

**STUDI FARMAKOKINETIKA DARI ASAM 2-(4-
KLOROMETILBENZOILOKSI)BENZOAT PADA TIKUS PUTIH
JANTAN (*RATTUS NORVEGICUS*)**



FENNY DESIANI SUGIARNO

2443014044

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2019**

**STUDI FARMAKOKINETIKA DARI ASAM 2-(4-
KLOROMETILBENZOILOKSI)BENZOAT PADA TIKUS PUTIH
JANTAN (*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:
FENNY DESIANI SUGIARNO
2443014044

Telah disetujui pada tanggal 17 Oktober 2019 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
NIK. 241.01.0520

Mengetahui,
Ketua Penguji



Prof. Dr. J.S. Ami Soewandi, Apt.
NIK. 241.03.0452

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Studi Farmakokinetika dari Asam 2-(4-klorometilbenzoidoksi)benzoat pada Tikus Putih Jantan (*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, 17 Oktober 2019



Fenny Desiani Sugiarno

2443014044

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, 17 Oktober 2019



Fenny Desiani Sugiarno

2443014044

ABSTRAK

STUDI FARMAKOKINETIKA DARI ASAM 2-(4-KLOROMETILBENZOILOKSI)BENZOAT PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*)

FENNY DESIANI SUGIARNO
2443014044

Senyawa hasil sintesis turunan asam salisilat, yaitu 2-(4-(klorometilbenzoiloksi)benzoat telah ditemukan sebagai senyawa dengan aktivitas analgesik yang lebih tinggi dan iritasi lambung lebih kecil daripada asam asetilsalisilat. Dalam penelitian ini, dilakukan studi farmakokinetika dari senyawa tersebut pada tikus (*Rattus norvegicus*), dengan pemberian dosis oral sebanyak 45 mg/kg BB. Sampel plasma yang digunakan dari tikus sehat yang telah dipuasakan selama 18 jam, diberikan senyawa ini secara oral. Pengamatan kadar senyawa dalam plasma kemudian di amati selama 3 jam dilakukan dengan metode HPLC yang telah divalidasi. Parameter farmakokinetika ditentukan menggunakan teknik model kompartemen. Parameter farmakokinetika 2-(4-(klorometilbenzoiloksi)benzoat adalah K_{el} 0,02 menit⁻¹; $T_{1/2el}$ 41,72 menit; T_{maks} 16,91 menit; C_{maks} 0,53 µg/mL; AUC 564,15 µg mL/menit. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa baru ini memiliki waktu yang lebih singkat untuk mencapai konsentrasi maksimum (T_{maks}) dan eliminasi lebih lama dalam tubuh, dibandingkan dengan asam asetilsalisilat.

Kata kunci : Asam 2-(4-klorometilbenzoiloksi)benzoat; farmakokinetika; tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*).

ABSTRACT

A PHARMACOKINETIC STUDY OF 2-(4- CHLOROMETHYLBENZOYLOXY)BENZOIC ACID IN MALE ALBINO RATS (*Rattus norvegicus*)

FENNY DESIANI SUGIARNO
2443014044

We had synthesized a new compound of salicylic acid derivative, *namely 2-(4-(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-(4-(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 compartmental model technique. The following pharmacokinetic parameters of *2-(4-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid* were as follows, K_{el} 0.02 min^{-1} ; $T_{1/2el}$ 41.72 min ; T_{max} 16.91 min ; C_{maks} 0.53 $\mu g/mL$; AUC 564.15 $\mu g mL/min$. 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-(4-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid*; pharmacokinetics; rat (*Rattus norvegicus*).

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-(4-klorometilbenzoidoksi)benzoat pada Tikus Putih Jantan (*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 serta menjadi Pembimbing Akademik yang selalu memberikan semangat dan motivasi kepada penulis.

4. Prof. Dr. J.S. Ami Soewandi., Apt selaku dosen penguji yang telah memberikan saran untuk menunjang penelitian penulis sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar dan baik.
5. Drs. Didik Hasmono, MS., Apt selaku penguji kedua yang bersedia memberikan masukan untuk kelancaran penelitian dari awal hingga akhir penelitian.
6. Papa Sesin Sugiarno, mama Tan Fei Lan, cece Yenny Oktoviani Sugiarno dan adik Jenny Stephanie Sugiarno dan adik Stefan Saputra Sugiarno atas segala bentuk dukungan, doa dan semangat yang tidak hentinya diberikan sampai terselesaikannya skripsi ini.
7. Sumi Wijaya, Ph.D., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi yang selalu memberikan fasilitas yang terbaik untuk menunjang penelitian dan perkuliahan penulis.
8. Dr. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si. selaku Ketua Program Studi Strata 1 Farmasi yang memberikan metode pembelajaran yang terbaik untuk penulis.
9. Seluruh staf laboran, pak Anang, mbak Evi, 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.
10. Seluruh teman-teman penelitian farkin Nathania 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.

