

**SINTESIS *O*-(ASETIL)PARASETAMOL DAN UJI AKTIVITAS
ANALGESIK TERHADAP MENCIT (*MUS MUSCULUS*) DENGAN
METODE *HOT PLATE***



**MILODY NOVIANA
2443010049**

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIKA WIDYA MANDALA SURABAYA**

2014

**SINTESIS O-(ASETIL)PARASETAMOL
DAN UJI AKTIVITAS ANALGESIK TERHADAP
MENCIT (*MUS MUSCULUS*) DENGAN METODE *HOT PLATE***

SKRIPSI

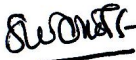
Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH :

**MILODY NOVIANA
2443010049**

Telah disetujui pada tanggal 18 Januari 2014 dan dinyatakan **LULUS**

Pembimbing I,



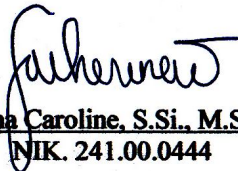
Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt
NIK. 241.LB.0347

Pembimbing II



Angelica Kresnamurti, S.Si., M.Farm., Apt
NIK. 241.00.0441

Mengetahui,
Ketua Penguji,



Catherina Caroline, S.Si., M.Si., Apt
NIK. 241.00.0444

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/ karya ilmiah saya, dengan judul : **Sintesis *O*-(Asetil)parasetamol dan Uji Aktivitas Analgesik terhadap Mencit (*Mus Musculus*) dengan Metode *Hot Plate*** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain, yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta. Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 28 Januari 2014



Milody Noviana
2443010049

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh

Surabaya, 28 Januari 2014



Milody Noviana
2443010049

ABSTRAK

SINTESIS *O*-(ASETIL)PARASETAMOL DAN UJI AKTIVITAS ANALGESIK TERHADAP MENCIT (*MUS MUSCULUS*) DENGAN METODE *HOT PLATE*

Milody Noviana
2443010049

Pada penelitian ini telah dilakukan sintesis senyawa *O*-(asetil)parasetamol serta uji aktivitas analgesiknya terhadap mencit (*Mus musculus*) dengan menggunakan metode *hot plate*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas analgesik *O*-(asetil)parasetamol dan membandingkannya dengan parasetamol. Sintesis senyawa *O*-(asetil)parasetamol dilakukan dengan mereaksikan parasetamol dan asetil klorida menurut reaksi *Schotten Baumann*. Setelah diperoleh kristal kasar *O*-(asetil)parasetamol, proses rekristalisasi dilakukan menggunakan campuran pelarut etanol : air (1:1). Uji kemurnian senyawa dilakukan dengan penentuan titik leleh menggunakan alat *Electrothermal Melting Point Apparatus* dan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) menggunakan 3 fase gerak yang berbeda kepolarannya. Penelitian dilanjutkan dengan konfirmasi struktur menggunakan spektrofotometer inframerah dan spektrofotometer ¹H-NMR. Pengujian aktivitas analgesik dilakukan pada mencit (*Mus musculus*) dengan menggunakan metode *Hot Plate*. Dosis yang digunakan pada penelitian ini adalah 25; 50 dan 100 mg/kgBB, dengan rute pemberian secara intraperitoneal. Hasil penelitian ini diperoleh nilai ED₅₀ senyawa *O*-(asetil)parasetamol adalah 73 mg/kgBB, sedangkan ED₅₀ parasetamol adalah 94 mg/kgBB. Berdasarkan nilai ED₅₀ tersebut dapat ditarik kesimpulan bahwa senyawa *O*-(asetil)parasetamol memiliki aktivitas analgesik yang lebih tinggi dibanding parasetamol, namun berdasarkan uji statistik *Tukey HSD* menunjukkan bahwa aktivitas analgesik senyawa *O*-(asetil)parasetamol dan parasetamol tidak berbeda bermakna.

