

**STUDI FARMAKOKINETIKA DARI ASAM 2-(3-
KLOROMETILBENZOILOKSI)BENZOAT PADA TIKUS JANTAN
PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*)**



NATHANIA

2443014008

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

2018

**STUDI FARMAKOKINETIKA DARI ASAM 2-(3-
KLOROMETILBENZOILOKSI)BENZOAT PADA TIKUS JANTAN
PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*)**

SKRIPSI

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

OLEH:
NATHANIA
2443014008

Telah disetujui pada tanggal 28 Mei 2018 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,




Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D., Apt
NIK. 241.90.0176

Pembimbing II,



Senny Yesery Esar, S.Si., M.Si., Apt
NIK. 241.01.0520

Mengetahui,
Ketua Penguji



Prof. Dr. Bambang Soekardjo, SU., Apt
NIK. 241.06.0556

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Studi Farmakokinetika dari Asam 2-(3-klorometilbenzoidoksi)benzoat pada Tikus Jantan Putih (*Rattus norvegicus*)** 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 Mei 2018



Nathania

2443014008

LEMBAR PERNYATAAN KARYA ILMIAH NON PLAGIAT

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

Surabaya, Mei 2018



Nathania

2443014008

ABSTRAK

STUDI FARMAKOKINETIKA DARI ASAM 2-(3-KLOROMETILBENZOILOKSI)BENZOAT PADA TIKUS JANTAN PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*)

NATHANIA
2443014008

Asam 2-3-(klorometilbenzoioksi)benzoat adalah hasil sintesis turunan asam salisilat baru bertindak sebagai analgesik dan mengurangi efek iritasi yang disebabkan oleh asam salisilat. Pada penelitian ini, perlunya data parameter farmakokinetika untuk senyawa baru ini metode HPLC dan menggunakan hewan coba yaitu tikus jantan putih (*Rattus norvegicus*) dengan berat 200g usia 2-3 bulan secara oral. Dengan dosis yang diberikan 500 mg/kg BB. Parameter yang didapat untuk senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoioksi)benzoat untuk K_{el} 0,0177 menit⁻¹; $T_{1/2el}$ 39,41 menit; T_{maks} 28,93 menit; C_{maks} 0,5667 µg/mL; AUC 66,3157 µg menit/mL. Dari hasil tersebut dapat dilihat perbedaan parameter dengan asam asetilsalisilat terutama pada $t_{1/2el}$ yang semakin memanjang dikarenakan senyawa yang semakin lipofil hingga memanjangnya $t_{1/2el}$ jika dibandingkan dengan asam asetil salisilat dan semakin cepat dicapai untuk T_{maks} berkaitan dengan sifat lipofilisitas dari senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoioksi)benzoat yang lebih lipofilik jika dibandingkan dengan asam asetilsalisilat.

Kata kunci: Asam 2-3-(klorometilbenzoioksi)benzoat; farmakokinetika; tikus jantan putih (*Rattus norvegicus*).

ABSTRACT

STUDY PHARMACOKINETIC OF 2-(3- CHLOROMETHYLBENZOYLOXY)BENZOIC ACID IN WHITE MALE RATS (*RATTUS NORVEGICUS*)

NATHANIA
2443014008

We had synthesized a new compound of salicylic acid derivative, *namely 2-(3-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid* in order to find a compound higher analgesic activity and smaller ulcer irritation than acetylsalicylic acid. In this study, in the pharmacokinetics of this new compound in rats (*Rattus norvegicus*) was investigated, following a single dose oral administration of *2-(3-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid* (45 mg/K BW). Plasma samples of 6 healthy rats following 18 hour fasting period were collected before and up to 3 hours after oral administration of this new compound. Plasma concentration of compound were determined using a validated HPLC method. Pharmacokinetic parameters were determined using compartment model technique. The following pharmacokinetic parameters of *2-(3-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid* were as follows, $K_{el} = 0.0186 \text{ min}^{-1}$; $T_{1/2el} = 39.41 \text{ min}$; $T_{max} = 28.93 \text{ min}$; $C_{max} = 0.5667 \text{ } \mu\text{g/mL}$; $AUC = 66.3157 \text{ } \mu\text{g min/mL}$. This study found out that this new compound, exhibited a shorter time to reach maximum concentration (T_{max}) and a longer elimination from the body, compared to acetylsalicylic acid.

Keywords: *2-(3-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid*; pharmacokinetics; rat (*Rattusnorvegicus*).

