



Metode RPTLC dan Optimasi Fase Gerak Dalam Penetapan Harga R_m Sebagai Salah Satu Parameter Lipofilisitas Dalam Rancangan Obat

Gunardi ¹, Ratna Asmah S. ², Bambang Tri Purwanto ³, Edy Sulistyowati ⁴, Siti Musinah ⁵

ABSTRACT

RPTLC and optimizing mobile phase methods in R_m value determination as one of lipophilicity parameters in drug design

Background: The early process to successfully achieve its target is drug penetration or absorption. Of the three physicochemical parameters i.e, lipophilicity, electronic and steric parameters, the lipophilicity parameter is the most responsible in drug absorption process. The research was aimed to determine retention modified (R_m) value of barbituric acid compound derivatives using RPTLC method and mobile phase optimizing.

Methods: This study was conducted on barbituric acid compound derivatives by using reverse phase thin layer chromatography (RPTLC). Silica Gel GF 254 that had been submerged in the mixture of liquid paraffin and petroleum ether (95:5) was used as a stationary phase. The mixture of polar to non polar solvent was used as mobile phase.

Results: Research showed that in this method the most optimum of mobile phase was indicated by methanol and acetic acid mixture in the ratio of (1:9). The resulted R_m values of 5,5-diethylbarbituric acid, 5,5-diallylbarbituric acid, 5-allyl-5-isopropylbarbituric acid, 5-allyl-5-isobutylbarbituric acid, 5-ethyl-5-(1-methylbutyl) barbituric acid, 5-(1-cyclohexene-1-yl)-1,5-dimethylbarbituric acid and 5-ethyl-5-phenylbarbituric acid were as follow 0.116; 0.144; 0.162; 0.221; 0.262; 0.187 and 0.199.

Conclusions: The most optimum mobile phase in this method was the mixed solvents that had lower polarity, i.e, the mix of methanol and acetic acid in the ratio of (1:9). The (H), (H₂) and (P₂) substituents in barbituric acid nuclei showed, the longer carbon chain, the higher the R_m values, however the existing of double bond in such substituents will decrease the R_m value.

Keywords: RPTLC, mobile phase, R_m value

ABSTRAK

Latar belakang: Proses awal keberhasilan obat dalam mencapai target adalah penetrasi atau absorpsi. Parameter lipofilisitas paling bertanggung jawab terhadap proses absorpsi obat dibanding parameter elektronik dan sterik. Tujuan penelitian ini adalah penggunaan metode RPTLC dan optimasi fase gerak dalam penentuan harga retention modified (R_m) senyawa turunan asam barbiturat.

Metode: Penelitian dilakukan terhadap senyawa turunan asam barbiturat, dengan metoda kromatografi lapis tipis fase terbalik. Digunakan fase diam silika gel GF 254 yang telah dibacem dengan campuran parafin cair dan petroleum eter dengan perbandingan (95:5). Fase gerak yang digunakan dipilih campuran pelarut dari yang sangat polar sampai yang kurang polar.

Hasil: Fase gerak yang paling optimum digunakan dalam metode ini adalah campuran metanol dan asam asetat dengan perbandingan (1:9). Harga R_m yang diperoleh secara berturut-turut, asam 5,5-dietilbarbiturat, asam 5,5-dialilbarbiturat, asam 5-alil-5-isopropilbarbiturat, asam 5-alil-5-isobutilbarbiturat, asam 5-etil-5-(1-metilbutil) barbiturat, asam 5-(1-sikloheksen-1-il) 1,5-dimetilbarbiturat dan asam 5-etil-5-fenilbarbiturat adalah: 0,116; 0,144; 0,162; 0,221; 0,262; 0,187 dan 0,199.

