

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Pada jaman yang semakin maju ini semakin berkembangnya teknologi dan ilmu pengetahuan, tidak hanya itu perkembangan obat pun juga mengalami kemajuan yang cukup pesat. Banyak penelitian yang dilakukan untuk mengatasi penyakit–penyakit dengan memunculkan obat–obat baru. Salah satu cara untuk membuat suatu obat baru adalah dengan cara sintesis senyawa organik, yaitu dengan membuat senyawa dengan struktur induk yang baru dengan hasil yang baik berhubungan maupun tanpa hubungan dengan zat aktif tersebut (Siswandono dan Soekardjo, 2008). Salah satu golongan senyawa yang mengalami kemajuan cukup pesat adalah golongan analgesik, dimana obat analgesik merupakan obat yang dapat mengurangi ataupun menghambat rasa nyeri tanpa menyebabkan seseorang kehilangan kesadaran.

Atas dasar kerja farmakologisnya, analgesik dibagi dalam dua kelompok besar, yaitu: analgesik perifer (non-narkotik) dan analgesik narkotik. Analgesik perifer terdiri dari obat-obat yang tidak bersifat narkotik dan tidak bekerja secara sentral. Secara kimiawi analgesik perifer dapat dibagi menjadi beberapa kelompok, yaitu: parasetamol, salisilat (seperti asetosal, salisilamida, dan benorilat), penghambat prostaglandin (NSAIDs), derivat-antranilat, derivat-pirazolon (Tjay dan Rahardja, 2007).

Asam salisilat merupakan salah satu contoh dari obat analgesik dengan kekuatan terapi lemah dan hanya efektif mengobati nyeri dengan intensitas sedang hingga lemah. Asam salisilat merupakan obat golongan antiinflamasi non steroid (NSAID). Obat golongan ini memiliki sifat yang sangat iritatif terhadap lambung (Setiabudy, 2007), namun pada penggunaannya

asam salisilat tidak dapat digunakan secara oral karena terlalu toksik sehingga asam salisilat dibuat dalam bentuk turunannya yaitu 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).

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan modifikasi struktur oleh Pratiwi (2009) dengan menambahkan gugus 3-klorometilbenzoil klorida, yang menghasilkan senyawa asam 3-klorometilbenzoil salisilat atau yang dikenal dengan nama IUPAC asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat. Hasil uji aktivitas analgesik senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat menunjukkan hasil *Effective Dose* 50 (ED₅₀) sebesar 14,05 mg/kgBB. Berdasarkan hasil ini jika dibandingkan dengan harga ED₅₀ asam asetilsalisilat sebesar 20,8 mg/kgBB menunjukkan bahwa senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat lebih aktif dan potensial sebagai analgesik dibandingkan dengan asam asetilsalisilat.

Dewi (2012) telah melakukan penelitian uji toksisitas akut senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat pada mencit, dengan metode pengujian mengacu pada OECD 425. Hasil penelitian menunjukkan nilai *Lethal Dose* 50 (LD₅₀) sebesar 2000 mg/kgBB.

Anggraini (2014) telah melakukan uji toksisitas subkronis senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat pada mencit jantan dan betina dengan dosis 1,3 mg/20 g BB dan 2,6 mg/20 g BB dengan metode yang mengacu pada OECD 407. Pada penelitian tersebut diketahui bahwa pada kelompok uji terjadi peningkatan jumlah sel darah merah bila dibandingkan dengan senyawa kontrol positif maupun negatif, yang dapat diakibatkan oleh dehidrasi hebat, diare dan aktivitas berlebih. Pada sel darah putih, tidak terdapat perbedaan bermakna antar kelompok, yang menunjukkan bahwa

senyawa ini relatif aman bila ditinjau dari jumlah sel darah putih. Pada pengamatan jumlah trombosit, menunjukkan peningkatan jumlah trombosit. Hal ini terjadi karena senyawa turunan salisilat merupakan senyawa golongan NSAID non-selektif yang menghambat kerja COX-1, sehingga faktor pembekuan darah dihambat dan dapat juga efektif sebagai antiplatelet. Peningkatan jumlah juga terjadi pada hemoglobin. Pada pengamatan hematokrit menunjukkan presentase sel darah merah terhadap volume darah total. Pengamatan ini juga menunjukkan peningkatan, berbanding lurus dengan peningkatan jumlah sel darah merah. Pada profil data urin, semua parameter yang diamati memberikan hasil normal. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa ini tidak memiliki efek toksik yang signifikan.

