

## BAB 1

### PENDAHULUAN

Perkembangan obat saat ini terus mengalami peningkatan dengan tujuan untuk mendapatkan obat yang ideal. Ideal yang dimaksud adalah obat yang memiliki efek terapeutik yang besar dengan sedikit atau bahkan tanpa efek samping yang merugikan, salah satunya adalah dengan melakukan modifikasi molekul. Dasar modifikasi molekul adalah mengembangkan stuktur senyawa induk yang sudah diketahui aktivitas biologisnya, kemudian disintesis dan diuji aktivitas dari homolog dan analognya.

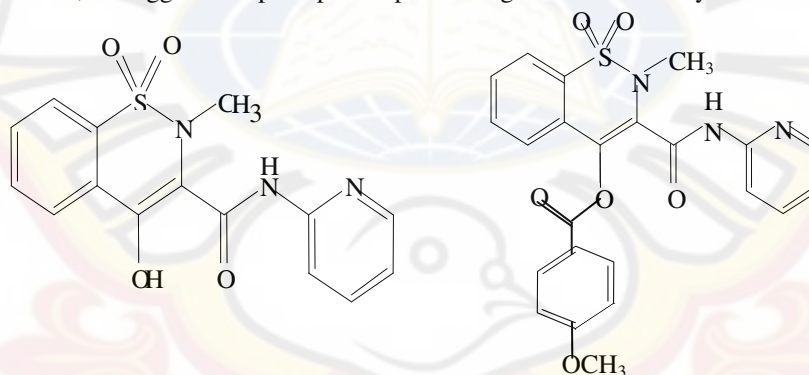
Piroksikam mempunyai aktivitas analgesik, antirematik dan antiradang kuat. Piroksikam mempunyai masa kerja yang panjang rata-rata 50-60 jam sehingga memungkinkan pemberian dosis satu kali per hari, tetapi di samping keuntungan tersebut, piroksikam juga mempunyai efek samping yaitu dapat menyebabkan iritasi saluran cerna yang cukup besar (Mutschler, 1991; Siswandono dan Soekardjo, 2000). Efek samping tersebut merupakan akibat yang ditimbulkan oleh piroksikam sebagai inhibitor non selektif siklooksigenase (COX), dan merupakan suatu tantangan sebagai seorang farmasis untuk mengembangkan piroksikam menjadi senyawa obat penghilang rasa sakit (analgesik) yang optimal dan mengurangi efek samping yang ditimbulkan.

Untuk mendapatkan senyawa obat baru turunan piroksikam, dalam penelitian ini dilakukan sintesis turunan piroksikam, yaitu 4-metoksibenzoil piroksikam. Sintesis 4-metoksibenzoil piroksikam dilakukan dengan metode reaksi asilasi antara piroksikam dengan 4-metoksibenzoil klorida berdasarkan reaksi *Schotten-Baumann*. Sebagai gugus asil adalah 4-metoksibenzoil klorida yang akan bereaksi dengan gugus OH pada

piroksikam dan sebagai katalis digunakan basa piridin. Selain sebagai katalis, piridin juga dapat mengikat HCl yang terbentuk selama reaksi.

Pada penelitian ini, penambahan gugus benzen dan metoksi pada senyawa tersebut diharapkan memiliki sifat lipofilik, elektronik dan sterik yang lebih besar. Dengan sifat lipofilik ( $\log P$ ) yang meningkat maka semakin mudah suatu senyawa menembus membran biologis dan diharapkan aktivitas biologisnya juga lebih tinggi. Penambahan gugus metoksi yang bersifat penarik elektron dapat mengubah sifat elektronik senyawa yang diharapkan dapat memperkuat ikatan obat reseptor, sehingga dapat meningkatkan aktivitas biologisnya (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Bartsch et al., (1999) meneliti piroksikam mengalami fotodegradasi dan menghasilkan senyawa yang bersifat fototoksik. Dari penelitian terdahulu 2-metilbenzoi piroksikam dapat dilakukan modifikasi piroksikam dengan menggunakan reaksi asilasi. Dari penelitian tersebut maka dengan penambahan gugus 4-metoksibenzoil yang mempunyai nilai lipofilik, elektronik, sterik yang lebih besar diharapkan ikatan obat dengan reseptor menjadi lebih kuat, penembusan obat kedalam membran menjadi mudah, sehingga diharapkan pula dapat meningkatkan aktivitasnya.



**Gambar 1.1.** Struktur molekul piroksikam      4-metoksibenzoil piroksikam

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Apakah senyawa 4-metoksibenzoil piroksikam dapat disintesis dengan mereaksikan piroksikam dan 4-metoksibenzoil klorida dengan reaksi asilasi, dan berapa persentase hasilnya?
2. Apakah senyawa 4-metoksibenzoil piroksikam mempunyai aktivitas analgesik, dan bagaimana aktivitasnya dibandingkan dengan aktivitas piroksikam?

Adapun tujuan penelitian ini adalah :

1. Mendapatkan senyawa baru 4-metoksibenzoil piroksikam melalui reaksi asilasi antara piroksikam dengan 4-metoksibenzoil klorida.
2. Menentukan aktivitas analgesik 4-metoksibenzoil piroksikam dan membandingkannya dengan aktivitas piroksikam.

Berdasarkan rumusan masalah di atas, hipotesis penelitian ini adalah:

1. Senyawa 4-metoksibenzoil piroksikam dapat disintesis dengan mereaksikan piroksikam dan 4-metoksibenzoil klorida dengan reaksi asilasi.
2. Senyawa 4-metoksibenzoil piroksikam mempunyai aktivitas analgesik terhadap mencit yang lebih besar dibandingkan piroksikam.

Oleh karena itu, penelitian ini diharapkan dapat diperoleh senyawa baru hasil sintesis dari piroksikam dan 4-metoksibenzoil klorida yaitu 4-metoksibenzoil piroksikam dan dapat memberikan informasi mengenai data dari aktivitas analgesik senyawa 4-metoksibenzoil piroksikam, sehingga dapat digunakan lebih lanjut untuk pengembangan senyawa turunan piroksikam dengan aktivitas analgesik yang lebih besar dan efek samping yang minimal.