¹ Bagian Kimia Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Jl. Dr. Sutomo No. 18, Semarang

² Jurusan Kimia Medisinal Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Yogyakarta

³ Jurusan Kimia Medisinal Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Jl. Dharmawangsa, Surabaya

⁴ Jurusan Kimia F MIPA UNY, Jl. Karang Malang, Yogyakarta

⁵ Kopertis Wilayah V Yogyakarta

Simpulan: Fase gerak yang paling optimum dalam metoda ini adalah bukan fase berair, tetapi berupa campuran pelarut yang mempunyai polaritas rendah, yakni campuran metanol dan asam asetat dengan perbandingan (1:9). Substituen atom

PENDAHULUAN

Rancangan obat adalah usaha dalam pengembangan obat baru secara rasional dengan semaksimal mungkin mengurangi faktor coba-coba. Tujuannya adalah untuk mendapatkan obat baru yang ideal, meskipun hingga kini belum pernah ditemukan obat yang ideal, tetapi usaha ke arah itu tidak pernah berhenti. Usaha untuk sedapat mungkin mendapatkan obat yang lebih baik, berkhasiat, spesifik, aman, seminimum mungkin efek samping dan toksisitas kroniknya serta memberikan kenyamanan pemakainya. Tujuan lainnya adalah untuk mengurangi faktor coba-coba yang akan menyebabkan sedikit senyawa yang dibuat, diuji, sehingga menghemat waktu, pikiran, tenaga dan biaya. Sebagai contoh adalah pengembangan bensil penisilin. Dari 20 substituen yang disubstitusikan pada kedudukan 2 dan 5 pada cincin aromatis akan dihasilkan lebih dari 36.000 macam senyawa, namun dari sejumlah senyawa itu hanya beberapa senyawa saja yang dapat digunakan untuk pengobatan.^{1,2}

Rancangan obat adalah salah satu ilmu yang sangat erat hubungannya dengan struktur obat dan aktivitas biologi. Jika suatu obat masuk dalam sistem biologi, maka sebelum mencapai target, obat tersebut mengalami beberapa proses. Problem yang dihadapi adalah, jika dipandang secara kimia, sistem biologi merupakan lingkungan yang sangat reaktif. Hal tersebut menyebabkan jumlah obat yang mencapai target akan lebih kecil jika dibandingkan dengan jumlah obat yang diberikan semula. Dalam perjalanannya, obat tersebut mengalami proses absorpsi, transportasi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Semua proses yang terjadi tersebut dipengaruhi oleh sifat-sifat fisiko kimiawi dari obat dan lingkungannya.^{3,4}

Ada 3 parameter sifat fisiko kimiawi, menurut Hansch, yang digunakan dalam analisis hubungan struktur dan aktivitas biologi, yakni; parameter lipofilisitas, elektronik dan sterik. Ketiga parameter tersebut merupakan ukuran yang menentukan keberhasilan obat dalam mencapai fase absorpsi, transportasi, distribusi, fiksasi dan timbulnya respon atau stimulus biologi obat. Fase absorpsi diatur oleh parameter lipofilisitas, interaksi obat dengan reseptor ditentukan oleh parameter elektronik yaitu kakas yang saling mempengaruhi pembentukan ikatan obat dengan reseptor dan fase pembentukan respon atau stimulus sebagai akibat perubahan konfirmasi dan beberapa usikan yang disebabkan oleh parameter sterik.¹

(H₁), (H₂) dan (H₃) pada inti asam barbiturat, menunjukkan makin panjang rantai karbon, makin tinggi harga Rm-nya. Adanya ikatan rangkap pada substituen menurunkan harga Rm-nya.

Proses awal penentu obat dalam mencapai target adalah penetrasi atau absorpsi. Penetrasi obat dalam membran biologi tergantung pada kelarutan obat dalam lipid. Makin mudah larut dalam lipid, obat tersebut makin mudah menembus membran dan makin banyak yang diabsorpsi. Hal ini disebabkan sebagian besar membran biologi tersusun oleh lipid, seperti membran sel pembungkus lambung, mukosa usus halus dan membran jaringan syaraf.^{5,6}

