

**UJI STABILITAS
ASAM 2-(3-KLOROMETILBENZOILOKSI)BENZOAT
MENURUT METODE PEMERIKSAAN STABILITAS
ICH BAHAN DAN PRODUK OBAT BARU Q1A(R2)**



BENNY KRISTIAN

2443015107

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

2019

UJI STABILITAS
ASAM 2-(3-KLOROMETILBENZOILOKSI)BENZOAT MENURUT
METODE PEMERIKSAAN STABILITAS ICH BAHAN DAN
PRODUK OBAT BARU Q1A(R2)

SKRIPSI

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

OLEH:
BENNY KRISTIAN
2443015107

Telah disetujui pada tanggal 18 Juni 2019 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Drs. Kuncoro Foe, Ph.D.

NIK. 241.90.0176

Pembimbing II,



Senny Y.E. S.Si., M.Si., Apt.

NIK. 241.01.0520

Mengetahui,

Ketua Penguji



Drs. Marcellino Rudyanto, Ph.D., Apt.

NIK. 241.LB.0609

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Uji Stabilitas Asam 2-(3-klrometilbenzoiloksi)benzoat Menurut Metode Pemeriksaan Stabilitas ICH Bahan dan Produk Obat Baru Q1A(R2)** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Universitas Katolik 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, 18 Juni 2019



Benny Kristian
2443015107

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

Surabaya, 18 Juni 2019



Benny Kristian
2443015107

ABSTRAK

UJI STABILITAS ASAM 2-(3-KLOROMETILBENZOILOKSI)BENZOAT MENURUT METODE PEMERIKSAAN STABILITAS ICH BAHAN DAN PRODUK OBAT BARU Q1A(R2)

BENNY KRISTIAN
2443015107

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui stabilitas senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat menurut metode uji stabilitas ICH bahan dan produk obat baru Q1A(R2) selama penyimpanan 6 bulan yang digunakan untuk menentukan *shelf-life* dari senyawa ini. Sebelum uji stabilitas, dilakukan uji kemurnian melalui pengamatan organoleptis, titik leleh, serta hasil uji KLT, IR dan NMR. Uji stabilitas ini dilakukan dengan menggunakan *climatic chamber* pada kondisi penyimpanan $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$. Sampel diambil pada interval waktu berikut ini: 1, 2, 3, 4, 5, 7 hari, 2 minggu, 1, 2, 3, 4, 5, dan 6 bulan. Penetapan kadar senyawa ini dilakukan dengan menggunakan metode kromatografi cair kinerja tinggi. Selama masa penyimpanan 6 bulan, senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat bersifat stabil dan tidak teramati senyawa asam salisilat, yang diduga sebagai salah satu hasil urai, di dalam sampel. Sebagai kesimpulan, usia simpan senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat pada 25°C yaitu 3 tahun.

Kata kunci : Asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat, ICH, Stabilitas, kromatografi cair kinerja tinggi, *shelf-life*

ABSTRACT

A STABILITY STUDY OF 2-(3-CHLOROMETHYLBENZOYLOXY)BENZOIC ACID ACCORDING TO ICH STABILITY TESTING METHOD OF NEW MATERIAL AND DRUG PRODUCT Q1A (R2)

BENNY KRISTIAN
2443015107

The purpose of this study was to determine the stability of 2-(3-chloromethylbenzoyloxy)benzoic acid according to the ICH stability testing method of new material and drug product Q1A (R2) for 6 months storage which was used to determine the shelf life of this compound. Prior to stability test, the purity of this compound was performed by observing the organoleptic, melting point, TLC, IR, and NMR results. The stability test was done in a climatic chamber at the following storage conditions: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$. Samples were withdrawn at the following time intervals: 1, 2, 3, 4, 5, 7 days, 2 weeks, 1, 2, 3, 4, 5, and 6 months. The assay of this compound was performed using high performance liquid chromatography method. During 6-month storage, 2-(3-chloromethylbenzoyloxy)benzoic acid was found to be stable and salicylic acid, which is supposed to be one of the decomposition product, was not observed in the sample. In conclusion the shelf life of 2-(3-chloromethylbenzoyloxy)benzoic acid compound at 25°C was 3 years.

