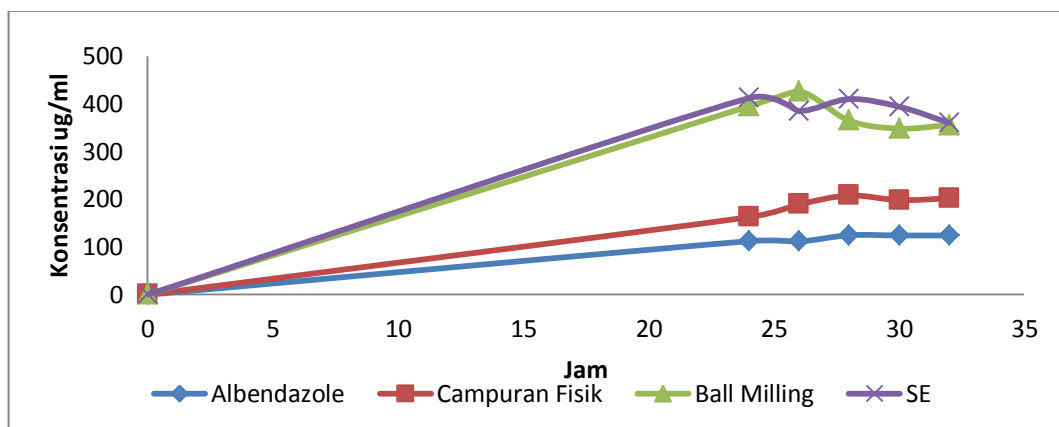


Gambar V.19. Kurva kalibrasi albendazol.

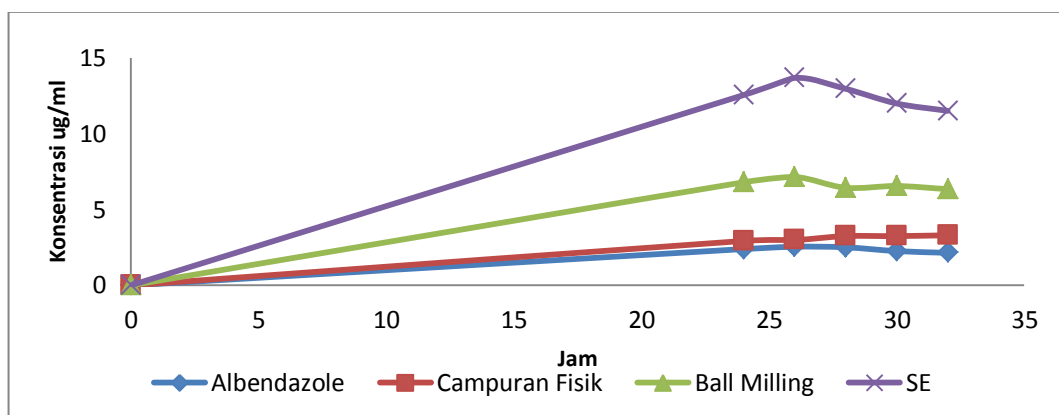
Kelarutan albendazol meningkat pada interaksi dengan asam maleat maupun asam sitrat dibandingkan bentuk tunggal atau campuran fisiknya setelah diagitasi selama 24 jam dalam medium air dan HCl 0,1 M pada suhu ruang ($25 \pm 0,5$ °C). Perhitungan statistik (uji t *Paired Two Sample for Means*) menunjukkan bahwa kelarutan ABZ-CA dari proses *ball milling* maupun *solvent evaporation* berbeda signifikan terhadap albendazol tunggal maupun campuran fisiknya dalam kedua macam pelarut. Pada perhitungan statistik (uji t *Paired Two Sample for Means*) kelarutan ABZ-MA dari proses *ball milling* maupun *solvent evaporation* berbeda signifikan terhadap albendazol tunggal maupun campuran fisiknya dalam kedua macam pelarut. Campuran albendazol dengan asam sitrat memiliki kelarutan dua kali lebih tinggi dalam air dan empat kali lebih tinggi dalam HCl 0,1 M dibandingkan albendazol tunggal. Campuran albendazol dengan asam maleat memiliki kelarutan lima kali lebih tinggi dalam air dan delapan kali lebih tinggi dalam HCl 0,1 M dibandingkan albendazol tunggal.



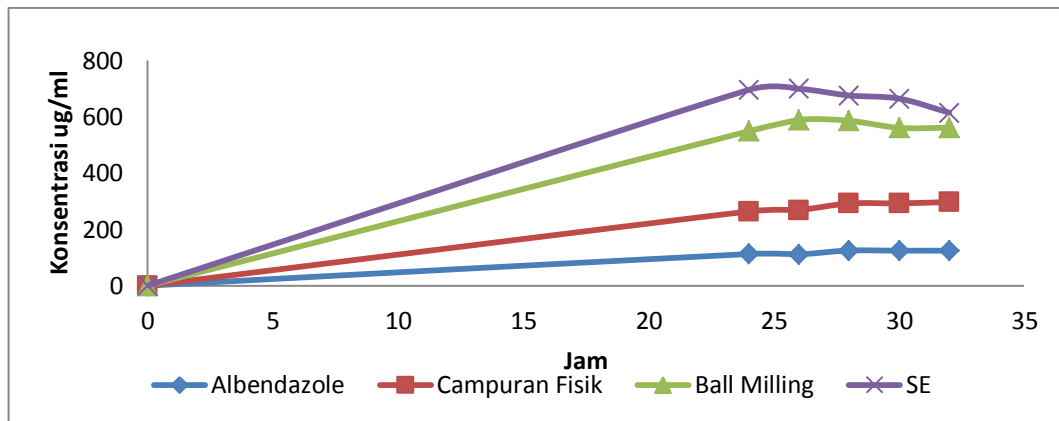
Gambar V.20. Diagram kelarutan albendazol-asam sitrat dalam air.