Obat supaya mudah larut dalam lipid harus bersifat non polar atau lipofilik. Lipofilisitas obat dapat didefinisikan sebagai kadar keseimbangan numerik kadar obat dalam fase polar dibagi kadar obat dalam fase non polar.^{5,7} Adapun parameter lipofilisitas yang sering digunakan dalam hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas biologi antara lain adalah logaritma koefisien partisi, tetapan pi (π) Hansch, tetapan fragmentasi F Nys Rekker dan harga Rm.⁷

Ada beberapa metode analisis untuk menentukan lipofilisitas obat, yaitu secara spektrofotometri, kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT/HPLC), kromatografi gas dan kromatografi lapis tipis fase terbalik (RPTLC = *reversed phase thin layer chromatography*). Metode RPTLC merupakan metode yang mempunyai beberapa keuntungan, diantaranya sederhana, cepat, sampel yang digunakan sedikit dan yang penting lagi adalah untuk senyawa-senyawa yang tidak mempunyai gugus kromofor dapat dikerjakan.¹ Adapun yang menjadi kendala faktor keberhasilan dengan metoda RPTLC adalah pemilihan fase gerak atau eluen, campuran atau kombinasi serta perbandingan jumlah campuran eluen yang digunakan dalam proses elusinya.

Penelitian ini bertujuan untuk menetapkan harga Rm dari senyawa turunan asam barbiturat, menentukan optimasi fase gerak yang digunakan dalam menetapkan harga Rm senyawa turunan asam barbiturat dengan metode RPTLC, serta mengetahui pengaruh substituen pada senyawa inti asam barbiturat terhadap harga *retention modified* (Rm)nya.

METODE

Semua bahan yang digunakan kecuali dinyatakan lain yang dimaksud adalah murni pereaksi atau pro analisa (pa). Adapun yang dimaksud dengan air adalah air suling atau *aqua destilata*. Bahan-bahan tersebut adalah: asam 5,5-dietilbarbiturat, asam 5,5-dialilbarbiturat, asam 5-alil-5-isopropilbarbiturat, asam 5-alil-5-isobutilbarbiturat, asam 5-etil-5-(1-metilbutil) barbiturat, asam

5-(1-sikloheksen-1-il) 1,5-dimetilbarbiturat, asam 5-etil-5-fenilbarbiturat, silika gel GF₂₅₄, parafin cair, petroleum eter dan berbagai macam campuran eluen yang akan ditentukan optimasinya terdiri dari campuran metanol air, etanol air dengan perbandingan (1:9) sampai dengan (9:1) serta campuran metanol dengan asam asetat.

Adapun alat yang digunakan adalah *holder*, *spreder*, lempeng kaca pembuat lapis tipis/*plate*, rak pengering lapis tipis, *almari oven*, *micro syring pipete*, bejana kromatografi atau *chamber* bentuk persegi dengan tutup berlubang untuk memasukan ujung corong pisah, corong pisah, lampu *UV spectroline* dengan panjang gelombang 254 nm dan 366 nm, jarum penunjuk spot dan sejumlah alat gelas lainnya.

Pembuatan fase diam, digunakan plate lapis tipis silika gel GF254 dengan ketebalan 0,25 mm, keringkan di udara selama 5 menit. Setelah selesai kemudian dibacem dengan larutan yang terdiri dari parafin cair dan petroleum eter dengan perbandingan (95:5), kemudian dibiarkan mengering di udara selama 5 menit, kemudian diaktifkan dalam *almari pengering* atau *oven* pada temperatur 90°C selama setengah jam. Tentukan batas akhir elusi dengan cara digaris dengan jarum ± 2 cm dari batas atas.

Adapun fase gerak yang dicobakan adalah larutan yang terdiri dari campuran metanol-air, etanol-air dengan perbandingan dari (1:9) sampai dengan (9:1) serta campuran metanol-asam asetat. Fase gerak atau eluen sebelum digunakan dijenuhkan dahulu dengan sejumlah parafin cair dalam corong pisah, digojog kuat-kuat, diamkan selama 1 hari kemudian dipisahkan, dan dibuang sisa parafinnya.

