

**UJI STABILITAS
ASAM 2-(4-(KLOROMETIL)BENZOILOKSID)BENZOAT
MENURUT METODE PEMERIKSAAN STABILITAS
ICH BAHAN DAN PRODUK OBAT BARU Q1A(R2)**



YOSEPHAT VENUS ALDE BARAN

2443015154

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

**UJI STABILITAS
ASAM 2-(4-(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT MENURUT
METODE PEMERIKSAAN STABILITAS ICH BAHAN DAN
PRODUK OBAT BARU Q1A(R2)**

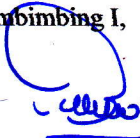
SKRIPSI

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

OLEH:
YOSEPHAT VENUS ALDE BARAN
2443015154

Telah disetujui pada tanggal 18 juni 2019 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., Apt.

NIK. 241.90.0176

Pembimbing II,

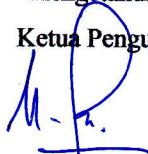


Senny Yesery Esar, S.Si., M.Si., Apt.

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-(4-(klorometil)benzoiloksi)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



Yosephat Venus Alde Baran

2443015154

LEMBAR PERNYATAAN KARYA ILMIAH NON PLAGIAT

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



Yosephat Venus Alde Baran
2443015154

ABSTRAK

UJI STABILITAS ASAM 2-(4-(KLOROMETIL)BENZOILOKSI)BENZOAT MENURUT METODE PEMERIKSAAN STABILITAS ICH BAHAN DAN PRODUK OBAT BARU Q1A(R2)

YOSEPHAT VENUS ALDE BARAN
2443015154

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui stabilitas senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat yang akan digunakan sebagai acuan untuk menentukan waktu simpan setelah dilakukan uji stabilitas menurut metode pemeriksaan stabilitas ICH bahan dan produk obat baru Q1A(R2). Sebelum melakukan 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-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat bersifat stabil dan tidak teramati senyawa asam salisilat, yang diduga sebagai salah satu hasil urai dalam sampel. Sebagai kesimpulan, usia simpan senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat pada 25°C yaitu lebih dari 3 tahun.

Kata kunci: Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat, ICH, Stabilitas, Kromatografi Cair Kinerja Tinggi, waktu simpan

ABSTRACT

A STABILITY STUDY OF 2-(4-(CHLOROMETHYL)BENZOYLOXY)BENZOIC ACID ACCORDING TO ICH STABILITY TESTING METHOD OF NEW MATERIAL AND DRUG PRODUCT Q1A (R2)

**YOSEPHAT VENUS ALDE BARAN
2443015154**

The purpose of this study was to determine the stability of 2-(4-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid compounds which will be used as a reference to determine the storage time after stability testing according to the ICH stability inspection method of new materials and medicinal products Q1A (R2). Before the stability test was carried out, 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-(4-(chloromethyl)benzoyloxy)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 storage time of 2-(4-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid compound at 25°C is up to 3 years.

Keywords : 2-(4-(chloromethyl)benzoyloxy)benzoic acid, ICH, Stability, High Performance Liquid Chromatography, storage time

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat rahmat dan karunia-Nya, sehingga skripsi dengan judul “Uji Stabilitas Asam 2-(4-Klorometil Benzoiloksi)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 Universitas 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 yang selalu memberikan dukungan serta memberikan semangat agar skripsi ini dapat cepat terselesaikan dengan baik.
4. Ibu Senny Yesery Esar, S.Si., M.Si., Apt. selaku dosen penasihat akademik yang telah banyak mendukung dan memberi nasihat dalam setiap kesulitan.

5. 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.
6. 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.
7. 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
8. Ibu Catherine Caroline, S.Si., M.Si., Apt. selaku kepala Laboratorium Penelitian yang telah menyediaka fasilitas selama pengerjaan skripsi ini.
9. Ibu Dr. Y. Lannie Hadisoewignyo, S.Si., M.Si., Apt. selaku kepala Laboratorium F&T Solida.
10. 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.
11. Pak Samsul sebagai laboran di Laboratorium F&T Solida.
12. Mas Dwi sebagai laboran di Laboratorium Penelitian
13. Pak Kus sebagai laboran di Laboratorium Kimia Analisis Universitas Airlangga Surabaya yang telah rela meluangkan waktu, membantu dan menemai pengerjaan skripsi di Laboratorium.