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul Studi Farmakokinetika dari Asam 2-(3-klorometilbenzooiloksi)benzoat pada Tikus Jantan Putih (*Rattus norvegicus*) dapat terselesaikan dengan baik. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini:

1. Tuhan Yesus yang senantiasa mencurahkan berkat dan hikmatnya kepada penulis sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar dan baik.
2. Drs. Kuncoro Foe, G. Dip.Sc., Ph.D., Apt selaku dosen pembimbing pertama dan Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang bersedia memberikan waktu luangnya untuk dapat membimbing dan memberikan saran dalam menjalani pembuatan naskah dan proses penelitian serta telah memberikan sarana prasarana dalam menunjang perkuliahan di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
3. Senny Yesery Esar, S. Si., M. Si., Apt selaku dosen pembimbing dua yang telah membimbing dan memberikan saran dalam menjalani pembuatan naskah dan proses penelitian.
4. Prof. Dr. Bambang Soekardjo, SU., Apt selaku dosen penguji pertama yang telah memberikan saran untuk menunjang penelitian penulis sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar dan baik.

5. Selaku penguji kedua yang bersedia memberikan masukan untuk kelancaran penelitian dari awal hingga akhir penelitian.
6. Kedua orang tua dan keluarga penulis yang telah memberikan kasih sayang, dukungan dan doanya kepada penulis sehingga penulis tetap semangat dalam menyusun naskah penelitian dan menjalani penelitian dengan baik.
7. C. Caroline, S. Si., M. Si., Apt selaku Pembimbing Akademik sejak semester 1 hingga semester 8 ini yang selalu memberikan semangat dan motivasi kepada penulis.
8. Sumi Wijaya, Ph.D., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi yang selalu memberikan fasilitas yang terbaik untuk menunjang penelitian dan perkuliahan penulis.
9. Dr. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si. selaku Ketua Program Studi Strata 1 Farmasi yang memberikan metode pembelajaran yang terbaik untuk penulis.
10. Seluruh staf laboran, pak Anang, mbak Evi, pak Samsul, mbak Tyas, dan mas Dwi yang selalu sabar menghadapi penulis, membantu penulis dalam proses penyusunan naskah penelitian dan selalu memberikan saran kepada penulis untuk menunjang penelitian penulis.
11. Seluruh teman-teman penelitian farkin Fenny Desiany serta kakak kelas yang telah membantu, Maria Anabella, Ivana Gracita, Alexandra Christy yang selalu memberikan semangat dan saran kepada penulis agar penulis dapat menyelesaikan serangkaian penelitian dengan baik. Tetap semangat bagi yang masih berjuang ya.
12. Deka Jawara, terima kasih teman-teman telah bersedia menemani penulis dalam beberapa semester di Fakultas Farmasi semoga kita

tetap kompak sampai kapanpun dan tetap semangat bagi yang masih berjuang ya.

13. Seluruh mahasiswa Fakultas Farmasi 2014, tetap semangat ya teman-teman bagi yang masih berjuang di Fakultas Farmasi.
14. Seluruh teman-teman sintesis yang telah bersedia menemani penulis dalam beberapa waktu saat bekerja di laboratorium penelitian Desy Liyadi, Christina Thresdy sukses selalu.
15. Seluruh teman-teman solid yang telah bersedia diganggu oleh penulis dalam beberapa waktu Angelina Chiara, Titta Luciana, Nazelia Alfin, Erwin Budianto, Johan Waisakti, Willy Andrianto sukses selalu.
16. Angelina Chiara, Vincentia Santi Eka, dan Giovanny Natalia yang telah meluangkan waktunya untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

Penelitian ini dapat berjalan dengan baik karena dukungan dari orang-orang diatas. Terima kasih kepada seluruh pihak yang telah mendukung penulis dan penulis meminta maaf apabila pada naskah ini masih terdapat kekurangan. Akhir kata, penulis berharap penelitian ini dapat dilanjutkan atau dikembangkan.

