

## BAB 1

### PENDAHULUAN

Berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi khususnya dalam bidang farmasi dan obat-obatan, menyebabkan perlunya pengembangan obat baru untuk memenuhi kebutuhan pasar. Salah satu upaya dilakukan yaitu dengan melakukan perubahan struktur senyawa yang telah diketahui aktivitas biologisnya. Perubahan tersebut bertujuan untuk mendapatkan senyawa baru yang mempunyai aktivitas yang lebih tinggi, masa kerja yang lebih panjang, tingkat kenyamanan yang lebih tinggi, toksisitas atau efek samping yang lebih rendah, lebih selektif dan lebih stabil (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Modifikasi struktur dapat dilakukan melalui empat cara yaitu : mengubah gugus karboksil melalui pembentukan garam/ester/amida, substitusi pada gugus molekul, modifikasi pada gugus karboksil dan hidroksil, dan memasukkan gugus gugus hidroksil atau gugus lain pada cincin aromatik atau mengubah gugus-gugus fungsional. Modifikasi struktur senyawa dapat mempengaruhi aktivitas biologis yaitu berubahnya sifat fisika kimia. Parameter-parameter sifat fisika-kimia yang digunakan untuk menggambarkan hubungan antara struktur kimia bahan obat dengan aktivitas biologis adalah sifat hidrofobik, sifat elektronik dan sifat sterik. Sifat hidrofobik ditentukan dengan parameter logaritma koefisien partisi ( $\log P$ ), tetapan  $\pi$  Hansch, tetapan fragmentasi ( $f$ ) Rekker-Mannhold, tetapan kromatografi ( $R_m$ ) dan tetapan distribusi ( $\log D$ ). Sifat elektronik ditentukan dengan parameter tetapan disosiasi asam ( $pK_a$ ), tetapan  $\sigma$  Hammett, tetapan  $\sigma_i$  Charton, tetapan  $\sigma^*$  Taft. Sedangkan sifat sterik ditentukan dengan parameter berat molekul (BM), refraksi molar ( $M_R$ ),

parakor (P), tetapan sterik  $E_s$  Taft, tetapan sterik U Charton dan tetapan sterimol Verloop (Siswandono & Susilowati, 2000).

Dalam proses perubahan struktur suatu senyawa, peningkatan aktivitas biologis suatu senyawa dipengaruhi oleh sifat kimia-fisika yang dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu: sifat lipofilik, elektronik, dan sterik. Faktor-faktor yang mempengaruhi penembusan obat melalui membran biologis adalah tetapan disosiasi asam ( $pK_a$ ), logaritma koefisien partisi ( $\log P$ ) dan pH di luar dan di dalam membran. Untuk mendapatkan efek terapi, suatu obat harus dapat menembus membran biologis yang salah satunya dipengaruhi oleh tetapan disosiasi asam ( $pK_a$ ) (Newton & Kluza, 1996).

Suatu obat dapat menembus membran biologis dengan berbagai cara yaitu difusi pasif, transpor aktif, fasilitas yang dipermudah dan pinositosis. Umumnya obat menembus membran biologis dengan cara difusi pasif. Pada proses ini obat dalam bentuk tak terionisasi akan mudah larut dalam lemak sehingga lebih mudah memberikan efek biologis yaitu menembus membran biologis serta kemungkinan jumlah obat untuk berinteraksi dengan reseptor menjadi lebih besar bila dibandingkan dengan obat dalam bentuk terionisasi. Oleh karena itu banyaknya molekul obat dalam bentuk tak terionisasi dan terionisasi sangat menentukan aktivitas obat. Perbandingan banyaknya bentuk tak terionisasi dan terionisasi pada suasana tertentu dapat diperhitungkan dengan nilai  $pK_a$ . Nilai  $pK_a$  suatu obat perlu diketahui untuk mendapatkan efek terapi yang diinginkan dan merupakan parameter yang penting untuk diketahui (Purwanto dan Susilowati, 2000).

Metode yang digunakan untuk menentukan nilai  $pK_a$  antara lain adalah metode titrasi asam-basa, metode potensiometri dan metode spektrofotometri (Watson, 1999). Pada penelitian terdahulu diketahui

bahwa metode potensiometri yang digunakan untuk menentukan nilai pKa Ibuprofen dan Kuinin dengan pelarut campur yaitu asetonitril-air, dimetilformamit-air, dimetilsulfoksida-air, 1,4-dioksan-air, etanol-air, etilen glikol-air, methanol-air dan tetrahidrofuran-air menunjukkan korelasi yang baik dengan nilai pKa literatur serta tidak ada perbedaan bermakna pada nilai pKa yang ditentukan dengan berbagai macam pelarut campur tersebut (Avdeef et al., 1999). Metode ini memiliki kelemahan yaitu konsentrasi larutan sediaannya harus  $> 10^{-4}$  M dan dalam penentuan nilai pKa konsentrasi tersebut menyebabkan timbulnya kekuatan ion yang dapat mempengaruhi nilai pKa. Sehingga dalam penentuan pKa dengan metode potensiometri parameter kekuatan ion harus diperhitungkan (Mitchell et al., 1999).

Kelemahan metode potensiometri diatas dapat diatasi dengan metode spektrofotometri. Oleh karena itu metode terpilih pada penelitian ini adalah metode spektrofotometri karena dapat menganalisa zat dengan kadar kecil, pelaksanaannya relatif mudah dan cepat, akurasi dan presisinya baik dan selektivitasnya tinggi (Skoog et al., 1998). Kepekaan yang tinggi memungkinkan untuk digunakan larutan dengan konsentrasi  $10^{-6}$  M dimana larutan dengan konsentrasi tersebut termasuk larutan yang encer gaya listriknya dapat diabaikan karena jarak ion-ion dalam larutan makin besar. Dengan demikian parameter kekuatan ion tidak perlu diperhitungkan (Mitchell et al., 1999).