Tiap sampel (asam 5,5-dietilbarbiturat, asam 5,5-dialilbarbiturat, asam 5-allil-5-isopropilbarbiturat, asam 5-alil-5-isobutilbarbiturat, asam 5-etil-5-(1-metilbutil) barbiturat, asam 5-(1-sikloheksen-1-il) 1,5-dimetilbarbiturat dan asam 5-etil-5-fenilbarbiturat dilarutkan dalam sejumlah pelarut aseton. Sejumlah tertentu sampel diambil dengan *micro syring pipete*, totolkan pada *plate* lapis tipis silika gel GF254 yang sudah disiapkan, kemudian dibiarkan mengering di udara.

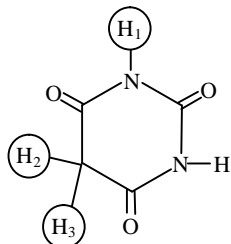
Bejana kromatografi atau *chamber* dijenuhkan dengan fase gerak, dengan cara memasukkan larutan fase gerak ke dalam erlenmeyer kecil yang ada dalam bejana kromatografi. Sampel yang telah ditotolkan pada *plate* lapis tipis dimasukkan ke dalam bejana kromatografi. Larutan fase gerak dialirkan dari atas melalui lubang atas penutup bejana dengan pertolongan corong pisah, diusahakan jangan sampai mengenai sampel lapis tipis, sampai sejumlah $\pm 1/2$ cm dari bawah totalan sampel. Dilakukan elusi sampai sampai batas elusi. Setelah elusinya selesai kromatogram lapis tipis diambil kemudian di-

keringkan di udara. Letak bercak (*spot*) sampel ditentukan dengan menggunakan lampu *UV* pada panjang gelombang 254 dan 366 nm, kemudian digambar dan ditentukan harga *retardation factor* (Rf) yaitu harga perbandingan antara jarak perambatan yang ditempuh. Senyawa dengan jarak perambatan yang ditempuh *cluen* (pelarut) dari awal perambatan yang sama pada *plate* (lapisan tipis) *silica gel* GF254. Kemudian ditentukan harga *retention modified* (Rm)nya dengan rumus: $Rm = \log\{(1/Rf)-1\}$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Metoda RPTLC merupakan metoda kromatografi lapis tipis fase terbalik, dengan menggunakan fase diam zat yang bersifat non polar dan fase gerak bersifat polar. Metode ini dapat digunakan untuk menetapkan harga Rm sebagai parameter lipofilisitas suatu senyawa. Fase gerak yang digunakan diusahakan dari pelarut yang bersifat polar yaitu campuran antara air dan pelarut yang dapat bercampur dengan air dengan berbagai macam perbandingan yang kemudian dijenuhkan dengan parafin cair. Dalam metode ini suatu senyawa yang mempunyai nilai lipofilisitas tinggi berarti mudah larut dalam lipid atau pelarut non polar, maka akan mempunyai harga Rf yang rendah, sehingga jika dihitung harga Rm-nya positif. Adapun senyawa yang mempunyai nilai lipofilisitas rendah berarti senyawa tersebut tidak mudah larut dalam lipid atau pelarut non polar, maka harga Rf nya tinggi, sehingga pada perhitungan harga Rm yang didapat senyawa tersebut negatif.⁸ Dalam penelitian ini digunakan fase diam campuran parafin cair dengan petroleum eter dengan perbandingan (95:5) yang dilapisikan pada *silica gel* GF254, sehingga fase diam ini bersifat non polar. Adapun fase gerak yang digunakan pada penelitian ini dilakukan pemilihan beberapa campuran fase gerak atau eluen dengan berbagai perbandingan untuk mendapatkan campuran fase gerak yang optimum dalam menentukan harga Rm senyawa turunan asam barbiturat. Dalam penggunaan campuran air dan metanol dengan berbagai perbandingan mulai dari (1:9) sampai dengan (9:1) sebagai fase gerak, menghasilkan harga Rf yang sangat tinggi. Hampir semua harga Rf yang diperoleh mendekati 1 (satu), sehingga jika dihitung harga Rm-nya hasilnya semua negatif. Begitu pula pada penggunaan campuran air dan etanol yang polaritasnya lebih rendah sebagai fase gerak dengan berbagai perbandingan seperti di atas penurunan harga Rf-nya tidak begitu berarti, sehingga harga Rm semua senyawa yang diperiksa masih negatif. Hal ini menunjukkan bahwa, sebagian besar senyawa yang diperiksa polaritasnya cukup tinggi dalam fase gerak campuran tersebut di atas. Sehingga perlu diturunkan atau mencari fase gerak yang polaritasnya lebih rendah lagi dari eluen tersebut.