Kata-kata kunci : aktivitas analgesik; mencit; *O*-(asetil)parasetamol; sintesis

ABSTRACT

SYNTHESIS OF *O*-(ACETYL)PARACETAMOL AND INVESTIGATION OF ITS ANALGESIC ACTIVITY IN MICE (*MUS MUSCULUS*) USING HOT PLATE METHOD

Milody Noviana
2443010049

The synthesis of *O*-(acetyl)paracetamol and the investigation of analgesic activity in mice (*Mus musculus*) using hot plate method were conducted in this study. The aim of this study was to evaluate the analgesic activity of *O*-(acetyl)paracetamol and compare the result with paracetamol. The synthesis of *O*-(acetyl)paracetamol was carried out by reacting paracetamol and acetyl chloride according to *Schotten Baumann* reaction. After the crude crystal of *O*-(acetyl)paracetamol formed, the recrystallization was carried out using a mixture of solvent consist of ethanol : water (1:1). The purity investigation was performed by determining the melting point using Electrothermal Melting Point Apparatus and Thin Layer Chromatography (TLC) in 3 type of eluent that has different polarity. This study was continued by structure confirmation using infrared spectrophotometer and ¹H-NMR spectrophotometer. Furthermore, the investigation of its analgesic activity was performed in mice (*Mus musculus*) using hot plate method. The compound as given intraperitoneally to the mice in the following dosage : 25; 50 dan 100 mg/kg body weight. The result of this study was ED₅₀ value of *O*-(acetyl)parasetamol was 73 mg/kg body weight, besides the ED₅₀ value of parasetamol was 94 mg/kg body weight. Based on the ED₅₀ value, it can be concluded that *O*-(acetyl)paracetamol has a higher analgesic activity than paracetamol, however the statistical *Tukey* HSD test showed analgesic activity of *O*-(acetyl)paracetamol and paracetamol was not significantly different.

Keyword : analgesic activity; mice; *O*-(acetyl)paracetamol; synthesis

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas penyertaan dan kasih-Nya, sehingga penyusunan skripsi yang berjudul “Sintesis *O*-(Asetil) parasetamol dan Uji Aktivitas Analgesik Terhadap Mencit (*Mus musculus*) Dengan Metode *Hot Plate*” ini dapat terselesaikan dengan baik.

Adapun skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Skripsi ini dapat diselesaikan berkaat bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini, dengan segala ketulusan dan kerendahan hati, saya menyampaikan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt., selaku Dosen Pembimbing I dan Angelica Kresnamurti, M. Farm., Apt., selaku Dosen Pembimbing II yang dengan penuh perhatian dan kesabarannya, telah meluangkan banyak waktunya dalam memberikan bimbingan, pengarahan, petunjuk, saran-saran yang membangun dan banyak hal bagi saya hingga terselesaikannya naskah skripsi ini.
2. Catherine Caroline, M.Si., Apt dan Dr. Ratna Megawati, SKG., MFT., selaku Dosen Penguji yang telah banyak memberikan saran dan masukan untuk kesempurnaan skripsi ini.
3. Ibu Farida Lanawati D., S.Si., M.Sc., selaku penasehat akademik yang telah mendampingi dan membimbing selama perkuliahan di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
4. Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., G.Dip., Apt selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

5. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
6. Bapak dan Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan bekal ilmu pengetahuan.
7. Pihak Tata Usaha Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah banyak membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.
8. Kepala Laboratorium Kimia Organik dan Laboratorium Biomedik yang telah memberikan ijin untuk menggunakan fasilitas laboratorium.
9. Bapak Herry, Bapak Syamsul, Bapak Anto dan Bapak Anang selaku petugas laboratorium yang telah membantu dalam peminjaman alat.
10. Papa Yunari Nusantara Putra dan mama Lilik Wayanti tercinta, serta Hendra Wijaya Putra tersayang yang telah memberikan bantuan moril maupun materiil sehingga pendidikan Strata-1 di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya ini dapat terselesaikan.
11. Vania Ingrid Valeska selaku teman seperjuangan dalam skripsi ini.
12. Ce Ayu, Ko Edwin, dan Ko Roy selaku kakak kelas dan peneliti terdahulu dalam skripsi ini.
13. Teman-teman Farmasi angkatan 2010, terutama Sari dan Ningsih yang telah banyak membantu dan memberi motivasi sejak awal hingga selesainya skripsi ini.