Gambar V.21. Diagram kelarutan albendazol-asam sitrat dalam HCl 0,1 M.



Gambar V.22. Diagram kelarutan albendazol-asam maleat dalam air.



Gambar V.23. Diagram kelarutan albendazol-asam maleat dalam HCl 0,1 M.

Asam maleat dan asam sitrat dapat meningkatkan kelarutan albendazol karena bahan tersebut lebih mudah larut dalam air (Vijayarajkumar dkk., 2012). Peningkatan kelarutan pada campuran fisik ABZ-CA maupun ABZ-MA disebabkan karena sifat hidrofilik dari asam karboksilat. Proses penggerusan dengan *ball milling* memang dapat mengurangi ukuran partikel bahan sehingga dapat meningkatkan kecepatan disolusi namun tidak dapat meningkatkan kelarutan obat. Peningkatan kelarutan albendazol lebih dikarenakan destruksi bentuk kristalin dari albendazol dan bukan karena perubahan polimorfisme (Oviedo dkk., 2012). Asam karboksilat juga dapat menurunkan pH pelarut saat proses pelarutan sehingga albendazol dapat lebih mudah terlarut dalam air karena sifat albendazol yang lebih mudah larut dalam suasana asam.

Tabel V.6. Parameter Fisika Albendazol dan Beberapa Asam Karboksilat (Yalkowsky, 2010)

Jenis Asam	pKa	Kelarutan dalam air (mg/ml)
Albendazol	6,90	0,0228
Asam Benzoat	4,08	3,2
Asam Nikotinat	2,79	45
Asam Tartrat	2,72	595
Asam Malonat	2,43	557
Asam Sorbat	4,75	1,6
Asam Sitrat	3,05	585
Asam Maleat	1,91	441

Asam maleat dapat memberikan kelarutan albendazol dalam kedua pelarut lebih tinggi daripada asam sitrat walaupun dari data kelarutan asam maleat memiliki kelarutan lebih rendah daripada asam sitrat (tabel V.6). Hal ini dikarenakan pKa asam maleat lebih rendah dibandingkan asam sitrat sehingga mempengaruhi keasaman lingkungan saat proses pelarutan.

Bab VI KESIMPULAN DAN SARAN

VI.1 KESIMPULAN

Dari seluruh data percobaan dapat disimpulkan bahwa albendazol tidak berinteraksi dengan asam benzoat, asam malonat dan asam sorbat. Albendazol berinteraksi eutektikum dengan asam nikotinat dengan suhu eutektikum pada 178,9 °C dan asam tartrat dengan suhu eutektikum pada 160 °C. Albendazol tidak menunjukkan interaksi dengan asam sitrat dan asam maleat namun menunjukkan perubahan polimorfisme setelah direkristalisasi bersama dalam metanol, dengan puncak khas difraktogram pada sudut 2θ : 24,66 dan 25,54°, dan memiliki suhu lebur pada 175 °C.

Campuran albendazol dengan asam sitrat dan asam maleat memiliki kelarutan yang lebih tinggi dua sampai lima kali dalam pelarut air dan empat sampai delapan kali dalam pelarut HCl 0,1 M dibandingkan albendazol tunggal.

VI.2 SARAN

Penelitian bisa dilanjutkan dengan mencari koformer dan metode lain untuk membuat sistem interaksi yang lebih stabil, misalnya kokristal dari albendazol.

DAFTAR PUSTAKA

- Aakeroy, C.B., Fasulo, M., Schultheiss, N., Desper, J., dan Moore, C. (2007): Structural Competition Between Hydrogen Bonds and Halogen Bonds, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 13772–13773.
- Aitipamula, S., Wong, A.B.H., Chow, P.S., Tan, R.B.H. (2014): Pharmaceutical Salts of Haloperidol with Some Carboxylic Acids and Artificial Sweeteners: Hydrate Formation, Polymorphism, and Physicochemical Properties. *Cryst. Growth Des.*, **14** (5), 2542–2556.
- Anonim (1976): *The Merck Index*, New Jersey: Merck and CO. Inc, 5621.
- Anonim. (1995): *Farmakope Indonesia Edisi V*, Jakarta, 50.
- Anonim (2011): *The United States Pharmacopeia and National Formulary USP 34–NF 29*, Rockville: The United States Pharmacopeial Convention Inc, 1625.
- Basavoju, S., Bostrom, D., dan Velaga, S. (2008): Indomethacin–Saccharin Cocystal: Design, Synthesis and Preliminary Pharmaceutical Characterization, *Pharm. Res.*, **25**, 530–541.
- Bi, M., Hwang, S.J., dan Morris, K.R. (2003): Mechanism of Eutectic Formation upon Compaction and its Effects on Tablet Properties, *Thermochim. Acta*, **404**, 213.
- Blagden, N., de Matas, M., Gavan, P.T., dan York, P. (2007): Crystal Engineering of Active Pharmaceutical Ingredients to Improve Solubility and Dissolution Rates, *Adv. Drug Deliv.*, **59**, 617–630.
- British Comission Secretariat (2007): *British Pharmacopoeia*, London: British Comission Secretariat, 934-1149.
- Brittain, H.G. (2009): *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, Informa Healthcare USA Inc, 1-6.
- Broberg, B.F.J dan Evers, H.C.A. (1985) : Local Anesthetic Mixture for Topical Application and Method for Obtaining Local Anesthesia, *US Pat.*, 4529601.
- Cartensen, J.T. (2001) : *Advanced Pharmaceutical Solids*, New York, Taylor & Francis, 175-176.
- Cavalcanti, N. C. T., Sousa, G. D., Tabosa, M. A. M., Sobrinho, J. L. S., Leal, L. B., Santana, D. P. (2012): Assay and Physicochemical Characterization of Antiparasitic Albendazole, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **48**, 281-290.

