

SKRIPSI

PERBANDINGAN PROFIL UJI KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI KOKRISTAL Asam *p*-Metoksisinamat (APMS) - KAFEIN RASIO MOLAR 1:1 ANTARA METODE PENGUAPAN PELARUT DAN RADIASI *MICROWAVE*



SUCIATI FITRI

NIM.051811133097

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN

SURABAYA

2022

Lembar Pengesahan

**PERBANDINGAN PROFIL UJI KELARUTAN DAN LAJU
DISOLUSI KOKRISTAL ASAM *P*-METOKSISINAMAT
(APMS) - KAFEIN RASIO MOLAR 1:1 ANTARA METODE
PENGUAPAN PELARUT DAN RADIASI *MICROWAVE***

SKRIPSI

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2022**

Oleh:

**SUCIATI FITRI
NIM: 051811133097**

**Skripsi Ini Telah Disetujui Pada tanggal
26 Juli 2022 Oleh:**

Pembimbing Utama,



Prof. Dr. Apt. Dwi Setyawan, M.Si.

NIP. 197111301997031003

Pembimbing Serta,



Apt. Melanny Ika S., M.Sc., Ph.D

NIP. 198205052006042001

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Suciati Fitri

NIM : 051811133097

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Tugas Akhir/Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Perbandingan Profil Uji Kelarutan Dan Laju Disolusi Kokristal Asam *p*-Metoksisinamat (APMS) - Kafein Rasio Molar 1:1 Antara Metode Penguapan Pelarut Dan Radiasi *Microwave*

adalah benar-benar hasil karya saya sendiri. Apabila dikemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 26 Juli 2022

Yang membuat pernyataan,



METERAI
TEMPEL
00F2BAJX939851946

Suciati Fitri

NIM. 051811133097

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Suciati Fitri

NIM : 051811133097

menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Perbandingan Profil Uji Kelarutan Dan Laju Disolusi Kokristal Asam *p*-Metoksisinamat (APMS) - Kafein Rasio Molar 1:1 Antara Metode Penguapan Pelarut Dan Radiasi *Microwave*

Untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat diperlakukan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 26 Juli 2022

Yang membuat pernyataan,



METERAI
TEMPER
DB6AJX939851947

Suciati Fitri

NIM. 051811133097

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas rahmat, nikmat, dan karunia-Nya, serta sholawat dan salam kepada Baginda Nabi Besar Muhammad SAW, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Perbandingan Profil Uji Kelarutan Dan Laju Disolusi Kokristal Asam *p*-Metoksisinamat (APMS) - Kafein Rasio Molar 1:1 Antara Metode Penguapan Pelarut Dan Radiasi *Microwave*”** untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Dalam proses penyusunan skripsi tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak, baik secara moral maupun material.

Pada kesempatan kali ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Apt. Dwi Setyawan., S.Si., M.Si, sebagai pembimbing utama atas segala bimbingan, nasihat, dukungan dan masukan untuk penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Apt. Melanny Ika Sulistyowati., M.Sc., Ph.D, sebagai pembimbing serta atas segala bimbingan, nasihat, dukungan dan masukan untuk penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
3. Prof. Dr. H. Mohammad Nasih, MT., SE., Ak, CMA, selaku rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk dapat menyelesaikan program pendidikan sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
4. Prof. Apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D, selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk dapat menyelesaikan program pendidikan sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
5. Ketua departemen ilmu kefarmasian, Dr. Apt. Juni Ekowati, M.Si, atas bimbingan, kesempatan, dan fasilitas yang diberikan di Laboratorium Farmasetika sehingga memudahkan penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.