Pradipta (2015) melakukan percobaan untuk mengetahui aktivitas dan indeks organ tikus jantan setelah pemberian senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat. Berdasarkan pengujian ini diperoleh hasil bahwa senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat tidak mengubah aktivitas pada tikus jantan, namun pada pemberian secara oral dengan dosis 18 mg/200 g BB memberikan efek yang lebih toksik bila dibandingkan dengan pemberian asam asetilsalisilat dengan dosis 9 mg/200 g BB, namun setelah tidak diberikan perlakuan pada hewan coba selama 14 hari, efek samping yang ditimbulkan oleh senyawa uji dan pembanding dapat kembali pulih dengan sendirinya.

Djawa (2016) mengungkapkan bahwa pemberian senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat tidak memberikan pengaruh terhadap profil darah dan biokimia darah tikus. Senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat dapat menimbulkan efek nekrosis pada tikus. Apabila dibandingkan dengan asam asetilsalisilat, senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat menunjukkan hasil nekrosis yang lebih rendah pada hepar tikus. Pemberian senyawa ini juga menimbulkan efek

iritasi pada makroskopis mukosa lambung mencit, dibandingkan dengan asam asetilsalisilat yang menimbulkan efek iritasi lebih sedikit.

Setelah dilakukan uji efektivitas dan toksisitas, perlu dilakukan uji stabilitas terhadap senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat. Pada penggunaannya khususnya asam asetil salisilat yang merupakan senyawa turunan salisilat yang memiliki struktur yang mirip dengan senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat yang memiliki batas dimana senyawa tersebut masih memiliki kualitas yang baik. Pada senyawa golongan ester senyawa-senyawa tersebut mudah terhidrolisis membentuk senyawa alkohol dan asam karboksilat. Pada senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat telah dilakukan modifikasi dibandingkan dengan asam asetil salisilat dengan bertambahnya suatu gugus besar, hal ini memungkinkan senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat menjadi lebih stabil, maka senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat perlu ditentukan seberapa lama senyawa itu dapat bertahan dan memiliki kualitas yang baik. Sebagai penentuan berapa lama waktu senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat dalam keadaan baik maka perlu dilakukan uji stabilitas.

Pada penelitian ini, uji stabilitas dari senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat diamati dari ada atau tidaknya asam salisilat selama penyimpanan selama 6 bulan berdasarkan studi stabilitas dipercepat menurut metode uji stabilitas ICH bahan dan produk obat baru Q1A(R2) dan dalam kondisi penyimpanan $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ menurut metode pemeriksaan stabilitas ICH bahan dan produk obat baru Q1A(R2). Dalam penentuan kadar asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat dengan menggunakan metode yang telah dilakukan oleh Christiyanti (2017) dengan

menggunakan metode analisis dengan menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT).

1.2 Perumusan Masalah

Bagaimana stabilitas senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat selama penyimpanan 6 bulan menurut metode uji stabilitas ICH bahan dan produk obat baru Q1A(R2)?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui stabilitas senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat menurut metode uji stabilitas ICH bahan dan produk obat baru Q1A(R2) selama penyimpanan 6 bulan.

1.4 Hipotesis Penelitian

Asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat stabil selama penyimpanan 6 bulan menurut metode uji stabilitas ICH bahan dan produk obat baru Q1A(R2).

1.5 Manfaat Penelitian

Berdasarkan penelitian ini diharapkan dapat diketahui *shelf life* dari senyawa asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat.