

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Nyeri merupakan masalah yang paling umum ditemui di bidang kedokteran. Nyeri juga dianggap sebagai tanda awal adanya suatu masalah dalam tubuh seperti peradangan atau inflamasi. Pengertian dari inflamasi adalah suatu respon protektif normal terhadap luka jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang merusak, atau zat-zat mikrobiologik. Inflamasi adalah usaha tubuh untuk menginaktivasi atau merusak organisme yang menyerang, menghilangkan zat iritan, dan mengatur derajat perbaikan jaringan. Jika penyembuhan lengkap, proses peradangan biasanya reda (Mycek *et al.*, 2001).

Analgesik adalah senyawa yang dapat menekan fungsi sistem saraf pusat secara selektif, digunakan untuk mengurangi rasa sakit tanpa mempengaruhi kesadaran. Analgesik bekerja dengan meningkatkan nilai ambang persepsi rasa sakit. Berdasarkan mekanisme kerja pada tingkat molekul, analgesik dibagi menjadi dua golongan yaitu analgesik narkotik dan analgesik non narkotik. Analgesik narkotik adalah senyawa yang dapat menekan fungsi sistem saraf pusat secara selektif, digunakan untuk mengurangi rasa sakit yang moderat ataupun berat, seperti rasa sakit yang disebabkan oleh kanker. Analgesik non narkotik digunakan untuk mengurangi rasa sakit yang ringan sampai moderat, sehingga sering disebut analgesik ringan, juga untuk menurunkan suhu badan pada keadaan panas tinggi dan sebagai antiradang untuk pengobatan rematik (Purwanto & Susilowati, 2000).

Asam salisilat merupakan salah satu contoh dari obat analgesik dengan kekuatan terapi lemah dan hanya efektif mengobati nyeri dengan intensitas sedang hingga lemah, dan termasuk dalam golongan obat analgesik antiinflamasi non steroid. Obat golongan ini mempunyai sifat yang sangat iritatif terhadap lambung (Setiabudy, 2007). Pada penggunaannya asam salisilat tidak dapat digunakan secara oral karena terlalu toksik sehingga asam salisilat dibuat dalam bentuk turunannya yaitu asam asetilsalisilat (asam asetilsalisilat) yang bekerja sebagai analgesik dan antipiretik melalui penghambatan prostaglandin yang dibentuk dari metabolisme asam arakidonat dengan katalisator enzim siklooksigenase (Furst dan Munster, 2002).

Asam asetilsalisilat memiliki efek samping yang besar. Efek samping dari asam asetilsalisilat yang sering terjadi adalah induksi tukak lambung atau tukak peptik yang kadang-kadang disertai anemia sekunder karena pendarahan pada saluran pencernaan. Pada beberapa kasus, pemakaian asam asetilsalisilat dikaitkan dengan *Reye's syndrome* yaitu suatu keadaan metabolik yang menyebabkan kerusakan otak dan gagal hati pada anak-anak di bawah umur 16 tahun (BPOM, 2003).

Mengingat efek samping dari asam asetilsalisilat yang besar, maka perlu dilakukan pengembangan obat baru dimana obat yang ideal memiliki efek samping yang seminimal mungkin dengan efek terapi yang maksimal. Sehingga agar dapat meningkatkan efek asam salisilat dan turunannya, dilakukan modifikasi struktur dengan mengganti gugus asetil dengan gugus benzoil. Karena memiliki gugus benzoil yang berukuran lebih besar dari gugus asetil sehingga menurunkan kemampuan ionisasi senyawa dan menurunkan keasaman. Adanya gugus benzoil bersifat lebih lipofil dapat meningkatkan kemampuan molekul menembus membran sehingga

aktifitasnya meningkat. Strategi penting dalam pengembangan obat baru adalah dengan cara membuat turunan-turunan yang sudah diketahui aktivitasnya, kemudian menguji aktivitas turunan-turunan tersebut (Siswandono dan Soekardjo, 2008).

Pada penelitian sebelumnya, Martak dkk. (2009), melakukan sintesis senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dengan mereaksikan asam salisilat dan 4- (klorometil benzoil klorida melalui reaksi asilasi *Schotten-Baumann*. Setelah dilakukan uji aktivitas analgesik pada mencit, diperoleh harga ED_{50} senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat sebesar 11,31 mg/kgBB, sedangkan harga ED_{50} senyawa asam asetilsalisilat sebesar 20,83 mg/kgBB dan juga didapatkan nilai log P asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat sebesar 3,73 sedangkan nilai log P asam salisilat sebesar 1,21. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat memiliki aktivitas analgesik yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat dan juga sifat lipofilik dari senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat lebih lipofil dari asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat.

Senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat merupakan hasil dari modifikasi struktur turunan salisilat dengan mengganti gugus hidroksil menjadi gugus benzoil. Gugus benzoil lebih sukar melepas H^+ daripada gugus hidroksil sehingga kemampuan ionisasi menurun yang menyebabkan keasaman menurun (Natalia, 2013). Selain itu, gugus benzoil lebih lipofilik dibandingkan gugus hidroksil. Hal ini menyebabkan kemampuan menembus membran meningkat sehingga jumlah obat yang berikatan dengan reseptor lebih banyak dan menyebabkan aktivitas lebih besar (Pratiwi, 2009).

Berdasarkan penelitian Sutanto (2013), asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat memiliki harga pKa sebesar $4,544 \pm 0,0600$. Nilai pKa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat berbeda dengan asam salisilat (3,0). Hal ini disebabkan oleh adanya perbedaan gugus pendorong elektron yaitu metil. Gugus metil dapat menurunkan tingkat keasaman, sehingga dapat meningkatkan harga pKa.

Rotua (2014) melakukan uji toksisitas subkronis senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat pada profil darah dan urin mencit dan diperoleh hasil bahwa senyawa asam 2-(4-klorometil benzoioksi) benzoat memiliki efek toksisitas subkronis yang sama bila dibandingkan dengan senyawa asam asetilsalisilat berdasarkan profil darah dan urin pada mencit.

Setiawati (2015) melakukan uji efek senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat terhadap aktivitas dan indeks organ tikus wistar jantan sebagai pelengkap uji toksisitas subkronis. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan hasil bahwa senyawa asam 2-(4-klorometil benzoioksi) benzoat pada dosis 27mg/200g BB memberikan gejala toksisitas berupa penipisan lambung dan terjadi tukak, namun iritasi pada lambung berkurang lebih cepat bila dibandingkan dengan asam asetilsalisilat. Hal ini menunjukkan adanya efek perbaikan organ setelah penghentian penggunaan senyawa asam 2-(4-klorometil benzoioksi) benzoat selama 14 hari.

Samad (2016) melakukan uji efek senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat terhadap hepar dan lambung pada tikus wistar jantan sebagai pelengkap uji toksisitas subkronis. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan hasil bahwa senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat dengan dosis 27 mg/200 g BB menimbulkan efek toksik paling tinggi terhadap sel hepatosit organ hepar

pada tikus wistar jantan. Asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat juga menyebabkan iritasi dan tukak lambung pada mukosa lambung tikus wistar jantan sama seperti asam asetilsalisilat.

Beberapa macam substansi obat rentan terhadap degradasi secara kimia dalam berbagai macam kondisi karena kerapuhan pada struktur molekulnya. Substansi obat lainnya lebih sering mengalami degradasi secara fisik daripada degradasi secara kimia, yang membawa pada variasi dalam perubahan fisiknya.

Degradasi secara kimia dan fisik dapat membawa perubahan pada efek farmakologi, menghasilkan perubahan pada tingkat keberhasilan terapi, seperti konsekuensi pada toksisitas. Produk farmasetik yang digunakan pada terapi berdasarkan tingkat keberhasilan dan keamanannya, sehingga produk tersebut harus stabil atau menjaga kestabilannya hingga waktu pemakaiannya atau waktu kadaluwarsanya (Yoshioka dan Stella, 2002).

Stabilitas berperan penting dalam proses pengembangan obat. Stabilitas menjelaskan beberapa faktor yang mempengaruhi waktu kadaluwarsa pada suatu produk obat, termasuk stabilitas fisika dan kimia selama uji pra-klinis dalam tahap formulasi, pengembangan dalam proses, pengembangan dalam pengemasan, dan umur produk setelah pemasaran. Evaluasi dari stabilitas fisiko-kimia dari produk membutuhkan pemahaman sifat fisiko-kimia dari substansi obat. Kurangnya stabilitas pada substansi obat atau produk obat mempengaruhi kemurnian, potensi, dan keamanan produk obat (Ba, 2009).