14. Teman – teman satu tim turunan salisilat dan Benny Kristian yang selalu menemani, membantu, memberi masukan, dan bekerja sama menyelesaikan skripsi ini sehingga skripsi ini terselesaikan.
15. Teman – teman “Pengagum Mia Khalifa”, teman- teman “Nongki”, teman-teman “Rakat Squad” dan teman – teman seangkatan 2015 yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang selalu mendukung dan menyemangati saya dalam pengerjaan skripsi ini.
16. Teman-teman berjuang saya, Pius dan Sarah yang selalu memberi semangat kepada saya untuk menyelesaikan 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,

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Penelitian	1
1.2. Rumusan Masalah.....	7
1.3. Tujuan Penelitian	7
1.4. Hipotesa Penelitian	8
1.5 Manfaat Penelitian	8
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1 TinjauanAsam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat.....	9
2.2 Tinjauan tentang Kromatografi.....	10
2.2.1 Kromatografi Cair Kinerja Tinggi	11
2.3 Pengembangan Metode Analisa dan Validasi Metode.....	12
2.3.1 Pengembangan Metode.....	12
2.3.2 Validasi Metode.....	13
2.4 Tinjauan tentang Uji Stabilitas.....	19
BAB 3 METODE PENELITIAN	23
3.1 Jenis Penelitian	23
3.2 Bahan dan Alat Penelitian.....	23

	Halaman
3.2.1 Bahan Penelitian.....	23
3.2.2 Alat	23
3.3 Rancangan Penelitian.....	24
3.4 Tahap Penelitian	24
3.4.1 Uji Identifikasi.....	24
3.4.1.1 Uji Titik Leleh.....	25
3.4.1.2 Kromatografi Lapis Tipis	25
3.4.1.3 Uji FTIR.....	25
3.4.1.4 Uji NMR	26
3.4.2 Uji Validasi Metode.....	26
3.4.2.1 Penyiapan Fase Gerak.....	26
3.4.2.2 Pembuatan Larutan Baku Induk	26
3.4.2.3 Uji Selektivitas	27
3.4.2.4 Uji Linearitas	27
3.4.2.5 Uji Akurasi dan Presisi.....	28
3.4.3 Uji Stabilitas	28
3.4.3.1 Menyimpan dan Mengambil Senyawa Sampel Dari Climatic Chamber.....	28
3.4.3.2 Penetapan Kadar Senyawa.....	28
3.4.3.3 Penentuan Waktu Simpan.....	29
3.5 Analisis Data.....	29
3.5.1 Perhitungan Linieritas.....	29
3.5.2 Uji Akurasi dan Presisi	29
3.5.3 Data Sampel.....	30
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	31
4.1 Uji Identifikasi	31

	Halaman
4.1.1 Uji Organoleptis	31
4.1.2 Uji Titik Leleh	31
4.1.3 Uji Kromatografi Lapis Tipis	32
4.1.4 Uji FTIR	34
4.1.5 Uji NMR.....	35
4.2 Uji Validasi Metode.....	37
4.2.1 Hasil Uji Selektivitas	38
4.2.2 Hasil Uji Linieritas	40
4.2.3 Hasil Uji Akurasi dan Presisi.....	41
4.3 Hasil Uji Stabilitas	42
4.3.1 Hasil Uji Stabilitas Melalui Penetapan Kadar	42
4.3.2 Hasil Uji FTIR.....	46
4.3.3 Hasil Uji NMR	48
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	50
5.1 Kesimpulan.....	50
5.2 Saran	50
Daftar Pustaka.....	51
LAMPIRAN	53

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.3 Parameter Validasi tiap Kategori.....	19
2.4 Jenis Studi dan Kondisi Penyimpanan serta Durasi.....	21
4.1 Organoleptis Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat	31
4.2 Hasil Pemeriksaan Titik Leleh Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat.....	31
4.3 Hasil Pemeriksaan Kromatografi Lapis Tipis Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat.....	32
4.4 Hasil Pemeriksaan FTIR Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat.....	35
4.5 Hasil Perhitungan Uji Selektivitas Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat.....	39
4.6 Hasil Uji Linieritas Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat.....	40
4.7 Hasil Uji Linearitas Asam Salisilat	40
4.8 Akurasi dan Presisi Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat.....	42
4.9 Ekstrapolasi Persen Uraian dan Waktu Simpan	43
4.10 Hasil Uji Stabilitas asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat.....	44
4.11 Hasil Pemeriksaan FTIR Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat setelah disimpan selama 6 bulan	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat.....	9
2.2 Komponen Validasi Metode.....	14
4.1 Hasil Uji Kromatografi Lapis Tipis.....	33
4.2 Hasil Uji FTIR Asam 2-(4(klorometil)benzoiloksi)benzoat.....	34
4.3 Hasil Uji ¹³ C-NMR senyawa Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat.....	36
4.4 Hasil Uji ¹ H-NMR senyawa Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat.....	36
4.5 Hasil Uji Selektivitas Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat.....	38
4.6 Kurva Linearitas asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat.....	40
4.7 Kurva Linieritas Asam Salisilat.....	41
4.8 Grafik Hasil Uji Stabilitas Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat.....	43
4.9 Kromatogram senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat setelah penyimpanan 186 hari.....	46
4.10 Hasil Uji FTIR pada senyawa Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat yang telah disimpan selama 6 bulan.....	47
4.11 Hasil Uji ¹³ C-NMR setelah disimpan selama 6 bulan.....	48
4.12 Hasil Uji ¹³ H-NMR setelah disimpan selama 6 bulan.....	48

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Contoh Perhitungan Selektivitas	53
2. Hasil Uji Linieritas	54
3. Perhitungan Akurasi dan Presisi.....	55
4. Tabel r	56
5. Acuan Penentuan Hasil Spektrofotometri Infra Merah	57