Panjang gelombang yang terpilih pada penentuan nilai pKa secara spektrofotometri adalah yang memberikan perbedaan serapan bermakna dari larutan senyawa pada berbagai pH, konsentrasi obat dibuat tetap tetapi pH-nya diatur dengan menggunakan dapar. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan pengaturan pH yaitu 1 satuan dan 3 satuan di atas dan di bawah nilai pKa yang berarti bahwa hampir 100 % senyawa dalam air berbentuk

ion bila di atas nilai pKa dan berbentuk molekul bila di bawah nilai pKa (Susilowati, 2000) karena senyawa pada penelitian ini bersifat asam lemah. Dimana pada pH jarak 1 satuan dan 2 satuan di atas dan di bawah nilai pKa didapatkan perbandingan bentuk ion dan molekul adalah 1:10 dan 1:100, sehingga masih belum 100% senyawa dalam air berbentuk ion dan molekul, sedangkan pada jarak pH 3 satuan di atas dan di bawah nilai pKa didapatkan perbandingan 1:1000 antara ion dan molekul sehingga dengan mengganti 2 satuan menjadi 3 satuan diharapkan hasil yang diperoleh dapat lebih teliti.

Metode spektrofotometri pernah digunakan dalam penentuan nilai pKa turunan asam salisilat lainnya ( asam O-(4-metilbenzoil) salisilat; asam O-(4-metoksibenzoil) salisilat; asam O-(4-klorobenzoil) salisilat ) dengan pelarut campur, menunjukkan korelasi yang baik dan tidak adanya perbedaan bermakna pada nilai pKa (Perdana, 2010; Susetiyo, P.A., 2010; Novisanti, 2007).

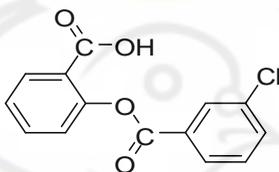
Asam salisilat mempunyai aktivitas analgetik-antipiretik dan antirematik, tetapi tidak digunakan secara oral karena dapat mengiritasi lambung. Yang banyak digunakan sebagai analgetik-antipiretik adalah senyawa turunannya. Turunan asam salisilat menimbulkan efek samping iritasi lambung. Iritasi lambung yang akut kemungkinan berhubungan dengan gugus karboksilat yang bersifat asam sedangkan iritasi kronik kemungkinan disebabkan oleh penghambatan pembentukan prostaglandin E1 dan E2, yaitu suatu senyawa yang dapat meningkatkan vasodilatasi mukosa lambung (Purwanto & Susilowati, 2000).

Telah dilakukan penelitian pengembangan senyawa hasil sintesis turunan salisilat yaitu asam 3-klorobenzoil salisilat yang ditentukan nilai ED<sub>50</sub> analgesiknya dengan menggunakan metode *writhing test* pada mencit dengan cara mengamati penurunan frekuensi geliat dengan adanya senyawa

uji dan dinyatakan sebagai persentase hambatan nyeri, dimana respon nyeri berupa menggeliatnya mencit akibat pemberian senyawa penginduksi nyeri asam asetat. Sintesis asam 3-klorobenzoil salisilat diperoleh dengan mereaksikan asam salisilat dengan 3-klorobenzoil klorida berdasarkan reaksi Schotten-Baumann. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa asam 3-klorobenzoil salisilat mempunyai nilai  $ED_{50}$  analgesik 20,09 mg/kgBB lebih rendah dibandingkan  $ED_{50}$  analgesik asam asetilsalisilat 34,89 mg/kgBB. Hal ini berarti senyawa asam 3-klorobenzoil salisilat mempunyai aktivitas analgesik lebih tinggi dari asam asetil salisilat (Novitasari, 2007).

Senyawa asam 3-klorobenzoil salisilat merupakan senyawa yang sukar larut dalam air, sehingga untuk membantu kelarutan digunakan metanol. Pemilihan bermacam-macam persentase metanol didasarkan pada kelarutan asam 3-klorobenzoil salisilat.

Dalam penelitian ini, akan dilakukan penentuan nilai pKa dari senyawa baru asam 3-klorobenzoil salisilat.



**Gambar 1.1.** Struktur asam 3-klorobenzoil salisilat.

Penentuan nilai pKa dapat dilakukan dengan beberapa metode antara lain dengan : titrasi asam-basa, spektrofotometri UV / VIS, Potensiometri dan HPLC. Dasar dari penetapan nilai pKa adalah persamaan Henderson-Hasselbach sebagai berikut :

$$\text{pH} = \text{pK}_a - \log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

Dari persamaan di atas terlihat bahwa nilai pKa tergantung pada pH dan kadar bentuk ion dan molekul dari senyawa. Dalam penelitian ini dipilih metode spektrofotometri untuk penetapan pKa senyawa karena dapat menganalisa zat dengan kadar kecil, pelaksanaannya relatif mudah dan cepat, akurasi dan presisi baik dan selektivitasnya tinggi.

Berdasarkan uraian di atas, maka permasalahan penelitian dapat dirumuskan berapa nilai pKa asam 3-klorobenzoil salisilat yang ditentukan secara spektrofotometri. Tujuan penelitian ini adalah menentukan nilai pKa asam 3-klorobenzoil salisilat secara spektrofotometri.

Manfaat yang ingin dicapai dari penelitian ini adalah dengan diketahuinya nilai pKa dari asam 3-klorobenzoil salisilat dapat diperkirakan bentuk molekul dan ion senyawa tersebut di dalam pH fisiologis dan juga sifat-sifat absorpsinya.