Dengan menurunkan polaritas fase gerak, menggunakan campuran metanol dan asam asetat dengan perbandingan (1:9) baru didapatkan harga Rf dari semua senyawa yang diperiksa yaitu senyawa turunan asam barbiturat kurang dari 0,5, sehingga setelah dihitung harga Rm-nya semuanya didapatkan positif seperti disajikan pada tabel 1. Hal ini menunjukkan bahwa dalam penggunaan metoda RPTLC fase gerak yang digunakan tidak selalu berupa larutan air dan pelarut yang dapat bercampur dengan air, terbukti pada analisis haloperidol senyawa golongan antikonvulsan dan hasil metabolitnya secara RPTLC juga tidak menggunakan fase gerak larutan ber-air, tetapi menggunakan fase gerak larutan metanol yang mengandung trimetil amin.⁹



Gambar 1. Struktur atau rumus bangun inti asam barbiturat

(H₁) (H₂) (H₃) : Atom H yang akan disubstitusi untuk menghasilkan turunan asam barbiturat

Digunakan fase diam *silica gel* GF 254 yang telah dilapisi dengan campuran larutan parafin cair dan petroleun eter dengan perbandingan (95:5). Sebagai fase gerak digunakan larutan campuran metanol dan asam asetat dengan perbandingan (1:9).

Dengan menggunakan fase gerak yang polaritasnya rendah yaitu campuran metanol dan asam asetat dengan perbandingan (1:9) menyebabkan proses elusinya sangat lambat, sukar naik dan cepat mengering. Untuk mengatasinya digunakan fase diam dengan ukuran kecil 5x10 cm dan kejenuhan dari fase gerak harus dijaga dengan betul-betul jenuh. Bejana elusi atau *chamber* yang digunakan ditutup secara kedap dan bagian dinding dalam *chamber* dilapisi dengan kertas saring.

Dari hasil perhitungan harga Rm yang diperoleh, dapat diketahui hubungan struktur atau pengaruh substituen pada inti asam barbiturat dengan harga Rm-nya seperti disajikan pada gambar 1 dan tabel 1.

Tabel 1. Pengaruh substituen asam barbiturat terhadap harga Rm

Turunan Asam barbiturat	Substituen	Rf	Rm
	(H ₁) = CH ₃ -CH ₂	0,489	0,019
	(H ₂) = CH ₃ -CH ₂	0,500	0,087
	(H ₃) = H	0,419	0,142
		0,363	0,244
Asam 5,5-dietilbarbiturat	Rata-rata harga Rm	0,435	0,113
	(H ₁) = CH ₂ =CH.CH ₂	0,478	0,038
	(H ₂) = CH ₂ =CH.CH ₂	0,431	0,121
	(H ₃) = H	0,413	0,143
		0,356	0,257
Asam 5,5-dialilbarbiturat	Rata-rata harga Rm	0,413	0,153
	(H ₁) = (CH ₃) ₂ CH-	0,472	0,049
	(H ₂) = CH ₂ =CH.CH ₂	0,425	0,131
	(H ₃) = H	0,388	0,198
		0,356	0,257
Asam 5-alil-5-isopropilbarbiturat	Rata-rata harga Rm	0,400	0,176
	Rata-rata harga Rm	0,400	0,162