6. Prof. Dr. Apt. Retno Sari, M.Sc, dan Dr.rer.nat. Apt. Maria Lucia Ardhani D.L, M.Pharm.Sci, selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan dan saran kepada penulis untuk penyusunan skripsi ini.
7. Drs. Apt. Hadi Poerwono, M.Sc., Ph.D, selaku dosen wali yang selalu mendampingi dan memberikan nasihat serta motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan pendidikan program sarjana ini.
8. Kedua orang tua penulis Bapak Sugiarto dan Ibu Sunarsih, adik saya Ziya, serta keluarga besar yang telah memberikan doa restu, dukungan, dan nasihat dalam menyelesaikan skripsi.
9. Mbak Novianti Nurfaudzjiah, S.Si. yang telah meluangkan waktu untuk menjelaskan dan memberikan ilmu, saran, dan masukan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
10. Tenaga kependidikan Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Analisis Farmasi.
11. Tim skripsi kokristal asam-*p*-metoksisinamat, putu pradnya dan teman-teman skripsi KBK Farmasetika atas segala dukungan, motivasi, dan kerja samanya.
12. Teman-teman belajar penulis Riska, Muga, diah, sheila, husnia, indri, dan safira atas segala perjuangan yang dilalui bersama selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
13. Teman-teman penulis mbak annisa, garnis, dan sinta yang memberikan motivasi dan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
14. Serta semua pihak yang terlibat dalam pengerjaan skripsi yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu.

Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat berperan dan memberikan andil dalam perkembangan ilmu pengetahuan di bidang kefarmasian dan memberikan manfaat bagi almamater Universitas Airlangga.

Surabaya, 26 Juli 2022

Penulis

RINGKASAN

Perbandingan Profil Uji Kelarutan Dan Laju Disolusi Kokristal Asam *p*-Metoksisinamat (APMS) - Kafein Rasio Molar 1:1 Antara Metode Penguapan Pelarut Dan Radiasi *Microwave*

Suciati Fitri

Kelarutan dan disolusi merupakan parameter dasar yang berkaitan dengan proses pengaturan laju absorpsi dan bioavailabilitas suatu obat sediaan oral. Laju disolusi yang rendah akibat kelarutan yang buruk merupakan faktor yang menyebabkan suatu obat yang diberikan secara oral memiliki bioavailabilitas yang rendah, sehingga efek terapeutik yang dihasilkan kurang optimal. Asam *p*-metoksisinamat (APMS) adalah senyawa turunan dari etil *p*-metoksisinamat yang berasal dari tanaman kencur (*Kaempferia galanga* Linn.), dan memiliki efek analgesik dan antiinflamasi dengan cara menghambat aktivitas enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2) sehingga produksi dari prostaglandin menjadi terhambat. Namun, APMS memiliki kelarutan yang rendah dalam air yaitu 0,712 mg/mL pada suhu 25°C, sehingga tergolong sebagai bahan aktif yang sukar larut. Karena tergolong bahan aktif yang sukar larut, maka diperlukan suatu upaya untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari APMS.

Kokristalisasi adalah salah satu metode yang dapat diandalkan untuk memodifikasi sifat fisik dari bahan aktif farmasi seperti kelarutan, laju disolusi, dan stabilitas. Dalam beberapa tahun terakhir, teknik pembentukan kokristal sudah banyak digunakan di bidang farmasi. Kokristal adalah bahan kristal yang tersusun atas dua atau lebih molekul berbeda terdiri atas BAF (Bahan Aktif Farmasi) dan koformer yang pada perbandingan stoikiometri tertentu membentuk ikatan non-ionik atau ikatan non-kovalen. Koformer yang digunakan adalah kafein karena bersifat *non-toxic*, dan masuk *Generally Recognize As Safe* (GRAS), Setelah dilakukan prediksi ikatan antara APMS dan kafein secara *in silico*, diketahui bahwa interaksi yang terbentuk adalah ikatan π - π^* dan gaya Van der Waals. Terdapat dua metode yang digunakan untuk pembuatan kokristal dalam penelitian ini yaitu metode penguapan pelarut dan metode radiasi *microwave*.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan profil kelarutan dan laju disolusi antara kokristal APMS-kafein 1:1 yang dibuat dengan metode penguapan pelarut dan metode radiasi *microwave*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa berdasarkan karakterisasi pada kokristal menggunakan FTIR (*Fourier Transform Infrared*) menunjukkan adanya puncak baru, pergeseran puncak, dan adanya puncak yang hilang pada spektra dibandingkan dengan bahan penyusunnya, hal tersebut menunjukkan adanya interaksi antara bahan penyusun. Hasil karakterisasi menggunakan DSC (*Differential Scanning Calorimetri*) menunjukkan titik lebur kokristal metode penguapan pelarut (155,00 °C) dan metode radiasi *microwave* (156,68 °C) lebih rendah dibandingkan dengan titik lebur dari APMS (173,56 °C) dan kafein (235,87 °C), senyawa yang memiliki titik lebur lebih rendah maka akan memiliki kelarutan yang lebih tinggi. Karakterisasi menggunakan XRD (*X-Ray Diffraction*) menunjukkan bahwa untuk kokristal kedua metode memiliki hasil puncak difraktogram yang berbeda dari komponen penyusunnya dan campuran fisik sehingga ini menunjukkan bahwa terbentuk fase kristalin baru. Fase kristal yang terbentuk merupakan hasil interaksi dari kedua bahan penyusun yang berbeda. Hasil karakterisasi dengan SEM (*Scanning Electron Microscope*) menunjukkan bahwa kokristal yang dibuat dengan metode penguapan pelarut dan metode radiasi *microwave* menghasilkan morfologi campuran agregat yang berbeda dibandingkan dengan morfologi dari komponen penyusunnya yaitu APMS dan kafein.