Demikian skripsi ini dipersembahkan bagi almamater tercinta Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, dan semoga skripsi ini dapat

bermanfaat serta memberikan sumbangan bagi dunia kefarmasian pada khususnya dan masyarakat luas pada umumnya.

Akhir kata, disadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna, oleh karenanya diharapkan saran dan kritik yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini.

Terimakasih Tuhan Yesus.

Surabaya, Desember 2013

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR LAMPIRAN	vii
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
BAB	
1. PENDAHULUAN	1
2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tinjauan tentang Nyeri	6
2.2 Tinjauan tentang Analgetika	7
2.3 Tinjauan tentang <i>Non Steroidal Antiinflammatory Drug(s)</i>	9
2.4 Tinjauan tentang Parasetamol	11
2.5 Tinjauan tentang Halida Asam	13
2.6 Tinjauan tentang Reaksi Asilasi	14
2.7 Tinjauan tentang Rekrystalisasi.....	15
2.8 Tinjauan tentang Uji Kemurnian Hasil Sintesis	16
2.9 Tinjauan tentang Konfirmasi struktur Senyawa Hasil Sintesis	19
2.10 Tinjauan tentang Mencit	23
2.11 Tinjauan tentang Pengujian Aktivitas Analgesik	24
3. METODE PENELITIAN	28

	Halaman
3.1 Rancangan Penelitian	28
3.2 Alat dan Bahan	28
3.3 Metode Penelitian	29
3.4 Analisis Data	34
3.5 Skema Kerja	36
4. HASIL PERCOBAAN DAN PEMBAHASAN	39
4.1 Hasil Sintesis Senyawa <i>O</i> -(Asetil)parasetamol	39
4.2 Hasil Analisis Kualitatif Senyawa <i>O</i> - (Asetil)parasetamol.....	39
4.3 Intrepetasi Hasil Penelitian	51
5. SIMPULAN	59
5.1 Simpulan	59
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya.....	59
DAFTAR PUSTAKA.....	60
LAMPIRAN	64

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A. SERTIFIKAT HEWAN COBA MENCIT (<i>MUS MUSCULUS</i>).....	64
B. PERHITUNGAN JUMLAH MEMCIT YANG DIGUNAKAN	65
C. SERTIFIKAT ANALISIS SENYAWA PARASETAMOL..	66
D. PERHITUNGAN BERAT	67
E. PERHITUNGAN PERSENTASE SENYAWA HASIL SINTESIS <i>O</i> -(ASETIL) PARASETAMOL.....	68
F. HASIL PENGAMATAN WAKTU RESPON MENCIT TERHADAP STIMULASI PANAS PADA KELOMPOK PARASETAMOL DAN SENYAWA <i>O</i> -(ASETIL) PARASETAMOL	69
G. HASIL UJI <i>ONE WAY</i> ANOVA DAN UJI TUCKEY HSD WAKTU RESPON MENCIT TERHADAP STIMULASI PANAS KELOMPOK PARASETAMOL DAN <i>O</i> -(ASETIL)PARASETAMOL.....	73
H. PERHITUNGAN PERSENTASE HAMBATAN NYERI KELOMPOK PARASETAMOL DAN SENYAWA <i>O</i> -(ASETIL)PARASETAMOL.....	78
I. ANALISA PROBIT SENYAWA PARASETAMOL DAN SENYAWA <i>O</i> -(ASETIL)PARASETAMOL.....	80
J. TABEL KOLERASI (r).....	88
K. DOKUMENTASI PENELITIAN.....	89