Untuk mengetahui bagaimana stabilitas dari suatu substansi obat, maka perlu dilakukan uji stabilitas, dimana uji stabilitas mengatur penyusunan kondisi penyimpanan yang di rekomendasikan, periode pengujian ulang dan akhirnya pada waktu paruh produk dan penanggalan

kadaluwarsa. Pertimbangan stabilitas akan mengatur lingkungan untuk persiapan substansi obat dan penyimpanannya, pemilihan dalam pengemasan, dan waktu paruh yang di perbolehkan pada produk obat jadi. Seharusnya substansi obat sensitif pada faktor lingkungan seperti suhu, kelembapan, pH, cahaya, dan paparan oksigen yang harusnya dipertimbangkan dan dikendalikan ketika proses mendesain, penyimpanan, dan pengemasan akhir dari produk (Ba, 2009).

Sebagai salah satu contoh maka digunakan pembanding yang berasal dari turunan asam salisilat yaitu asam asetilsalisilat yang dikenal dengan nama dagang *aspirin*, dimana asam asetilsalisilat bersifat stabil di udara. Apabila asam asetilsalisilat berada di udara lembab atau di dalam cairan atau di dalam larutan hidroalkohol, obat secara bertahap terhidrolisis menjadi salisilat dan asetat dan mengeluarkan bau yang kuat seperti cuka, kecepatan hidrolisisnya meningkat oleh panas dan pH (American Society of Health-System Pharmacists, 2013).

Oleh karena itu, maka perlu dilakukan uji stabilitas dimana tujuan dari uji stabilitas adalah untuk memberikan bukti bagaimana kualitas dari substansi obat atau produk obat berubah dalam suatu waktu di bawah pengaruh dari berbagai faktor lingkungan seperti suhu, kelembapan, dan cahaya dan untuk menyusun periode uji ulang untuk substansi obat atau waktu paruh untuk produk obat dan kondisi penyimpanan yang di rekomendasikan (International Conference on Harmonization, 2003).

Selain untuk memberikan bukti bagaimana kualitas dari substansi obat maupun produk obat berubah dari suatu waktu di bawah pengaruh tertentu, uji stabilitas dilakukan karena asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat masih memiliki kemungkinan untuk terhidrolisis karena asam 2-(4-(klorometil)benzoioksi)benzoat masih memiliki gugus fungsi ester dimana

gugus fungsi tersebut termasuk dalam bagian gugus fungsi yang rentan terhadap hidrolisis (Li, 2012).

Secara umum, substansi obat harus di uji di bawah suhu penyimpanan (dengan tingkat toleransi yang cukup) yang menguji bahwa stabilitas terhadap suhu dan jika dapat digunakan, harus sensitif terhadap kelembaban. Kondisi penyimpanan dan lama waktu uji yang terpilih harus cukup untuk mencakup lama waktu penyimpanan, pengiriman, dan penyimpanan selama penggunaan yang berkelanjutan (International Conference on Harmonization, 2003).

Pada penelitian kali ini akan dilakukan uji terhadap stabilitas terhadap senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat. Pengamatan dilakukan dengan mengamati ada atau tidaknya kehadiran asam salisilat sebagai hasil degradasi dari asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dengan menggunakan metode analisis yang telah dilakukan oleh Abraham (2012) yaitu menggunakan metode KCKT.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana stabilitas senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat selama penyimpanan setelah dilakukan uji stabilitas menurut metode pemeriksaan stabilitas ICH bahan dan produk obat baru Q1A (R2) ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Untuk mengetahui stabilitas senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat menurut metode pemeriksaan ICH bahan dan produk obat baru Q1A (R2).

1.3.2 Untuk menentukan waktu simpan setelah dilakukan uji stabilitas menurut metode pemeriksaan stabilitas ICH bahan dan produk obat baru Q1A (R2).

1.4 Hipotesa Penelitian

Asam 2-(4-(klorometil benzoiloksi)benzoat tetap stabil selama penyimpanan setelah dilakukan uji stabilitas menurut metode pemeriksaan stabilitas ICH bahan dan produk obat baru Q1A (R2).

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui berapa lama penyimpanan dari senyawa asam 2-(4-(klorometil)benzoiloksi)benzoat dengan metode pemeriksaan stabilitas ICH bahan dan produk obat baru Q1A (R2).