Hasil pemeriksaan profil kelarutan dari kokristal APMS-kafein metode radiasi *microwave* lebih tinggi 3,30 dibandingkan dengan APMS murni, sedangkan profil laju disolusi meningkat 2,50 kali dibandingkan dengan APMS murni. Pembentukan kokristal metode penguapan pelarut memiliki profil kelarutan yang lebih tinggi 3,12 kali dibandingkan dengan APMS murni, sedangkan profil laju disolusi meningkat 2,39 kali dibandingkan dengan APMS murni. Sehingga pembentukan kokristal metode radiasi *microwave* memiliki kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan dengan metode penguapan pelarut. Namun, laju disolusi antara kokristal metode radiasi *microwave* dan metode penguapan pelarut tidak berbeda bermakna secara statistik.

ABSTRACT

Comparison of Solubility Test Profiles and Dissolution Rate of cocrystal *p*-Methoxycinnamic Acid (*p*MCA) - Caffeine with Molar Ratio 1:1 Between Solvent Evaporation and Microwave Irradiation Method

Suciati fitri

p-methoxycinnamic acid (*p*MCA) is a derivative compound of ethyl *p*-methoxycinnamate which derived from the kencur plant (*Kaempferia galanga* Linn.), and it has an analgesic and anti-inflammatory effect by inhibiting the activity of the cyclooxygenase enzyme (COX-1 and COX-2), so that the production of prostaglandins being inhibited. However, *p*MCA has a low solubility in water of approximately 0.712 mg/mL at 25 °C, and being classified as a poorly water-soluble drug. Therefore, it needed a method to increase the solubility and dissolution rate of *p*MCA. The low dissolution rate due to poor solubility could cause an orally administered drug to have low bioavailability, so that the therapeutic effect become less than optimal. One of the methods that can be used to increase its solubility and dissolution rate is formation of cocrystal (cocrystallization). Cocrystal requires at least two compound consist of active ingredient and coformer. Caffeine is one of the coformers that can interact with *p*MCA via non-covalent bonding in the form of π - π^* bonding and Van der Waals interaction. There are two methods used for cocrystal formation in this research, consisting of solvent evaporation and microwave radiation method. The aim of the research to compare solubility test profiles and dissolution rate of cocrystal from both method in molar ratio 1:1. The results showed that the formation of cocrystals using the microwave radiation method had a higher solubility than solvent evaporation itself. However, the dissolution rates of both methods were not statistically significant.

Keyword: para-methoxy cinnamic acid, caffeine, cocrystal, solubility, dissolution.