- Censi, R., Rascioni, R., dan Martino, P. (2015): Changes in The Solid State of Anhydrous and Hydrated Forms of Sodium Naproxen Under Different Grinding and Environmental Conditions: Evidence of The Formation of New Hydrated Forms, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **92**, 192–203.
- Chen, J. M., Wang, Z. Z., Wu, C. B., Lia, S., dan Lu, T. B. (2012): Crystal Engineering Approach to Improve The Solubility of Mebendazole, *Cryst. Eng. Comm.*, **14**, 6221–6229.
- Cherukuvada, S. dan Nangia, A. (2014): Eutectic as Improved Pharmaceutical Materials : Design, Properties and Characterization. *Chem. Commun.*, **50**, 906-921.
- Davis, R.E., Lorimer, K.A., Wilkowski, M.A., dan Rivers, J.H. (2004): Studies of Relationship in Cocrystal Systems, *ACA Transactions*, **39**, 41-61.
- Das, S.S., Singh, N.P., Agrawal, T., Gupta, P., Tiwari, S.N dan Singh, N.B. (2009): Studies of Solidification Behavior and Molecular Interaction in Benzoic Acid–o-Chloro Benzoic Acid Eutectic System, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **501**, 107.
- Dos Santos, C.R.M., Carvalho, F.M.S., Antonio, S.G., Paiva-Santos, C., Bou-Chacra, N.A., Ferreira, F.F., Flores, R.L., De Araujo, G.L.B. (2015): Synthesis and Characterization of Flubendazole Cocrystals, *International Symposium on Crystallography*, **1**, 3.
- Giron, D., (1995): Thermal Analysis and Calorimetric Methods in the Characterisation of Polymorphs and Solvates, *Thermochimica Acta*, **248**, 1-59.
- Grant D.J.W. (1999): *Theory and Origin of Polymorphism*. In: Brittain GH, editor. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. New York: Marcel Dekker. 1–33.
- Goud, N.R., Suresh, K., Sanphui, P., dan Nangia, A. (2012): Fast dissolving eutectic compositions of curcumin. *Int J Pharm*, **439**, 63-72.
- Ibrahima, M.A., dan Al-Anazia, F.K. (2013): Enhancement of The Dissolution of Albendazole from Pellets Using MTR Technique, *Saudi Pharmaceutical Journal*, **21**, 215–223.
- Ingold, K., Bigler, P., Thormann, W., Cavaliero, T., Gottstein, B., dan Hemphill, A. (1999): Efficacies of Albendazole Sulfoxide and Albendazole Sulfone Against In Vitro-cultivated *Echinococcus multilocularis* metacestodes, *Antimicrob Agents Chemother*, **43**, 1052.
- Jung, H., Medina, L., Garcia, L., Fuentes, I., Moreno-Esparza, R. (1998): Biopharmaceutics: Absorption Studies of Albendazole and Some Physicochemical Properties of The Drug and Its Metabolite Albendazole Sulphoxide, *J. Pharm. Pharmacol*, **50**, 43–48.

