

BAB 1 PENDAHULUAN

Pengetahuan di bidang medis memicu perkembangan dan penelitian obat-obat untuk memenuhi kebutuhan pasar. Salah satu strategi dalam pengembangan obat adalah dengan cara modifikasi struktur senyawa yang telah diketahui aktivitas biologisnya. Modifikasi 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 senyawa dapat menyebabkan berubahnya sifat fisika kimia. Sifat fisika-kimia yang dapat menggambarkan hubungan struktur kimia dan aktivitas biologik adalah sifat hidrofobik, elektronik dan sterik. Sifat hidrofobik ditentukan dengan parameter logaritma koefisien partisi ($\log P$), tetapan π Hansch, tetapan fragmentasi (f) Rekker-Mannhold dan tetapan kromatografi R_m . Sifat elektronik ditentukan dengan parameter tetapan disosiasi asam (pK_a), tetapan σ Hammett, tetapan σ_i Charton, tetapan σ^* Taft. Sedangkan sifat sterik ditentukan dengan parameter berat molekul ($BM=M_w$), refraksi molar (M_R), parakor (P), tetapan sterik E_s Taft, tetapan sterimol Verloop (Siswandono & Susilowati, 2000).

Suatu senyawa memiliki aktivitas biologis yang dipengaruhi oleh sifat kimia-fisika yang dapat dikelompokkan menjadi tiga, yaitu : sifat lipofilik, elektronik, dan sterik. Sifat lipofilik mempengaruhi kemampuan senyawa dalam menembus membran biologis. 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 (Newton & Kluza, 1996). Dengan semakin meningkatnya

lipofilitas suatu senyawa, diharapkan aktivitas biologis senyawa tersebut juga akan meningkat. Nilai elektronik berkaitan dengan reaktifitas suatu senyawa tersubstitusi dibandingkan senyawa induknya. Nilai positif menunjukkan substituen bersifat penarik elektron, sedangkan nilai negatif menunjukkan substituen bersifat pendorong elektron. Nilai sterik berkaitan dengan sifat meruah gugus-gugus dan efek gugus pada kontak obat dengan sisi reseptor yang berdekatan. Perubahan sifat fisika kimia tersebut akan mempengaruhi aktivitas biologisnya (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Seperti diketahui obat dapat menembus membran biologis dengan berbagai cara yaitu difusi pasif, transpor aktif, fasilitas yang dipermudah dan pinositosis. Tapi 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 menembus membran biologis dibandingkan dalam bentuk terionisasi. Obat dalam bentuk tak terionisasi dapat memberikan efek biologis dan kemungkinan jumlah obat untuk berinteraksi dengan reseptor menjadi lebih besar. Perbandingan banyaknya bentuk tak terionisasi dan terionisasi pada suasana tertentu dapat diperhitungkan dengan pKa (Zimmerman & Fieldman, 1995; Purwanto & Susilowati, 2000).

Kebanyakan obat yang digunakan dalam pengobatan bersifat elektrolit lemah yaitu asam atau basa lemah. Perbandingan fraksi ion dan fraksi molekul dalam larutan tersebut tergantung pada nilai pKa obat dan pH setempat. Pada pH yang sama dengan pKa obat tersebut 50% dalam bentuk ion dan 50% dalam bentuk molekul (Purwanto & Susilowati, 2000). Dengan mengetahui nilai pKa suatu obat dapat ditentukan % jumlah obat dalam bentuk tak terionisasi dalam plasma. Oleh karena itu nilai pKa suatu obat perlu diketahui untuk mendapatkan efek terapi yang diinginkan (Newton & Kluza, 1996).

Pada penentuan nilai pKa secara spektrofotometri, pengukuran serapan dipilih pada panjang gelombang terpilih yaitu panjang gelombang yang memberikan perbedaan serapan yang bermakna atau cukup besar dari larutan senyawa pada berbagai pH, konsentrasi obat dibuat tetap tetapi pH-nya diatur dengan menggunakan dapar. Serapan dari bentuk terionkan diukur pada pH larutan 2 satuan di atas nilai pKa dan serapan dari bentuk tak terionkan diukur 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. Perhitungan nilai pKa menggunakan persamaan Henderson-Hasselbalch (Watson, 1999)

Pada penelitian ini pengukuran serapan dari bentuk terionkan dan tak terionkan diukur pada pH larutan 3 satuan dari nilai pKa literatur, tidak seperti yang tertera di dalam Watson, yaitu 2 satuan. Sesuai dengan persamaan Henderson-Hasselbalch bila selisih antara pH dan pKa adalah 2 satuan maka perbandingan bentuk molekul dan ion adalah 100:1 tapi bila 3 satuan adalah 1000:1 sehingga dengan mengganti 2 satuan menjadi 3 satuan diharapkan hasil yang diperoleh dapat lebih teliti (Newton & Kluza, 1996).

Asam salisilat merupakan salah satu senyawa yang banyak digunakan sebagai analgetika non narkotik. Turunan asam salisilat mempunyai aktivitas analgesik-antipiretik, dan biasanya digunakan untuk mengurangi rasa nyeri kepala, sakit otot, sakit yang berhubungan dengan rematik (Siswandono & Soekardjo, 2000). Dalam satu rangkaian penelitian, telah dihasilkan sejumlah senyawa baru dari turunan asam benzoilsalisilat. Senyawa-senyawa turunan asam benzoilsalisilat tersebut menunjukkan aktivitas analgesik yang baik, oleh sebab itu untuk melengkapi data dari hibah penelitian tersebut perlu dilakukan penentuan nilai pKa dari senyawa yang belum didapatkan nilai pKa-nya (Soekardjo, Setiabudi & Caroline,

2008). Salah satu senyawa yang belum didapatkan nilai pKa-nya adalah asam O-(4-metilbenzoil) salisilat.

Asam O-(4-metilbenzoil) salisilat merupakan senyawa yang sukar larut dalam air, sehingga untuk membantu kelarutan digunakan metanol. Persentase metanol yang digunakan adalah 6%, 10%, 14%, 18%, 22% dan berbagai macam pH, yaitu 2,4; 4,4; 5,4; 6,4; 8,4. Pemilihan bermacam-macam persentase metanol didasarkan pada kelarutan asam O-(4-metilbenzoil) salisilat. Pada konsentrasi 20 ppm larutan asam O-(4-metilbenzoil) salisilat, dengan adanya 6% metanol sudah dapat untuk melarutkannya. Sedangkan konsentrasi terbesar dibuat 22% adalah untuk menghindari pengendapan dari dapar kalium dihidrogen fosfat yang digunakan. Adanya selisih 4% agar terlihat perbedaan pada nilai pKa yang didapat dengan adanya penambahan pelarut organik.

Berdasarkan uraian diatas, maka permasalahan penelitian dapat dirumuskan berupa nilai pKa asam O-(4-metilbenzoil) salisilat yang ditentukan secara spektrofotometri. Tujuan penelitian ini adalah menentukan nilai pKa asam O-(4-metilbenzoil) salisilat secara spektrofotometri.

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