Keywords : 2-(3-chloromethylbenzoyloxy)benzoic acid, ICH, Stability, High Performance Liquid Chromatography, shelf-life

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat dan karunia-Nya, sehingga skripsi dengan judul “Uji Stabilitas Asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat Menurut Metode Uji Stabilitas ICH Q1A(R2)” dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan Pendidikan Strata-1 di Fakultas Farmasi Universita Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak akan bisa terselesaikan dengan baik tanpa bantuan orang-orang di sekitar, maka pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., G. Dip.Sc., Apt. dan Ibu Senny Yesery Esar, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu dan tenaga serta dukungan, petunjuk, pemikiran, dan saran yang sangat berharga selama proses perancangan hingga penyusunan naskah skripsi ini.
2. Bapak Drs. Marcellino Rudyanto, Ph.D., Apt. dan Bapak Dr. R.M. Wuryanto H., M.Sc., Apt. selaku tim penguji yang telah memberikan arahan, kritik serta saran yang sangat berguna dalam pengembangan skripsi ini.
3. Keluarga saya tercinta yang selalu memberikan dukungan selalu serta memberikan semangat agar skripsi ini dapat cepat terselesaikan dengan baik.
4. Seluruh staff dan kepala LPPM Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Bapak Hartono Pranjoto selaku kepala LPPM, Ibu Etty, Ibu Endah, Bapak Wongso selaku staff yang memberikan dukungan selalu serta memberikan semangat agar skripsi ini dapat cepat terselesaikan dengan baik.

5. Ibu Senny Yesery Esar, S.Si., M.Si., Apt. selaku dosen penasihat akademik yang telah banyak mendukung dan memberi nasihat dalam setiap kesulitan.
6. Bapak Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., G. Dip.Sc., Apt. selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya atas sarana dan prasarana yang diberikan selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
7. Ibu Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah membantu menyediakan sarana dan fasilitas sehingga skripsi ini dapat selesai dengan baik.
8. Ibu Dr. F. V. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si. selaku Ketua Prodi Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah menyediakan waktu selama proses penyelesaian naskah skripsi ini
9. Ibu Catherine Caroline, S.Si., M.Si., Apt. selaku kepala Laboratorium Penelitian yang telah menyediakan fasilitas selama pengerjaan skripsi ini.
10. Ibu Dr. Y. Lannie Hadisoewignyo, S.Si., M.Si., Apt. selaku kepala Laboratorium F&T Solida.
11. Mbak Tyas dan Mbak Evi sebagai laboran di Laboratorium Kimia Analisis dan Laboratorium Bioanalisis yang telah dengan rela membantu dan menemani pengerjaan skripsi di Laboratorium.
12. Pak Samsul sebagai laboran di Laboratorium F&T Solida.
13. Mas Dwi sebagai laboran di Laboratorium Penelitian
14. Pak Kus sebagai laboran di Laboratorium Kimia Analisis Universitas Airlangga Surabaya yang telah rela meluangkan waktu, membantu dan menemani pengerjaan skripsi di Laboratorium.

15. Teman – teman satu tim turunan salisilat dan Yosephat Venus Alde B yang selalu menemani, membantu, memberi masukan, dan bekerja sama menyelesaikan skripsi ini sehingga skripsi ini terselesaikan.
16. Teman – teman “The Junior” dan teman – teman seangkatan 2015 yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang selalu mendukung dan menyemangati saya dalam pengerjaan skripsi ini.

Mengingat bahwa skripsi ini merupakan pengalaman belajar dalam merencanakan, melaksanakan, dan menyusun suatu karya ilmiah, maka skripsi ini masih jauh dari sempurna sehingga kritik dan saran dari semua pihak sangat diharapkan. Semoga penelitian ini bermanfaat dalam melakukan penelitian lebih lanjut yang lebih berguna bagi pengembangan ilmu kefarmasian di masa depan dan dapat bermanfaat bagi kepentingan masyarakat luas.

