

## BAB 1

### PENDAHULUAN

Modifikasi struktur molekul yang telah diketahui aktivitas biologisnya merupakan salah satu strategi dalam pengembangan obat dengan tujuan mendapatkan senyawa baru dengan aktivitas tinggi, masa kerja yang lebih panjang, lebih stabil, lebih nyaman dalam pemakaian, lebih selektif dan toksisitas yang lebih rendah. Selain itu modifikasi struktur molekul juga digunakan untuk mendapatkan senyawa baru yang bersifat metabolit dan antimetabolit (Siswandono dan Soekarjo, 2000).

Berdasarkan struktur kimianya, golongan obat antiinflamasi non steroid (AINS) dibagi menjadi tujuh kelompok yaitu turunan salisilat, turunan 5-pirazolidinon, turunan asam N-arilantranilat, turunan arilasetat, turunan heteroarilasetat, turunan oksikam, dan turunan lain-lain (Siswandono dan Soekarjo, 2000). Kelompok obat AINS selain merupakan obat pilihan untuk menghilangkan inflamasi (radang), mengatasi rasa nyeri ringan sampai sedang (analgesik), juga digunakan untuk menurunkan demam (antipiretik). Mekanisme kerja senyawa-senyawa AINS adalah menghambat biosintesis prostaglandin melalui hambatan pada enzim siklooksigenase.

Senyawa obat golongan AINS yang paling dikenal dan banyak digunakan adalah turunan dari asam salisilat. Asam o-asetilsalisilat yang lebih dikenal dengan nama aspirin atau asetosal, berupa senyawa ester aromatis yang sering digunakan dalam pengobatan. Aspirin juga digunakan sebagai prototipe dalam menilai efek obat yang sejenis dari golongan AINS (Wilmana, 2007).

Reaksi yang paling memberikan kontribusi dalam ketidakstabilan aspirin adalah reaksi hidrolisis yakni dengan adanya air dari udara maka

akan dihasilkan produk asam salisilat dan asam asetat. Terjadinya proses hidrolisis ini dapat diidentifikasi dengan adanya bau asetat dan kristal jarum yang terdapat di permukaan wadah. Stabilitas maksimum aspirin terjadi pada suhu kamar (25 °C) dan dalam suasana pH 2,5 atau pH 7,0. Pada kondisi ini konstanta kecepatan reaksi peruraian aspirin adalah  $3,7 \times 10^{-6}$ /detik. Bahkan pada kondisi ini, aspirin mampu berada dalam kestabilan dengan waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) 52 jam dan  $t_{90} = 8$  jam (Connors, dkk. 1979). Katalisis yang disebabkan oleh suasana asam terjadi pada pH <2, dan pada suasana basa terjadi pada pH >9. Sedangkan pada pH 5-9, katalisis senyawa aspirin menunjukkan profil yang stabil (Connors, dkk. 1979).

Pada penelitian terdahulu telah disintesis senyawa asam o-(4-klorobenzoil) salisilat, yang disintesis berdasarkan metode *schottenbaumann* dengan modifikasi pelarut yaitu dengan mereaksikan klorobenzoil salisilat tersubstitusi dengan asam salisilat dengan pelarut piridin. Atom hidrogen fenolat asam salisilat diganti dengan gugus benzoil tersubstitusi, dengan demikian senyawa ini analog dengan asam asetilsalisilat (Revianto, 2006).

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki aktifitas analgesik dengan  $ED_{50}$  sebesar 148.25 mg/kg. Oleh karena itu, sebagai senyawa baru yang berkhasiat perlu dilakukan beberapa uji diantaranya uji stabilitas. Sebagai turunan salisilat seperti halnya aspirin, senyawa ini dapat mengalami hidrolisis.

Untuk studi stabilitas suatu bahan obat dapat dilakukan dengan cara mengamati kinetika reaksi peruraiannya. Dari proses ini diperoleh parameter kimia fisika antara lain tetapan laju kinetika (k), energi aktivasi ( $E_a$ ), dan waktu paruh ( $t_{1/2}$ ). Melalui kinetika reaksi juga dapat diketahui laju dekomposisi obat dengan cara memprediksikan  $t_{90}$  (waktu yang diperlukan

oleh obat sehingga kadar bahan aktifnya menjadi 90% dari semula), serta degradasinya dalam tubuh (Lachman, dkk, 1994).

Pengamatan laju hidrolisis senyawa uji dilakukan dalam dapar fosfat pH 6 pada suhu 80 °C. Kondisi pendaparan dilakukan agar laju peruraian ditentukan oleh suatu reaktan dan tidak dipengaruhi oleh perubahan pH, sehingga senyawa uji dapat terurai mengikuti kinetika reaksi orde pertama semu. Dalam reaksi hidrolisis senyawa Asam o-(4-klorobenzoil)salisilat menghasilkan asam salisilat dan asam 4-klorobenzoat.

Ada beberapa metode analisis kuantitatif yang dapat digunakan untuk penentuan kadar senyawa asam o-(4-klorobenzoil)salisilat. Pada penelitian ini akan digunakan metode kolorimetri untuk menentukan kadar asam salisilat yang merupakan hasil hidrolisis dari senyawa asam o-(4-klorobenzoil) salisilat, yang mana dengan penambahan  $\text{FeCl}_3$ , akan membentuk kompleks besi(III)-salisilat yang berwarna ungu (Snelling, 2009). Pemilihan metode ini didasarkan pada prinsip kerja yang sederhana dan cukup mempresentasikan hasil yang akurat. Dari reaksi hidrolisis aspirin, kadar kompleks besi (III)-salisilat akan dapat diukur langsung dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum ( $\lambda_{\text{max}}$ ) 530 nm (Snelling, 2009)

Maka pada penelitian ini akan diuji kinetika reaksi dari senyawa asam o-(4-klorobenzoil) salisilat dalam dapar pH 6 pada suhu 80 °C dan dibandingkan stabilitasnya dengan asam o-asetilsalisilat.

Berdasarkan uraian diatas, maka timbul permasalahan sebagai berikut :

1. Apakah reaksi peruraian asam o-(4-klorobenzoil)salisilat pada pH 6 mengikuti kinetika reaksi orde pertama semu?
2. Berapakah harga k,  $t_{1/2}$ , dan  $t_{90}$  dari reaksi hidrolisis asam o-(4 klorobenziol)salisilat pada pH 6 ?

3. Apakah pada pH 6 senyawa asam o-(4-klorobenzoil)salisilat lebih stabil dibandingkan dengan senyawa asam o-asetilsalisilat ?

Adapun tujuan yang ingin dicapai pada penelitian ini adalah:

1. Mengetahui orde reaksi hidrolisis asam o-(4-klorobenzoil)salisilat pada pH 6.
2. Menentukan harga  $k$ ,  $t_{1/2}$  dan  $t_{90}$  dari senyawa asam o-(4-klorobenzoil)salisilat pada pH 6, serta membandingkan stabilitas asam o-(4-klorobenzoil)salisilat dengan asam o-asetilsalisilat.

Hipotesis dari penelitian ini adalah:

Senyawa asam o-(4-klorobenzoil)salisilat lebih stabil dibandingkan dengan senyawa asam o-asetilsalisilat.

Dari penelitian ini diharapkan dapat diperoleh data-data yang dapat menggambarkan stabilitas senyawa asam o-(4-klorobenzoil)salisilat sebagai senyawa obat baru golongan AINS, sehingga dapat digunakan sebagai sumbangan dalam bidang kesehatan, khususnya untuk perkembangan ilmu kimia medisinal.