- Jufri, Mahdi, dkk. (2004) : Formulasi Gameksan Dalam Bentuk Mikroemulsi, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, **1**, 3, 160.
- Karki, S., Fabian, L., Frisic, T., dan Jones, W. (2007): Powder X-Ray Diffraction as an Emerging Method to Structurally Characterize Organic Solids. *Org Lett.* **9** (16), 3133-3136.
- Koradia, D.K., dan Parikh, H.R. (2012): Dissolution Enhancement of Albendazole Through Nanocrystal Formulation, *J. Pharm. Bioallied Sci.*, **4**, 62–63.
- Lanusse, C.E., Gascon, L.H., Prichard, R.K. (1993): Gastrointestinal Distribution of Albendazole Metabolites Following Netobimin Administration to Cattle: Relationship with Plasma Disposition Kinetics, *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 38-47.
- Lantz, R. (1981) : *Size Reduction in Pharmaceutical Dosage Forms*, eds. Lieberman, H.A. and Lachman, L., New York, Marcel Dekker, 77-152.
- Lee, E.H. (2014) : A Practical Guide to Pharmaceutical Polymorph Screening and Selection, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **9**, 163-175.
- Lindenberg, M., Kopp, S., dan Dressman, J.B. (2004): Classification of Orally Administered Drugs on The World Health Organization Model List of Essential Medicines According to The Biopharmaceutics Classification System, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **58**, 265-278.
- Liu, D., Feib, X., Wang, S., Jianga, T., dan Sua, D. (2006): Increasing Solubility and Dissolution Rate of Drugs via Eutectic Mixtures: Itraconazole–Poloxamer 188 System, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **1**, 213-221.
- Lu, J., dan Rohani, S. (2009): Preparation and Characterization of Theophylline–Nicotinamide Cocrystal, *Org. Process Res. Dev.*, **13**, 1269–1275.
- Martin, A., dkk (1990): *Farmasi Fisik. Dasar-dasar Farmasi Fisik dalam Ilmu Farmasetik*, Universitas Indonesia Press, Jakarta, 182.
- Moriwaki, C., Costa, G.L., Ferracini, C.N., Moraes, F.F., Zanin, G.M., Pineda, dan E.A.G., Matioli, G. (2008): Enhancement of Solubility of Albendazole by Complexation with β -cyclodextrin, *Braz. J. Chem. Eng.*, **25**, 255- 267.
- Moyano, J.R., Liro, J., Perez, J.I., Arias, M.J., dan Sanchez, P.J. (2014): Thermal Analysis of Albendazole Investigated by HSM, DSC and FTIR Microscopy, *Advances in Scientific Research and Education*, 1043-1049.
- Mukherjee, A., Tothadi, S., Chakraborty, S., Ganguly, S. dan Desiraju, G.R. (2013): Synthon Identification in Cocrystals and Polymorphs with IR Spectroscopy. Primary Amides as a Case Study. *CrystEngComm* ,**15**, 4640-4654.

- Nanjwade, V.K., Manvi, F.V., Ali, S., dan Nanjwade, B.K. (2011): Characterization of Prulifoxacin-Salicylic Acid Complex by IR, DSC and PXRD, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **05**, 5.
- Navarrete, V.G., Yopez, L., Hernandez, C.A., Tapia, A., Hernandez, L.F., Cedillo, R., Gonzalez, J., Martinez, F.A., Martinez, G.M., dan Castillo, R. (2003): Synthesis and Antiparasitic Activity of Albendazole and Mebendazole Analogues, *Bioorg Med Chem*, **11**, 4615.
- Noerdin, D. (1986): *Elusidasi Struktur Senyawa Organik*, Bandung, Angkasa, 20.
- Oviedo, R, Corona, B.R., Barreda, C.T.Q., Cárdenas, J. dan Retchkiman, P.S.S. (2012): Solubility Enhancement of a Poorly Water Soluble Drug by Forming Solid Dispersions using Mechanochemical Activation. *Indian J Pharm Sci.*, **74**(6), 505–511.
- Pranzo, M. B., Cruickshank, D., Coruzzi, M., Caira, M. R., Bettini, R. (2010): Enantiotropically Related Albendazole Polymorphs, *Journal of Pharmaceutical Science*, **99**, 3731-3742.
- Qiao, N., Li, M., Schlindwein, W., Malek, N., Davies, A., Trappitt, G. (2011) : Pharmaceutical Co-crystals: An overview. *International Journal of Pharmaceutics.*, **419**, 2–9.
- Rehder, S., Klukkert, M., Lobmann, K.A.M., Strachan, C.J., Sakmann, A., Gordon, K., Rades, T., dan Leopold, C.S., Investigation of The Formation Process of Two Piracetam Cocrystals During Grinding, *Pharmaceutics*, **3** 706-722.
- Sabah, E., Ozdemir, O., dan Koltka, S. (2013): Effect of Ball Mill Grinding Parameters of Hydrated Lime Fine Grinding on Consumed Energy, *Advanced Powder Technology*, **24**, 647–652.
- Saha, B.K., Nangia, A., dan Jaskolski, M. (2005): Crystal Engineering with Hydrogen Bonds and Halogen Bonds, *Cryst. Eng. Comm.*, **7**, 355–358.
- Sakata, Y., Tanabe, E., Sumikawa, T., Shiraishi, S., Tokudome, S. dan Otsuka, M. (2007) : Effects of Solid-State Reaction Between Paracetamol and Cloperastine Hydrochloride on the Pharmaceutical Properties of Their Preparations, *Int. J. Pharm.*, **335**, 12.
- Santos, C.R.M., Carvalho, F.M.S., Antonio, S.G., Paiva-Santos, C., Bou-Chacra, N.A., Ferreira, F.F., Flores, R.L., de Araujo, G.L.B. (2015): Synthesis and Characterization of Flubendazole Cocrystals, *International Symposium on Crystallography*, **1**, 3.
- Sastrohamidjojo, H. (2001): *Spektroskopi*, edisi II, Yogyakarta: Liberty, 45-82.
- Saunders, M. dan P. Gabbott, (2011): *Thermal Analysis – Conventional Techniques*, in: *Solid State Characterization of Pharmaceuticals*, R. A. Storey., I. Ymén, John Wiley & Sons Ltd., United Kingdom, 135-184.