11. Teman-teman seperjuangan (Yuta, Rizki, Feby, Tantin, Navy, Hanny) yang selalu saling menyemangati agar terus berusaha, memberikan dorongan dan nasehat satu sama lain
12. Teman-teman BEM-FF UKWMS periode 2016/2017, terima kasih atas kebersamaan, dukungan dan semangatnya selama penyusunan skripsi ini.
13. Seluruh mahasiswa Fakultas Farmasi 2014, tetap semangat ya teman-teman bagi yang masih berjuang di Fakultas Farmasi.

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, 8 Agustus 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Perumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2 LANDASAN TEORI	
2.1 Analgesik.....	5
2.2 Asam Asetilsalisilat	6
2.3 Asam 2-(4-klometilbenzoiloksi)benzoat.....	7
2.4 Farmakokinetika	11
2.5 Hewan coba dan biologis tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>).....	16
2.6 Plasma Darah	17
2.7 Preparasi Sampel	18
2.7.1 Deproteinasi.....	19
2.8 Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT).....	20

Halaman

2.9 Validasi Metode.....	21
2.9.1 Spesifisitas dan Selektifitas	23
2.9.2 Linearitas	24
2.9.3 Akurasi	25
2.9.4 Presisi	25
2.9.5 Batas Deteksi (LOD)	26
2.9.6 Batas Kuantifikasi (LOQ).....	27
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN	
3.1 Jenis Penelitian	28
3.2 Bahan dan Alat Penelitian	28
3.2.1 Bahan Penelitian.....	28
3.2.2 Alat	28
3.2.3 Hewan Coba	29
3.3 Rancangan Penelitian.....	29
3.4 Tahapan Penelitian	29
3.4.1 Uji Kemurnian Senyawa.....	29
a. Uji Titik Leleh	29
b. Kromatografi Lapis Tipis	30
3.4.2 Validasi Metode.....	30
a. Penyiapan Fase Gerak.....	30
b. Pembuatan Larutan Baku Induk	30
c. Uji Linaeritas	31
d. Uji Presisi dan Akurasi	31
3.4.3 Uji Farmakokinetika	32
a. Pra Perlakuan	32
b. Persiapan dan Pemilihan Dosis Senyawa Uji	32

	Halaman
c. Perlakuan pada Hewan Uji	33
d. Pengamatan Kadar	34
3.5 Teknik Analisis Data	34
3.5.1 Perhitungan Linaeritas	34
3.5.2 Akurasi dan Presisi	34
3.5.3 Perhitungan Parameter Farmakokinetika	35
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Identifikasi	37
4.1.1 Organoleptis	37
4.1.2 Hasil Uji Titik Leleh	38
4.1.3 Hasil Profil Kromatografi Lapis Tipis	38
4.2 Validasi Metode	41
4.2.1 Hasil Uji Linearitas	41
4.2.2 Akurasi dan Presisi	43
4.3 Uji Farmakokinetika	44
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan Penelitian	51
5.2 Saran Penelitian	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN	56

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Harga Faktor Retardasi	9
Tabel 2.2 Parameter validasi metode analisa	23
Tabel 3.1 Volume Pemberian Obat.....	32
Tabel 4.1 Hasil Pemeriksaan Organoleptis	37
Tabel 4.2 Hasil Uji Titik Leleh.....	38
Tabel 4.3 Hasil Uji Kromatografi Lapis Tipis (KLT).....	39
Tabel 4.4 Perhitungan Linearitas	42
Tabel 4.5 Hasil Uji Akurasi dan Presisi.....	43
Tabel 4.6 Perhitungan parameter profil farmakokinetika dengan menggunakan metode model nonkompartemen, model satu kompartemen terbuka, dan kompartemen dua terbuka pada sampel pertama	46
Tabel 4.7 Perhitungan parameter profil farmakokinetika dengan menggunakan metode model non kompartemen, model satu kompartemen terbuka, dan kompartemen dua terbuka pada sampel kedua	46
Tabel 4.8 Perhitungan parameter profil farmakokinetika dengan menggunakan metode model non kompartemen, model satu kompartemen terbuka, dan kompartemen dua terbuka pada sampel ketiga	47
Tabel 4.9 Rekapitulasi data parameter farmakokinetika terpilih dari hasil analisis data setelah pemberian senyawa asam 2-(4-klorometilbenzoiloksi)benzoat peroral dosis 500 mg/kgBB pada tikus jantan putih Uji presisi dan akurasi.....	47

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur Asam Asetilsalisilat	6
Gambar 2.2 Struktur Asam 2-(4-klorometilbenzoiloksi)benzoate.....	8
Gambar 2.3 Model Satu Kompartemen	14
Gambar 2.4 Model Dua Kompartemen.....	15
Gambar 4.1 KLT.....	40
Gambar 4.2 Kurva Linearitas	42
Gambar 4.3 Kromatogram cuplikan dari sampel.....	44
Gambar 4.4 Profil Farmakokinetika dari ketiga sampel	45

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Hasil Uji Linaeritas	56
Lampiran 2 Perhitungan Harga F.....	59
Lampiran 3 Contoh perhitungan akurasi dan presisi	61
Lampiran 4 Tabel F	62
Lampiran 5 Tabel R.....	63
Lampiran 6 Perhitungan Farmakokinetika	64