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar Pengesahan	ii
KATA PENGANTAR	iii
RINGKASAN	vii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 APMS (Asam <i>p</i> -Metoksisinamat)	8
2.2 Kafein	9
2.3 Kokristal	10
2.4 Metode Preparasi Kokristal	15
2.5 Kelarutan	18
2.6 Disolusi.....	20
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	
3.1 Uraian Kerangka Konseptual	22
3.2 Kerangka Konseptual	24
3.3 Hipotesis Penelitian	25
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Bahan Penelitian.....	26
4.2 Alat Penelitian	26

4.3	Metode Penelitian.....	26
4.3.1	Rancangan Penelitian.....	26
4.3.2	Kerangka Penelitian.....	28
4.3.3	Pemeriksaan Bahan Baku	29
4.3.4	Pembuatan Campuran APMS-Kafein.....	29
4.3.5	Pembuatan Kokristal APMS-Kafein.....	30
4.3.6	Pembuatan Dapar Fosfat pH 6,8.....	30
4.3.7	Pembuatan Kurva Baku APMS	31
4.3.8	Karakterisasi Kokristal APMS-Kafein	33
4.3.9	Pengujian Kelarutan.....	34
4.3.10	Pengujian Disolusi	36

BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

5.1	Pemeriksaan Kualitatif Bahan Baku	39
5.2	Pembuatan Kurva Baku APMS	43
5.2.1	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum APMS	43
5.2.2	Pemeriksaan Pengaruh Panjang Gelombang Maksimum Kafein terhadap APMS	43
5.2.3	Penentuan Panjang Gelombang APMS dengan Metode Derivatif	46
5.2.4	Pengamatan Absorban Larutan Baku Kerja APMS dengan Metode Derivatif.....	48
5.3	Penetapan Kadar APMS dalam Campuran Fisik dan Kokristal APMS-Kafein ...	49
5.4	Karakterisasi Campuran Fisik dan Kokristal APMS-Kafein.....	50
5.4.1	Spektrofotometer <i>Fourier-Transform Infrared</i> (FTIR)	50
5.4.2	<i>X-ray Diffraction</i> (XRD)	53
5.4.3	<i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM)	55
5.4.3	<i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC)	57
5.5	Penentuan Waktu Kelarutan Jenuh APMS	58
5.6	Uji Kelarutan.....	59
5.7	Uji Disolusi	61

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan	67
6.2 Saran	67
DAFTAR PUSTAKA	68
LAMPIRAN	76

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
II.1 Daftar Pelarut dengan Faktor Kehilangan pada 2,5 GHz; 20 °C	17
II.2 Penggolongan Kelarutan Berdasarkan Farmakope Indonesia	18
IV.1 Pembagian Kelompok Perlakuan	27
IV.2 Hasil Uji Kelarutan (%b/v) APMS, CF, PP, RM, dalam Media Dapar Fosfat pH 6,8 pada suhu $25 \pm 0,5$ °C	35
IV.3 Hasil % ED (Perbandingan AUC) APMS, CF, PP, RM, dalam Media Dapar Fosfat pH 6,8 pada suhu $25 \pm 0,5$ °C	38
V.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif APMS	39
V.2 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Kafein	40
V.3 Hasil Pengamatan Absorban Larutan Baku Kerja APMS dengan Pelarut Dapar Fosfat pH 6,8 pada Panjang Gelombang 272 nm	49
V.4 Hasil Penetapan Kadar APMS dalam Campuran Fisik (CF), Kokristal Penguapan Pelarut (KK PP), Kokristal Radiasi <i>Microwave</i> (KK RM) APMS-kafein	49
V.5 Perbandingan Hasil Interpretasi Bilangan Gelombang APMS, Kafein, Campuran Fisik (CF), Kokristal Penguapan Pelarut (KK PP), Kokristal Radiasi <i>Microwave</i> (KK RM)	52
V.6 Perbandingan Sudut 2θ (°) Difraktogram Sinar-X APMS, Kafein, Campuran Fisik (CF), Kokristal Penguapan Pelarut (KK PP), Kokristal Radiasi <i>Microwave</i> (KK RM)	54
V.7 Perbandingan Puncak Endotermik APMS, Kafein, Campuran Fisik (CF), Kokristal Penguapan Pelarut (KK PP), Kokristal Radiasi <i>Microwave</i> (KK RM)	57
V.8 Hasil Penentuan Waktu Kelarutan Jenuh APMS pada Suhu $25 \pm 0,5$ °C dalam Media Dapar Fosfat pH 6,8	58
V.9 Hasil Uji Statistik T Berpasangan (<i>Paired T-test</i>) Kelarutan Jenuh APMS pada tiap Waktu	59