- Schultheiss, N., dan Newman, A. (2009): Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties Crystal, *Growth and Design*, **9**, 2950–2967.
- Sofos, J.N. dan Francis, F.B. (1983): *Antimicrobials in Foods*, Branen and Davidson, 1-3.
- Stott, P.W., Williams, A.C., dan Barry, B.W. (1998): Transdermal Delivery from Eutectic Systems: Enhanced Permeation of a Model Drug, *Ibuprofen Control Release*, **50**, 297-308.
- Tripathya, S., Kara, P.K., dan Majeed, A.A. (2013): Albendazole Solid Dispersions in Nicotinamide: Solid State Characterization and In-Vitro Dissolution Study, *Int. J. Pharm. Bio Sci.*, **4**, 306 – 319.
- Vijayarajkumar, P., Ram K., dan Rakesh, N. (2012): Efavirenz Loaded Novel Citric Acid Dendritic Architecture for Increased Solubility and Sustained Delivery, *J Pharm Drug Deliv Res*, **1**, 1.
- Wouters, J., dan Quere, L. (2011): Pharmaceutical Salts and Co-crystals, *Royal Society of Chemistry*, 212-243.
- Yalkowsky, S.H, He, Y. dan Jain, P. (2010): *Handbook of Aqueous Solubility Data, 2nd edition*, CRC Press, Boca Raton, FL, 252-1099.
- Yamashita, H., Hirakura, Y., Yuda, M., Teramura T., dan Terada, K., (2013): Detection of Cocrystal Formation Based on Binary Phase Diagrams Using Thermal Analysis, *Pharm. Res.*, **30**, 70–80.

Lampiran A.1. Data Titik Lebur Campuran Fisik ABZ-BA (Electrothermal 9100)

Fraksi Mol	Suhu Lebur °C				SD
	rep I	rep II	rep III	rerata	
0	131	131,1	131,5	131,20	0,264
0,1	141,9	142	142,3	142,07	0,208
0,2	144,2	144,3	144,7	144,40	0,264
0,3	145,3	145,5	145	145,27	0,251
0,4	169,1	169,4	169,2	169,23	0,152
0,5	173,8	173,4	173,5	173,57	0,208
0,6	170,2	170,8	170	170,33	0,416
0,7	176,4	177	177,8	177,07	0,702
0,8	201,2	201,3	201,6	201,37	0,208
0,9	201,8	201,8	201,7	201,77	0,057
1	204,4	204,3	204,8	204,50	0,264

Lampiran A.2. Data Titik Lebur Campuran Fisik ABZ-NA (Electrothermal 9100)

Fraksi Mol	Suhu Lebur °C				SD
	rep I	rep II	rep III	rerata	
0	227,3	227,8	227,9	227,67	0,321
0,1	212,5	212,3	212,1	212,30	0,200
0,2	211,3	211,2	211,5	210,87	0,152
0,3	210,9	210,8	210,9	210,43	0,057
0,4	210,1	210,7	210,5	190,47	0,305
0,5	180,4	180,5	180,4	180,43	0,057
0,6	190,1	190,8	190,5	190,47	0,351
0,7	192,8	193	193	192,93	0,115
0,8	194,8	195	194,7	194,83	0,152
0,9	195,8	195,7	195,6	195,70	0,100
1	204,4	204,3	204,8	204,50	0,264

Lampiran A.3. Data Titik Lebur Campuran Fisik ABZ-TA (Electrothermal 9100)

Fraksi Mol	Suhu Lebur °C				SD
	rep I	rep II	rep III	rerata	
0	173,2	173,8	173,7	173,57	0,321
0,1	177,1	177,8	177,5	177,47	0,351
0,2	190,1	190,5	190,9	190,50	0,400
0,3	184,5	184,7	184,9	184,70	0,200
0,4	180,8	180,5	180,8	180,70	0,173
0,5	187,5	187,7	187,5	187,57	0,115
0,6	191,2	191,4	192	191,53	0,416
0,7	200,5	200,5	200,7	200,57	0,115
0,8	200,9	201	201	200,97	0,057
0,9	201,3	201,3	201,5	201,37	0,115
1	204,4	204,3	204,8	204,50	0,264

Lampiran A.4. Data Titik Lebur Campuran Fisik ABZ-MNA (Electrothermal 9100)

Fraksi Mol	Suhu Lebur °C				SD
	rep I	rep II	rep III	rerata	
0	135,2	135,8	135,7	135,57	0,321
0,1	131,2	131,4	131,5	131,37	0,152
0,2	138,4	138,4	138,5	138,43	0,057
0,3	151	150,8	150,7	150,83	0,152
0,4	154,7	155	154,9	154,87	0,152
0,5	161,4	161,5	161,8	161,57	0,208
0,6	165,6	166	166,2	165,93	0,305
0,7	160,4	160,5	160,6	160,50	0,100
0,8	192,2	192,1	192,9	192,40	0,435
0,9	200,5	200,6	200,8	200,63	0,152
1	204,4	204,3	204,8	204,50	0,264

Lampiran A.5. Data Titik Lebur Campuran Fisik ABZ-SA (Electrothermal 9100)

Fraksi Mol	Suhu Lebur °C				SD
	rep I	rep II	rep III	rerata	
0	135,2	135,8	135,7	135,57	0,321
0,1	155,1	155,2	155,3	155,20	0,100
0,2	153,3	153,3	153,9	153,50	0,346
0,3	156,2	156,4	156,1	156,23	0,152
0,4	160,2	160,2	160,4	160,27	0,115
0,5	160,5	160	160,8	160,43	0,404
0,6	173,2	173,4	174	173,53	0,416
0,7	187,1	188	187,9	187,67	0,493
0,8	185,3	185,6	158,5	176,47	0,560
0,9	203,1	202,9	202,4	202,80	0,360
1	204,4	204,3	204,8	204,50	0,264