Surabaya, 17 Februari 2018

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
BAB	
1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat penelitian	5
BAB	
2 LANDASAN TEORI	
2.1 Nyeri.....	6
2.2 Prostaglandin	6
2.3 Analgesik.....	8
2.4 Asam asetilsalisilat	10
2.5 Asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat	12
2.6 Farmakokinetik	17
2.6.1 Farmakokinetik	17
2.6.2 Ikatan obat dan protein.....	31
2.7 Hewan coba dan biologis tikus putih (<i>Rattus Norvegicus</i>).....	33
2.8 Cairan Biologis.....	34

	Halaman
2.9 Preparasi Sampel	35
2.10 Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT).....	38
2.11 Validasi Metode	42
 BAB	
3 METODOLOGI PENELITIAN	
3.1 Jenis Penelitian	50
3.2 Bahan dan Alat Penelitian	50
3.2.1 Bahan Penelitian	50
3.2.2 Alat	50
3.2.3 Hewan Coba.....	51
3.3 Rancangan Penelitian	52
3.4 Tahapan Penelitian	53
3.4.1 Identifikasi	53
3.4.1.1 Uji Organoleptis	53
3.4.1.2 Uji Titik Leleh	53
3.4.1.3 Kromatografi Lapis Tipis	54
3.4.2 Uji Validasi Metode.....	54
3.4.2.1 Penyiapan Fase Gerak	54
3.4.2.2 Pembuatan Larutan Baku Induk	55
3.4.2.3 Uji Linearitas	55
3.4.2.4 Uji presisi dan akurasi	56
3.4.3 Uji Farmakokinetik	56
3.4.3.1 Pra perlakuan	56
3.4.3.2 Persiapan dan pemilihan dosis senyawa uji	56
3.4.3.3 Perlakuan pada hewan uji	58
3.4.3.4 Pengamatan kadar.....	58

	Halaman
3.5 Teknik Analisis Data	59
3.5.1 Perhitungan Linearitas	59
3.5.2 Akurasi dan presisi	59
3.5.3 Perhitungan parameter farmakokinetika	59
BAB	
4 HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Identifikasi	61
4.1.1 Organoleptis	61
4.1.2 Hasil Uji Titik Leleh	62
4.1.3 Hasil Profil Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	62
4.2 Validasi Metode	65
4.2.1 Hasil Uji Linearitas	65
4.2.2 Akurasi dan presisi	67
4.3 Uji Farmakokinetik	68
BAB	
5 KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan Penelitian	78
5.2 Saran Penelitian	78
DAFTAR PUSTAKA	79
LAMPIRAN	82

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Hasil Uji Linearitas.....	82
2 Perhitungan Harga F dengan menggunakan program SPSS	85
3 Contoh perhitungan akurasi dan presisi	87
4 Tabel F.....	88
5 Tabel R	89
6 Perhitungan Farmakokinetika	90

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Harga Faktor Retardasi (RF) Asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat.....	15
2.2 Data Biologis tikus.....	33
2.3 Parameter validasi metode analisa	44
3.1 Volume pemberian dosis obat senyawa Asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat.....	57
4.1 Organoleptis.....	61
4.2 Hasil pemeriksaan titik leleh senyawa Asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat.....	62
4.3 Hasil uji KLT senyawa Asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat.....	63
4.4 Perhitungan linearitas	66
4.5 Hasil uji akurasi dan presisi senyawa Asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat.....	67
4.6 Perhitungan parameter profil farmakokinetika dengan menggunakan metode residual model satu kompartemen terbuka, model non kompartemen dan kompartemen tiga terbuka pada sampel pertama.	72
4.7 Perhitungan parameter profil farmakokinetika dengan menggunakan metode residual model satu kompartemen terbuka, model non kompartemen dan kompartemen tiga terbuka pada sampel kedua.	73
4.8 Perhitungan parameter profil farmakokinetika dengan menggunakan metode residual model satu kompartemen terbuka, model non kompartemen dan kompartemen tiga terbuka pada sampel ketiga.....	73
4.9 Rekapitulasi data parameter farmakokinetika terpilih dari hasil analisis data setelah pemberian senyawa Asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoate peroral dosis 500 mg/kgBB pada tikus jantan putih.....	74

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur asam asetilsalisilat	10
2.2 Struktur Asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat	13
2.3 Model satu kompartemen	19
2.4 Model dua kompartemen.....	19
2.5 Model tiga kompartemen.....	20
3.1 Rancangan penelitian	52
4.1 KLT	64
4.2 Kurva Linearitas	66
4.3 Kromatogram pada titik t 47,4 menit pada tikus uji	68
4.4 Profil farmakokinetika dari ketiga sampel	69
Kurva profil farmakokinetika senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat pada plasma tikus jantan putih pada sampel pertama.	70
Profil farmakokinetika senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat pada plasma tikus jantan putih pada sampel kedua.	70
Profil farmakokinetika senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat pada plasma tikus jantan putih pada sampel ketiga.	71