

BAB 1 PENDAHULUAN

Ilmu Pengetahuan di bidang medis memicu perkembangan dan penelitian obat-obat untuk memenuhi kebutuhan pasar. Berbagai upaya telah dilakukan demi terpenuhinya akan obat-obatan yang semakin berkualitas. Salah satu upayanya yaitu dengan melakukan perubahan struktur senyawa yang sudah diketahui aktivitas biologisnya. Perubahan tersebut bertujuan untuk mendapatkan senyawa baru yang mempunyai aktivitas yang lebih tinggi, masa kerja yang lebih panjang, toksisitas atau efek samping yang lebih rendah, lebih selektif dan lebih stabil (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Perubahan dapat menyebabkan berubahnya sifat fisika-kimia suatu senyawa, yang pada akhirnya dapat mempengaruhi aktivitas. Beberapa parameter fisika-kimia dapat digunakan untuk menggambarkan hubungan antara struktur kimia bahan obat dengan aktivitas biologis. Sifat fisika-kimia yang paling menentukan adalah sifat hidrofobik, elektronik dan sterik. Sifat hidrofobik ditentukan dengan parameter antara lain Logaritma koefisien partisi ($\log P$), tetapan substituen π Hansch-Fujita, tetapan fragmentasi (f) Rekker-Manhold, tetapan kromatografi (R_m) dan tetapan distribusi ($\log D$). Sifat elektronik ditentukan dengan parameter antara lain adalah tetapan disosiasi asam (pK_a), tetapan σ Hammett, tetapan σ_i charton, tetapan σ^* dan tetapan F dan R Swain-Lupton. Sedangkan sifat sterik ditentukan dengan parameter antara lain adalah tetapan E_s Taft, tetapan E_s^C Hancock, tetapan dimensi Van der Waal's, tetapan sterik U

Charton dan tetapan sterimol Verloop, berat molekul (BM), refraksi molar (M_n) dan parakor (P)(Siswandono dan Susilowati, 2000).

Sifat fisika-kimia dari suatu obat sangat menentukan efek terapi suatu obat. Untuk mendapatkan efek terapi, suatu obat harus dapat menembus membran biologis yang salah satunya dipengaruhi oleh tetapan disosiasi asam (pKa).

Obat dalam bentuk tak terionisasi dapat memberikan efek biologis. Oleh karena itu banyaknya molekul obat dalam bentuk tak terionisasi dan terionisasi sangat menentukan aktivitas obat. Perbandingan banyaknya bentuk tak terionkan dan terionkan pada suasana tertentu dapat diperhitungkan dengan nilai pKa (Zimmerman dan Feldman, 1995 ; Purwanto dan Susilowati, 2000). Oleh karena itu nilai pKa suatu obat perlu diketahui untuk mendapatkan efek terapi yang diinginkan dan merupakan parameter yang penting untuk diketahui.

Beberapa metode dapat digunakan untuk menentukan nilai pKa 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). Meskipun demikian 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 di atas dapat di atasi 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 di mana 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 pHnya diatur dengan menggunakan dapar. Serapan dari bentuk terionkan diukur pada pH larutan 2 satuan di atas nilai pKa dan serapan dari bentuk tak terionkan pada pH 2 satuan di bawah nilai pKa. Sedangkan pengukuran serapan untuk observasi diukur pada pH larutan 1 satuan di atas dan di bawah nilai pKa 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.

Dalam penelitian ini dipilih asam salisilat yang akan dikembangkan menjadi bentuk esternya sehingga senyawa yang pada mulanya memiliki aktivitas untuk menghilangkan rasa sakit yang ringan sampai sedang dan tergolong analgetika non narkotik ini berubah menjadi senyawa baru yang mempunyai aktivitas lebih tinggi daripada asetosal, masa kerja lebih panjang, toksisitas lebih rendah, lebih selektif, lebih stabil, dan lebih ekonomis (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Modifikasi struktur turunan asam salisilat adalah pada gugus asetil asam-salisilat yang diganti dengan gugus benzoil, karena gugus benzoil

lebih besar dari gugus asetil oleh sebab itu kemampuan ionisasi menurun sehingga keasaman menurun, disamping itu gugus benzoil lebih lipofil sehingga kemampuan menembus membran meningkat dan keasaman menurun. Sintesis dilakukan dengan reaksi Asilasi Schotten-Baumann yaitu dengan mereaksikan asam salisilat dengan 4-metoksibenzoil klorida sehingga menghasilkan senyawa asam O (4-metoksibenzoil) salisilat yang pada penelitian kali ini akan dilakukan penentuan nilai pKanya. Asam O (4-metoksibenzoil) salisilat merupakan senyawa yang sukar larut dalam air, sehingga untuk membantu kelarutan digunakan metanol. Pemilihan bermacam-macam persentase metanol didasarkan pada kelarutan asam O (4-metoksibenzoil) salisilat.

Berdasarkan uraian di atas, maka permasalahan penelitian dapat dirumuskan berapa nilai pKa asam O (4-metoksibenzoil) salisilat yang ditentukan secara spektrofotometri. Tujuan penelitian ini adalah menentukan nilai pKa asam O (4-metoksibenzoil) salisilat secara spektrofotometri.

Manfaat yang ingin dicapai dari penelitian ini adalah dengan diketahui nilai pKa asam O (4-metoksibenzoil) salisilat dapat diperkirakan bentuk molekul dan ion senyawa tersebut di dalam pH fisiologis dan juga sifat – sifat absorbsinya.