Lampiran A.6. Data Titik Lebur Campuran Fisik ABZ-CA (Electrothermal 9100)

Fraksi Mol	Suhu Lebur °C				SD
	rep I	rep II	rep III	rerata	
0	137	137	137	137,00	0
0,1	135,2	135	135	135,07	0,115
0,2	132	133,4	133,5	132,97	0,838
0,3	138,9	139,2	138,9	139,00	0,173
0,4	139,4	139,3	139,2	139,30	0,100
0,5	148,4	148,5	148,4	148,43	0,057
0,6	157,8	158	157,5	157,77	0,251
0,7	173	174	173	173,33	0,577
0,8	184,5	185	185	184,83	0,288
0,9	194,7	195	194	194,57	0,513
1	204,4	204,3	204,8	204,50	0,264

Lampiran A.7. Data Titik Lebur Campuran Fisik ABZ-MA (Electrothermal 9100)

Fraksi Mol	Suhu Lebur °C				SD
	rep I	rep II	rep III	rerata	
0	139,2	139,3	139,2	139,23	0,057
0,1	143,2	143,5	143	143,23	0,251
0,2	139,5	139,4	139,6	139,50	0,100
0,3	139	139,1	139,9	139,33	0,493
0,4	148,6	148,3	148,1	148,33	0,251
0,5	152,8	152,3	152,7	152,60	0,264
0,6	154	153,9	154,2	154,03	0,152
0,7	147,8	148,2	148	148,00	0,200
0,8	167,8	167,5	167,2	167,50	0,300
0,9	190,8	190,7	190,7	190,73	0,057
1	204,4	204,3	204,8	204,50	0,264

Lampiran B.1. Pembuatan Kurva Kalibrasi Albendazol

Konsentrasi Albendazol $\mu\text{g/ml}$	A1	A2	A3	Rata-rata	SD
1,5	0,245	0,246	0,245	0,245	0
3	0,348	0,343	0,345	0,345	0,002
4,5	0,448	0,444	0,45	0,447	0,003
6	0,587	0,585	0,588	0,586	0,001
7,5	0,725	0,727	0,73	0,727	0,002
9	0,870	0,862	0,863	0,865	0,004

Lampiran C.1. Kadar Albendazol dalam Sampel ABZ-CA

Metode	AI	AII	AIII	rata-rata	SD	Bobot ABZ dalam Campuran	Kadar %
BM	0,485	0,487	0,495	0,489	0,005	11,712	46,85
SE	0,477	0,475	0,465	0,472	0,006	11,213	44,85

Lampiran C.2. Kadar Albendazol dalam Sampel ABZ-MA

Metode	AI	AII	AIII	rata-rata	SD	Bobot ABZ dalam Campuran	Kadar %
BM	0,686	0,685	0,68	0,683	0,003	17,540	70,16
SE	0,65	0,651	0,657	0,652	0,003	16,612	66,45

Lampiran D.1. Hasil Uji Kelarutan ABZ-CA dalam pelarut air

Albendazole					
Jam	Konsentrasi Albendazole µg/ml				SD
	I	II	III	rata-rata	
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
24,000	2,358	2,424	2,398	2,393	0,033
26,000	2,558	2,531	2,558	2,549	0,015
28,000	2,544	2,531	2,451	2,509	0,050
30,000	2,092	2,291	2,398	2,260	0,155
32,000	1,972	2,132	2,331	2,145	0,180

Campuran Fisik					
Jam	Konsentrasi Albendazole µg/ml				SD
	I	II	III	rata-rata	
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
24,000	3,569	3,196	3,236	3,334	0,205
26,000	3,569	3,649	3,702	3,640	0,067
28,000	3,516	3,529	3,542	3,529	0,013
30,000	3,542	3,556	3,689	3,595	0,081
32,000	3,409	3,449	3,462	3,440	0,028

Ball Milling					
Jam	Konsentrasi Albendazole µg/ml				SD
	I	II	III	rata-rata	
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
24,000	4,287	4,248	4,181	4,239	0,054
26,000	4,248	4,194	4,274	4,239	0,041
28,000	4,088	4,035	4,061	4,061	0,027
30,000	3,862	3,875	3,888	3,875	0,013
32,000	3,915	3,968	3,981	3,955	0,035

Solvent Evaporation					
Jam	Konsentrasi Albendazole µg/ml				SD
	I	II	III	rata-rata	
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
24,000	4,926	4,514	4,500	4,647	0,242
26,000	4,301	4,407	4,474	4,394	0,087
28,000	4,394	4,367	4,407	4,389	0,020
30,000	4,314	4,327	4,434	4,358	0,066
32,000	3,888	3,835	3,875	3,866	0,028

Lampiran D.2. Hasil Uji Kelarutan ABZ-CA dalam pelarut HCl 0,1 M

Albendazole					
Jam	Konsentrasi Albendazole µg/ml				SD
	I	II	III	rata-rata	
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
24,000	115,210	102,036	120,000	112,415	9,302
26,000	115,210	104,431	115,210	111,617	6,223
28,000	131,976	121,198	121,198	124,790	6,223
30,000	122,395	135,569	115,210	124,391	10,325
32,000	131,976	123,593	117,605	124,391	7,219

Campuran Fisik					
Jam	Konsentrasi Albendazole µg/ml				SD
	I	II	III	rata-rata	
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
24,000	160,719	167,904	159,521	162,715	4,534
26,000	187,066	194,251	187,066	189,461	4,149
28,000	208,623	232,575	183,473	208,224	24,553
30,000	215,808	190,659	189,461	198,643	14,878
32,000	197,844	199,042	209,820	202,236	6,596