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1 Hasil Pemeriksaan Organoleptis Senyawa <i>O</i> - (asetil)parasetamol.....	39
4.2 Hasil Pemeriksaan Titik Leleh Senyawa <i>O</i> - (asetil)parasetamol dan Parasetamol.....	40
4.3 Nilai R_f Senyawa <i>O</i> -(asetil)parasetamol dan Parasetamol	40
4.4 Analisis Karakteristik Spektrum Inframerah (IR) Parasetamol dan <i>O</i> -(asetil) Parasetamol.....	43
4.5 Karakteristik Spektrum $^1\text{H-NMR}$ Parasetamol.....	45
4.6 Karakteristik Spektrum $^1\text{H-NMR}$ Senyawa <i>O</i> - (asetil)parasetamol.....	45
4.7 Hasil Pengamatan Waktu Respon Mencit terhadap Panas Kelompok Kontrol (CMC-Na 0,5%)	47
4.8 Hasil Pengamatan Waktu Respon Mencit terhadap Panas Kelompok Pembanding (Parasetamol 25 mg/kgBB)	47
4.9 Hasil Pengamatan Waktu Respon Mencit terhadap Panas Kelompok Uji (<i>O</i> -(asetil) Parasetamol 25 mg/kgBB).....	48
4.10 Kumulatif Waktu Respon Mencit Terhadap Stimulasi Panas selama 1 Jam pada Kelompok Kontrol, Pembanding dan Kelompok Uji.....	48
4.11 Hasil Perhitungan ANAVA menggunakan Program SPSS...	49
4.12 Hasil Uji <i>Tukey</i> HSD 5% untuk Kelompok Kontrol, Pembanding dan Uji	50
4.13 Persentase Hambatan Nyeri Kelopok Kontrol, Pembanding Parasetamol dan Uji <i>O</i> -(asetil)parasetamol.....	51
4.14 Hasil Perhitungan Nilai ED_{50}	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1 Struktur Parasetamol, Fenetsal, Fenasetin, dan <i>O</i> - (Asetil)parasetamol	2
2.1 Ilustrasi mekanisme kerja NSAIDs	10
2.2 Rumus bangun parasetamol ($C_8H_9NO_2$)	11
2.3 Metabolisme parasetamol (asetaminofen) pada hati	12
2.4 Urutan kereaktifan derivat asam karboksilat.....	13
2.5 Reaksi pembentukan klorida asam menggunakan tionil klorida.....	14
2.6 Reaksi pembentukan klorida asam menggunakan <i>phosphorus trichloride</i>	14
2.7 Mekanisme reaksi asetilasi.....	14
2.8 Mekanisme reaksi <i>Schotten Baumann</i>	15
2.9 Skema proses rekristalisasi	16
2.10 Kromatografi lapis tipis	18
2.11 Spektrofotometer inframerah	20
3.1 Penyuntikan secara intraperitoneal.....	34
3.2 Skema kerja sintesis senyawa <i>O</i> -(asetil)parasetamol.....	36
3.3 Skema kerja rekristalisasi senyawa <i>O</i> -(asetil)parasetamol....	37
3.4 Skema kerja pelaksanaan uji aktivitas analgesik terhadap mencit.....	38
4.1 Hasil percobaan KLT parasetamol dan senyawa <i>O</i> - (asetil)parasetamol.....	41
4.2 Spektrum inframerah parasetamol dalam plat KBr.....	42

Gambar	Halaman
4.3 Spektrum inframerah senyawa <i>O</i> -(asetil)parasetamol dalam plat KBr	43
4.4 Spektrum ¹ H-NMR parasetamol.....	44
4.5 Spektrum ¹ H-NMR senyawa <i>O</i> -(asetil)parasetamol	45
4.6 Struktur parasetamol dan <i>O</i> -(asetil)parasetamol.....	55