Surabaya, 18 Juni 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Penelitian.....	1
1.2 Perumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Hipotesis Penelitian.....	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tinjauan Asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat.....	6
2.2 Tinjauan tentang Uji Kemurnian Senyawa	11
2.2.1 Pengujian Titik Leleh.....	11
2.2.2 Pengujian dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT).....	11
2.2.3 Uji Spektrofotometri Inframerah (IR).....	12
2.2.4 Uji Spektroskopi Resonansi Magnetik Inti (RMI).....	13
2.3 Tinjauan tentang Kromatografi.....	13
2.3.1 Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT).....	14
2.3.2 Penggolongan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi.....	15
2.3.3 Instrumen Kromatografi Cair Kinerja Tinggi.....	15
a Wadah Fase Gerak pada KCKT.....	16

	Halaman
b	Fase Gerak pada KCKT 17
c	Pompa pada KCKT 17
d	Penyuntikan Sampel pada KCKT (<i>Injector</i>)..... 18
e	Kolom pada KCKT 18
f	Fase Diam pada KCKT 20
g	Detektor 20
h	Komputer, Integrator, atau Rekorder 22
2.3.4	Parameter Kromatografi Cair Kinerja Tinggi 22
a	Waktu Retensi 22
b	Jumlah Lempeng (<i>Plate Number</i>)..... 23
c	Tinggi Setara Pelat Teoritis 24
d	Faktor Kapasitas 24
e	Faktor Asimetri..... 25
f	Selektivitas 26
g	Resolusi..... 27
2.4	Tinjauan tentang Validasi Metode 27
2.4.1	Ketepatan (akurasi)..... 29
2.4.2	Presisi..... 30
2.4.3	Selektivitas 31
2.4.4	Batas Deteksi (<i>limit of detection, LOD</i>)..... 31
2.4.5	Batas Kuantifikasi (<i>limit of quantification, LOQ</i>) 32
2.4.6	Linieritas 32
2.4.7	Kisaran (<i>range</i>)..... 33
2.4.8	Kekasaran (<i>ruggedness</i>) 34
2.4.9	Ketahanan (<i>robustness</i>)..... 34
2.5	Tinjauan Uji Stabilitas..... 34
2.5.1	Stabilitas <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> (API)..... 36

	Halaman
2.5.2 Frekuensi Uji.....	36
2.5.3 Kondisi Penyimpanan.....	37
2.6 Tinjauan tentang <i>Climatic Chamber</i>	38
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN	39
3.1 Jenis Penelitian.....	39
3.2 Bahan dan Alat Penelitian.....	39
3.2.1 Bahan Penelitian.....	39
3.2.2 Alat.....	39
3.3 Rancangan Penelitian.....	40
3.4 Tahap Penelitian.....	40
3.4.1 Identifikasi.....	40
a Uji Organoleptis.....	41
b Uji Titik Leleh.....	41
c Kromatografi Lapis Tipis.....	41
d Spektrofotometri Infra Merah (IR).....	42
e Spektrofotometri Nuclear Magnetic Resonance (NMR).....	43
3.4.2 Uji Validasi Metode.....	43
a Penyiapan Fase Gerak.....	43
b Pembuatan Larutan Baku Induk.....	43
c Uji Linieritas.....	43
d Uji Akurasi dan Presisi.....	44
3.4.3 Uji Stabilitas.....	44
a Penyiapan <i>Climatic Chamber</i>	44
b Memasukkan Senyawa ke Dalam <i>Climatic Chamber</i>	44
c Pengambilan sampel sesuai waktu yang ditentukan.....	45