Ball Milling					
Jam	Konsentrasi Albendazole µg/ml				SD
	I	II	III	rata-rata	
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
24,000	427,784	382,275	376,287	395,449	28,163
26,000	418,204	430,180	432,575	426,986	7,700
28,000	367,904	363,114	365,509	365,509	2,395
30,000	347,545	348,743	349,940	348,743	1,198
32,000	352,335	357,126	358,323	355,928	3,169

Solvent Evaporation					
Jam	Konsentrasi Albendazole µg/ml				SD
	I	II	III	rata-rata	
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
24,000	431,377	409,820	396,647	412,615	17,533
26,000	381,078	387,066	388,263	385,469	3,850
28,000	405,030	412,216	414,611	410,619	4,986
30,000	400,240	390,659	393,054	394,651	4,986
32,000	360,719	360,719	360,719	360,719	0,000

Lampiran D.3. Hasil Uji Kelarutan ABZ-MA dalam pelarut air

Albendazole					
Jam	Konsentrasi Albendazole µg/ml				SD
	I	II	III	rata-rata	
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
24,000	2,358	2,424	2,398	2,393	0,033
26,000	2,558	2,531	2,558	2,549	0,015
28,000	2,544	2,531	2,451	2,509	0,050
30,000	2,092	2,291	2,398	2,260	0,155
32,000	1,972	2,132	2,331	2,145	0,180

Campuran Fisik					
Jam	Konsentrasi Albendazole µg/ml				SD
	I	II	III	rata-rata	
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
24,000	2,850	3,050	2,890	2,930	0,106
26,000	2,864	3,050	3,050	2,988	0,108
28,000	3,170	3,383	3,183	3,245	0,119
30,000	3,449	3,196	3,103	3,250	0,179
32,000	3,436	3,369	3,103	3,303	0,176

Ball Milling					
Jam	Konsentrasi Albendazole µg/ml				SD
	I	II	III	rata-rata	
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
24,000	6,762	6,829	6,789	6,794	0,033
26,000	7,108	7,135	7,202	7,148	0,048
28,000	6,523	6,496	6,283	6,434	0,131
30,000	6,550	6,536	6,563	6,550	0,013
32,000	6,350	6,337	6,337	6,341	0,008

Solvent Evaporation					
Jam	Konsentrasi Albendazole µg/ml				SD
	I	II	III	rata-rata	
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
24,000	10,759	11,933	11,669	11,454	0,616
26,000	12,651	13,993	14,879	13,841	1,121
28,000	12,532	13,107	13,107	12,915	0,332
30,000	12,149	11,765	11,837	11,917	0,204
32,000	11,454	11,214	11,669	11,446	0,228

Lampiran D.4. Hasil Uji Kelarutan ABZ-MA dalam pelarut HCl 0,1 M

Albendazole

Jam	Konsentrasi Albendazole µg/ml				SD
	I	II	III	rata-rata	
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
24,000	115,210	102,036	120,000	112,415	9,302
26,000	115,210	104,431	115,210	111,617	6,223
28,000	131,976	121,198	121,198	124,790	6,223
30,000	122,395	135,569	115,210	124,391	10,325
32,000	131,976	123,593	117,605	124,391	7,219

Campuran Fisik

Jam	Konsentrasi Albendazole µg/ml				SD
	I	II	III	rata-rata	
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
24,000	256,527	274,491	260,120	263,713	9,506
26,000	257,725	274,491	274,491	268,902	9,680
28,000	285,269	304,431	286,467	292,056	10,734
30,000	310,419	287,665	279,281	292,455	16,112
32,000	309,222	303,234	279,281	297,246	15,843

Ball Milling

Jam	Konsentrasi Albendazole µg/ml				SD
	I	II	III	rata-rata	
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
24,000	561,916	537,964	546,347	548,743	12,154
26,000	622,994	595,449	548,743	589,062	37,536
28,000	650,539	570,299	536,766	585,868	58,462
30,000	545,150	565,509	571,497	560,719	13,811
32,000	567,904	558,323	557,126	561,118	5,908

Solvent Evaporation

Jam	Konsentrasi Albendazole µg/ml				SD
	I	II	III	rata-rata	
0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
24,000	694,850	697,246	694,850	695,649	1,383
26,000	685,269	708,024	704,431	699,242	12,233
28,000	715,210	603,832	708,024	675,689	62,333
30,000	698,443	618,204	676,886	664,511	41,527
32,000	613,413	620,599	609,820	614,611	5,488

Lampiran E.1. t-Test: Paired Two Sample for Means Kelarutan ABZ-CA dalam air

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	ABZ	2,3713	5	,16908	,07561
	CFABZCA	3,5077	5	,12290	,05496
Pair 2	ABZ	2,3713	5	,16908	,07561
	BMABZCA	4,0736	5	,16449	,07356
Pair 3	ABZ	2,3713	5	,16908	,07561
	SEABZCA	4,3309	5	,28459	,12727
Pair 4	CFABZCA	3,5077	5	,12290	,05496
	BMABZCA	4,0736	5	,16449	,07356
Pair 5	CFABZCA	3,5077	5	,12290	,05496
	SEABZCA	4,3309	5	,28459	,12727
Pair 6	BMABZCA	4,0736	5	,16449	,07356
	SEABZCA	4,3309	5	,28459	,12727