V.10 Hasil Uji Kelarutan dari Kelompok Perlakuan	59
V.11 Hasil Uji Post Hoc LSD (Least Significant Difference) dari APMS, Campuran Fisik (CF), Kokristal Penguapan Pelarut (KK PP), Kokristal Radiasi <i>Microwave</i> (KK RM)	61
V.12 Hasil Uji Disolusi APMS, Campuran Fisik (CF), Kokristal Penguapan Pelarut (KK PP), Kokristal Radiasi <i>Microwave</i> (KK RM) dalam Media Dapar Fosfat pH 6,8 pada suhu $37 \pm 0,5$ °C	62
V.13 Hasil ED ₃₀ (%) APMS, Campuran Fisik (CF), Kokristal Penguapan Pelarut (KK PP), Kokristal Radiasi <i>Microwave</i> (KK RM) dalam Media Dapar Fosfat pH 6,8 pada suhu $37 \pm 0,5$ °C	63
V.14 Hasil Uji Statistik Post Hoc LSD (Least Significant Difference) ED ₃₀ (%) APMS, Campuran Fisik (CF), Kokristal Penguapan Pelarut (KK PP), Kokristal Radiasi <i>Microwave</i> (KK RM) APMS-kafein	63
V.15 Hasil Nilai Kemiringan (<i>Slope</i>) Laju Disolusi APMS, Campuran Fisik (CF), Kokristal Penguapan Pelarut (KK PP), Kokristal Radiasi <i>Microwave</i> (KK RM) APMS-kafein	64
V.16 Hasil Uji Statistik Post Hoc LSD (Least Significant Difference) Nilai Kemiringan (<i>Slope</i>) APMS, Campuran Fisik (CF), Kokristal Penguapan Pelarut (KK PP), Kokristal Radiasi <i>Microwave</i> (KK RM) APMS-kafein	65

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Senyawa Asam- <i>p</i> -metoksisinamat	8
2.2 Struktur Senyawa Kafein	9
2.3 Susunan Kokristal	10
2.4 Contoh <i>Supramolecular Synthons</i>	11
2.5 Ikatan Hidrogen Antara APMS-kafein	12
2.6 Proses Pelarutan Kokristal	13
2.7 Konsep “Pegas dan Parasut”	14
2.8 Skema Representatif Pembentukan Kokristal pada Keadaan Jenuh dengan Radiasi <i>Microwave</i>	17
2.9 Proses Pelarutan Secara Umum	19
2.10 Proses Disolusi Obat	20
3.1 Kerangka Konseptual	24
4.1 Bagan Rancangan Penelitian	28
5.1 Spektra FTIR APMS pada Bilangan Gelombang 400 – 4000 cm ⁻¹	41
5.2 Spektra FTIR Kafein pada Bilangan Gelombang 400 – 4000 cm ⁻¹	42
5.3 Spektra UV-Vis APMS Kadar 2µg/ mL dan 16µg/ mL dalam Pelarut Dapar Fosfat pH 6,8	43
5.4 Spektra UV-Vis APMS (A) 8µg/ mL dan Campuran APMS-kafein dalam (A-K) 8µg/ mL dalam Media Dapar Fosfat pH 6,8 pada Panjang Gelombang 279 nm	44
5.5 Spektra UV-Vis APMS (A) 8µg/ mL dan Campuran APMS-kafein dalam (A-K) 8µg/ mL dalam Media Dapar Fosfat pH 6,8 pada Panjang Gelombang 286 nm	44
5.6 Spektra UV-Vis Metode Derivatif Tingkat Pertama dari APMS (A) 8µg/ mL dan Kafein (K) 8µg/ mL dalam Pelarut Dapar Fosfat pH 6,8	47
5.7 Spektra UV-Vis Metode Derivatif Tingkat Pertama dari APMS (A) 8µg/ mL, Kafein (K) 8µg/ mL, dan Campuran APMS-kafein (A-K) 8µg/ mL	47