	Halaman
d	
Penetapan kadar asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat	45
3.5	Teknik Analisis Data
3.5.1	Perhitungan Linieritas
3.5.2	Akurasi dan Presisi
BAB 4	HASIL DAN PEMBAHASAN.....
4.1	Identifikasi.....
4.1.1	Uji Organoleptis
4.1.2	Uji Titik Leleh.....
4.1.3	Uji Kromatografi Lapis Tipis
4.1.4	Uji Spektrofotometri Inframerah (IR).....
4.1.5	Uji NMR (<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>).....
4.2	Validasi Metode.....
4.2.1	Hasil Uji Selektivitas
4.2.2	Hasil Uji Linieritas
4.2.3	Hasil Uji Akurasi dan Presisi.....
4.3	Hasil Uji Stabilitas
4.3.1	Hasil Penetapan Kadar
4.3.2	Uji Spektrofotometer Inframerah (IR)
4.3.3	Uji NMR (<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>).....
4.3.4	Penentuan Usia Simpan.....
BAB 5	KESIMPULAN DAN SARAN.....
5.1	Kesimpulan.....
5.2	Saran
DAFTAR PUSTAKA
LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Harga faktor Retardansi (Rf) Asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat	8
Tabel 2.2 Parameter farmakokinetika dan profil farmakokinetika Asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat	11
Tabel 2.3 Parameter Validasi tiap Kategori	28
Tabel 2.4 Kondisi penyimpanan secara umum	37
Tabel 4.1 Organoleptis Asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat...	48
Tabel 4.2 Hasil Pemeriksaan Titik Leleh Asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat	48
Tabel 4.3 Harga Rf Senyawa Asam 2-(3-Klorometilbenzoiloksi)benzoat	49
Tabel 4.4 Intepretasi spektrum inframerah senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat	51
Tabel 4.5 Data Resonansi Magnet Inti Hidrogen (¹ H-NMR) dan Karbon (¹³ C-NMR) senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat dengan pelarut aseton-d6.....	54
Tabel 4.6 Hasil Uji Selektivitas dengan fase gerak metanol : dapar fosfar pH 7 (1:1).....	55
Tabel 4.7 Hasil Perhitungan Uji Linieritas Asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat dan Asam Salisilat.....	57
Tabel 4.8 Hasil uji akurasi dan presisi asam salisilat dan asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat	59
Tabel 4.9 Kadar senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat setelah penyimpanan 185 hari	60
Tabel 4.10 Data Resonansi Magnetik Inti Hidrogen (¹ H-NMR) dan Karbon (¹³ C-NMR) senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat setelah penyimpanan 185 hari dengan pelarut aseton-d6 ...	63

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat.....	6
Gambar 2.2 Diagram Blok Sistem KCKT Secara Umum	16
Gambar 2.3 Pengukuran efisiensi kromatogram dari puncak Gaussian	23
Gambar 2.4 Isoterm sorpsi profil-profil puncak yang dihasilkan.....	25
Gambar 2.5 Menghitung besarnya TF pada kromatogram	26
Gambar 2.6 Pengukuran resolusi 2 puncak yang berdekatan.....	27
Gambar 2.7 <i>Climatic Chamber</i>	38
Gambar 3.1 Rancangan Penelitian	40
Gambar 4.1 Hasil KLT (Kromatografi Lapis Tipis).....	50
Gambar 4.2 Spektrum inframerah senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat <i>overlay</i> asam salisilat	51
Gambar 4.3 Spektra Resonansi Magnetik Inti Hidrogen ($^1\text{H-NMR}$)...	53
Gambar 4.4 Spektra Resonansi Magnetik Inti Karbon ($^{13}\text{C-NMR}$).....	53
Gambar 4.5 Kromatogram fase gerak metanol : dapar fosfat pH 7 (1:1)	55
Gambar 4.6 Kromatogram asam salisilat (A), asam 2-(3 klorometilbenzoiloksi)benzoat (B), dan pelarut (C)	55
Gambar 4.7 Kurva Linieritas Senyawa Asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat	57
Gambar 4.8 Kurva Linieritas Senyawa Asam Salisilat.....	57
Gambar 4.9 Kromatogram senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat setelah penyimpanan 185 hari	61

Gambar 4.10 Spektrum Inframerah senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat setelah penyimpanan 185 hari.....	61
Gambar 4.11 Spektra Resonansi Magnetik Inti Hidrogen ($^1\text{H-NMR}$) setelah penyimpanan 185 hari.....	62
Gambar 4.12 Spektra Resonansi Magnetik Inti Karbon ($^{13}\text{C-NMR}$) setelah penyimpanan 185 hari.....	63

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran A Perhitungan Selektivitas	69
Lampiran B Hasil Uji Linieritas	71
Lampiran C Perhitungan Akurasi dan Presisi	72
Lampiran D Hasil Penetapan Kadar Uji Stabilitas.....	74
Lampiran E Hasil Perbesaran Spektra Resonansi Magnetik Inti Hidrogen ($^1\text{H-NMR}$)	75