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	ABZ - CFABZCA	-1,1364	,17226	,07704	-1,3503	-,9225	-14,751	4	,000
Pair 2	ABZ - BMABZCA	-1,7024	,12477	,05580	-1,8573	-1,5475	-30,510	4	,000
Pair 3	ABZ - SEABZCA	-1,9596	,21310	,09530	-2,2242	-1,6950	-20,562	4	,000
Pair 4	CFABZCA - BMABZCA	-,5660	,22461	,10045	-,8449	-,2871	-5,634	4	,005
Pair 5	CFABZCA - SEABZCA	-,8232	,31920	,14275	-1,2196	-,4269	-5,767	4	,004
Pair 6	BMABZCA - SEABZCA	-,2573	,22861	,10224	-,5411	,0266	-2,516	4	,066

Lampiran E.2. t-Test: Paired Two Sample for Means Kelarutan ABZ-CA dalam HCl 0,1 M

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	ABZ - CFABZCA	119,5210	5	6,85884	3,06736
Pair 2	ABZ - BMABZCA	119,5210	5	6,85884	3,06736
Pair 3	ABZ - SEABZCA	119,5210	5	6,85884	3,06736
Pair 4	CFABZCA - BMABZCA	192,2555	5	17,85953	7,98703
Pair 5	CFABZCA - SEABZCA	192,2555	5	17,85953	7,98703
Pair 6	BMABZCA - SEABZCA	378,5230	5	32,41114	14,49470

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference			
					Lower Upper			
Pair 1	ABZ - CFABZCA	-72,7345	12,96453	5,79791	-88,8321 -56,6369	-12,545	4	,000
Pair 2	ABZ - BMABZCA	-259,0020	38,87186	17,38403	-307,2678 -210,7362	-14,899	4	,000
Pair 3	ABZ - SEABZCA	-273,2934	23,75434	10,62326	-302,7883 -243,7985	-25,726	4	,000
Pair 4	CFABZCA - BMABZCA	-186,2675	44,70933	19,99462	-241,7814 -130,7535	-9,316	4	,001
Pair 5	CFABZCA - SEABZCA	-200,5589	32,59500	14,57693	-241,0309 -160,0868	-13,759	4	,000
Pair 6	BMABZCA - SEABZCA	-14,2914	35,92526	16,06626	-58,8985 30,3157	-,890	4	,424

Lampiran E.3. t-Test: Paired Two Sample for Means Kelarutan ABZ-MA dalam air

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	ABZ - CFABZMA	2,3713	5	,16908	,07561
Pair 2	ABZ - BMABZMA	3,1430	5	,17078	,07638
Pair 3	ABZ - SEABZMA	2,3713	5	,16908	,07561
Pair 4	CFABZMA - BMABZMA	6,6534	5	,32441	,14508
Pair 5	CFABZMA - SEABZMA	2,3713	5	,16908	,07561
Pair 6	BMABZMA - SEABZMA	12,3146	5	1,04214	,46606

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	ABZ - CFABZMA	-,7718	,30139	,13479	-1,1460	-,3976	-5,726	4	,005
Pair 2	ABZ - BMABZMA	-4,2821	,24971	,11167	-4,5922	-,39720	-38,345	4	,000
Pair 3	ABZ - SEABZMA	-9,9433	,90950	,40674	-11,0726	-8,8140	-24,446	4	,000
Pair 4	CFABZMA - BMABZMA	-3,5103	,47895	,21419	-4,1050	-2,9156	-16,389	4	,000
Pair 5	CFABZMA - SEABZMA	-9,1715	1,09636	,49031	-10,5328	-7,8102	-18,706	4	,000
Pair 6	BMABZMA - SEABZMA	-5,6612	,88505	,39581	-6,7601	-4,5623	-14,303	4	,000

Lampiran E.4. t-Test: Paired Two Sample for Means Kelarutan ABZ-MA dalam HCl 0,1 M

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	ABZ - CFABZMA	119,5210	5	6,85884	3,06736
Pair 2	ABZ - BMABZMA	282,8743	5	15,37056	6,87392
Pair 3	ABZ - SEABZMA	119,5210	5	6,85884	3,06736
Pair 4	CFABZMA - BMABZMA	569,1018	5	17,52172	7,83595
Pair 5	CFABZMA - SEABZMA	119,5210	5	6,85884	3,06736
Pair 6	BMABZMA - SEABZMA	669,9401	5	34,07110	15,23706

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	ABZ - CFABZMA	-163,3533	8,80237	3,93654	-174,2829	-152,4237	-41,497	4	,000
Pair 2	ABZ - BMABZMA	-449,5808	18,87552	8,44139	-473,0179	-426,1438	-53,259	4	,000
Pair 3	ABZ - SEABZMA	-550,4192	39,34253	17,59451	-599,2694	-501,5690	-31,284	4	,000
Pair 4	CFABZMA - BMABZMA	-286,2275	22,54341	10,08172	-314,2189	-258,2362	-28,391	4	,000
Pair 5	CFABZMA - SEABZMA	-387,0659	47,38457	21,19103	-445,9016	-328,2301	-18,266	4	,000
Pair 6	BMABZMA - SEABZMA	-100,8383	33,84231	15,13474	-142,8591	-58,8175	-6,663	4	,003