	$(H_1) = (CH_3)_2CHCH_2$ $(H_2) = CH_2=CHCH_2$ $(H_3) = H$	0,444 0,413 0,331 0,338 0,356	0,098 0,153 0,306 0,292 0,257
Asam 5-alil-5-isobutilbarbiturat	Rata-rata harga Rm	0,221	
	$(H_1) = CH_3-CH_2$ $CH_2-\overset{CH_3}{CH}$ $(H_2) = CH_3-CH_2$ $(H_3) = CH_3^-$	0,413 0,400 0,306 0,338 0,313	0,416 0,176 0,350 0,292 0,341
Asam 5-etil-5-(1-metilbutil) barbiturat	Rata-rata harga Rm	0,262	
	$(H_1) = CH_3^-$ $(H_2) =$ $(H_3) = CH_3^-$	0,467 0,419 0,369 0,350 0,369	0,057 0,142 0,233 0,269 0,233
Asam 5-(1-sikloheksen-1-il)1,5 dimetilbarbiturat	Rata-rata harga Rm	0,187	
	$(H_1) = CH_3^-$ CH_2^- $(H_2) =$ $(H_3) = H$	0,450 0,415 0,363 0,350 0,363	0,087 0,149 0,244 0,269 0,244
Asam 5-etil-5-fenilbarbiturat	Rata-rata harga Rm	0,199	

Lipofilisitas suatu senyawa menurut Daniel TC dan Jorgensen, EC.⁵ dipengaruhi oleh gugus fungsional. Pengaruh gugus fungsional terhadap kenaikan lipofilisitas berurutan sebagai berikut yaitu, $-CH_3$, $-CH_2-$, $=CH_2$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, C_nH_{2n+1} , fenil kemudian naftil. Hal ini dapat diartikan bahwa, semakin panjang rantai C gugus fungsional akan menaikkan lipofilisitasnya, adanya ikatan rangkap akan menurunkan lipofilisitasnya serta sifat lipofilisitas tertinggi jika gugus fungsionalnya adalah fenil kemudian disusul naftil.

Hasil penelitian yang diperoleh menunjukkan bahwa jumlah atau panjang rantai C pada substituen H_1 , H_2 dan

H_3 mulai dari terpendek sampai terpanjang yaitu, asam 5,5-dietil barbiturat, asam 5,5-dialilbarbiturat, asam 5-alil-5-isopropilbarbiturat, asam 5-alil-5-isobutilbarbiturat dan asam 5-etil 5-(1-metilbutil) barbiturat terbukti makin panjang rantai C substituen makin naik harga Rm yang diperoleh, secara berturut-turut yaitu 0,116, 0,144, 0,162, 0,221 dan 0,262. Adanya ikatan rangkap pada rantai substituen menurunkan harga Rm yang diperoleh, seperti pada senyawa asam 5,5-dialilbarbiturat dan asam 5-alil-5-isopropilbarbiturat yang mempunyai jumlah atom C substituen yang sama, tetapi harga Rm yang diperoleh senyawa asam 5,5-dialilbarbiturat lebih kecil dari pada asam 5-alil-5-isopropilbarbiturat, yaitu pada

senyawa asam 5,5-dialilbarbiturat harga Rm-nya 0,144. Adapun harga Rm pada senyawa asam 5-alil-5-isopropilbarbiturat adalah 0,162 karena asam 5,5-dialilbarbiturat mempunyai dua buah ikatan rangkap dan asam 5-alil-5-isopropilbarbiturat mempunyai satu buah ikatan rangkap. Adanya substituen gugus fenil akan menaikkan harga Rm-nya, terbukti pada turunan asam 5,5-dietilbarbiturat salah satu gugus etilnya diganti dengan gugus fenil menjadi asam 5-etil-5-fenilbarbiturat, harga Rm-nya naik dari 0,116 menjadi 0,199. Adapun pada senyawa asam 5-(1-sikloheksen-1-il) 1,5-dimetilbarbiturat mempunyai harga Rm yang lebih kecil jika dibanding dengan senyawa asam 5-etil 5-fenilbarbiturat yaitu pada senyawa asam 5-(1-sikloheksen 1-il) 1,5-dimetilbarbiturat harga Rm-nya adalah 0,187 dan pada senyawa asam 5-etil-5-fenil barbiturat harga Rm-nya adalah 0,199 hal ini tidak dapat disimpulkan karena asam 5-etil 5-fenilbarbiturat tidak dapat sebagai pembandingan asam 5-(1-sikloheksen-1-il) 1,5-dimetilbarbiturat sebab, substituen pada (H_1) , (H_2) dan (H_3) pada inti asam barbiturat dari ke-2 senyawa tersebut semuanya tidak sama.

SIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa, fase gerak yang optimum untuk mengetahui harga Rm senyawa turunan asam barbiturat adalah bukan campuran air dan pelarut yang dapat bercampur dengan air, tetapi campuran metanol dan asam asetat dengan perbandingan (1:9). Harga Rm yang diperoleh secara berturut-turut, asam 5,5-dietilbarbiturat, asam 5,5-dialilbarbiturat, asam 5-alil-5-isopropilbarbiturat, asam 5-alil-5-iso-butyl barbiturat, asam 5-etil 5-(1-metilbutil) barbiturat, asam 5-(1-sikloheksen-1-il) 1,5-dimetilbarbiturat dan asam 5-etil-5-fenilbarbiturat adalah: 0,116; 0,144; 0,162; 0,221; 0,262; 0,187; 0,199.

SARAN

Untuk membandingkan hasil yang diperoleh diperlukan penelitian lebih lanjut parameter lipofilisitas dengan menggunakan metode logaritma koefisien partisi atau dengan metode instrumentasi lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sardjoko. Pedoman kuliah rancangan obat. Yogyakarta: PAU Bioteknologi Universitas Gadjah Mada; 1987.
2. Martin YC. Quantitative drug design. New York: Marchel Dekker Inc; 1978.
3. Ritschel WA. Handbook of basic pharmacokinetics including clinical application. 3rd ed. Hamilton: Drug Intelligence Publication Inc; 1986.
4. Sukartono. Hubungan struktur dan aktivitas dalam rancangan obat. Dalam: Sardjoko, Samhudi Much., Sukartono, Mustofa Fatah Achmad, penyunting. Laporan penataran metodologi penelitian di Fakultas Farmasi UGM. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada, 1983; hal.1-6.
5. Daniel TC, Jorgensen EC. Physicochemical properties in relation to biologic action. In: Doerge RF, editor. Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry. 10th ed. Philadelphia: YB. Lippincott Company, 1982; p.4-16;338.
6. Korolkovas A. Essentials of medicinal chemistry. New York: John Wiley and Son; 1976.
7. Siswandono, Susilowati Rully. Hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas dalam rancangan obat. Dalam: Siswandono, Soekardjo Bambang, penyunting. Prinsip-prinsip rancangan obat. Surabaya: Airlangga University Press, 1998; hal.184-206.
8. Boyce LCBC, Melborrow BV. Reversed phase thin layer chromatography. J Nature. 1965;208,537.
9. Imron A, Gupta VK, Prashant S. RPTLC analysis of haloperidol and its metabolites in waste water after solit phase extraction. JPC. 2005;5(15):388-390.
10. Jolanta O, Krzysztof K. RPTLC determinan on of the lipofilisity of some new N [(4-arylpiperazin -1-yl) alkyl] spirosuccinamides. JPC. 2005;5(18):384-387.
11. Cardoso UG, Nelson DL, Amaral RA, Santos CD, Pereira AA, Aliveira AC. Reverse phase thin layer chromatography of amino alkane thiosulphuric acid, mercapto alkanamines and aminalkyl disulphide. Int J Mol Sci. 2002;3(7):755-763.
12. Verlop A. Lecture course quantitative structure activity relationship, chapter 2, mid career training in pharmacology. A joint project between Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta and The Department Pharmacology Vrij Universiteit Amsterdam. Yogyakarta. 1987.