5.8	Kurva Baku Kerja APMS dalam Pelarut Dapar Fosfat pH 6,8	49
5.9	Perbandingan Spektra FTIR APMS (A), Kafein (B), Campuran Fisik (C), Kokristal Penguapan Pelarut (D), Kokristal Radiasi <i>Microwave</i> (E)	51
5.10	Perbandingan Difraktogram APMS (A), Kafein (B), Campuran Fisik (C), Kokristal Penguapan Pelarut (D), Kokristal Radiasi <i>Microwave</i> (E)	53
5.11	Mikrofotograf dari APMS (A), Kafein (B), Kokristal Penguapan Pelarut (C), dan Kokristal Radiasi <i>Microwave</i> (D) Perbesaran 2000x	56
5.12	Termogram DSC APMS (A), Kafein (B), Campuran Fisik(C), Kokristal Penguapan Pelarut (D), Kokristal Radiasi <i>Microwave</i> (E)	57
5.13	Profil Waktu Kelarutan jenuh APMS dalam Media Dapar Fosfat pH 6,8 Pada Suhu $25 \pm 0,5$ °C	58
5.14	Profil Uji Kelarutan APMS, Campuran Fisik (CF), Kokristal Penguapan Pelarut (KK PP), dan Kokristal Radiasi <i>Microwave</i> (KK RM) APMS-kafein	60
5.15	Hasil Uji Disolusi APMS, Campuran Fisik (CF), Kokristal Penguapan Pelarut (KK PP), dan Kokristal Radiasi <i>Microwave</i> (KK RM) APMS-kafein	62

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Sertifikat Analisis Bahan Baku APMS dan Kafein	76
2. Spektra FTIR APMS, Kafein, Campuran Fisik, Kokristal Penguapan Pelarut, dan Kokristal Radiasi <i>Microwave</i>	77
3. Difraktogram APMS, Kafein, Campuran Fisik, Kokristal Penguapan Pelarut, dan Kokristal Radiasi <i>Microwave</i>	80
4. Mikrofotograf APMS, Kafein, Kokristal Penguapan Pelarut, dan Kokristal Radiasi <i>Microwave</i>	88
5. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum APMS dalam Dapar Fosfat pH 6,8.....	98
6. Penentuan Pengaruh Koformer Kafein terhadap Panjang Gelombang Maksimum APMS	99
7. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum APMS dengan Metode Derivatif.....	101
8. Pembuatan Kurva Baku APMS Metode Derivatif.....	102
9. Perhitungan Jumlah APMS dan Kafein dalam Pembuatan Campuran Fisik dan Kokristal	103
10. Perhitungan Penetapan Kadar APMS dalam Campuran Fisik dan Kokristal.....	104
11. Perhitungan Waktu Kelarutan Jenuh APMS	105
12. Hasil Analisis Statistik Waktu Kelarutan Jenuh	106
13. Perhitungan Uji Kelarutan	107
14. Hasil Analisis Statistik Uji Kelarutan.....	108
15. Perhitungan Uji Disolusi % Terlarut	109
16. Contoh Perhitungan Kadar APMS dalam Sampel Uji Disolusi	113
17. Perhitungan AUC dan ED ₃₀ Uji Disolusi APMS, Campuran Fisik, Kokristal Penguapan Pelarut, dan Kokristal Radiasi <i>Microwave</i>	114
18. Hasil Analisis Statistik Nilai ED ₃₀	119
19. Perhitungan <i>Slope</i> Uji Disolusi APMS, Campuran Fisik, Kokristal Penguapan Pelarut, dan Kokristal Radiasi <i>Microwave</i>	120
20. Hasil Analisis Statistik <i>Slope</i> Uji Disolusi	123
21. Tabel Harga Koefisien Korelasi (r)	124
22. Tabel Distribusi Harga F pada $\alpha = 0,05$	125

23. Hasil DSC APMS, Kafein, CF, KK PP, dan KK RM.....	126
---	-----

DAFTAR SINGKATAN

APMS	: Asam- <i>p</i> -Metoksisinamat
CF	: Campuran Fisik
KK PP	: Kokristal Penguapan Pelarut
KK RM	: Kokristal Radiasi <i>Microwave</i>
BAF	: Bahan Aktif Farmasi
GRAS	: <i>Generally Recognize As Safe</i>
FTIR	: <i>Fourier Transform Infrared</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscope</i>
XRD	: <i>X-Ray Diffraction</i>
DSC	: <i>Differential Scanning Calorimetry</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
A	: APMS
K	: Kafein
A-K	: APMS-Kafein