

RINGKASAN

PERBANDINGAN STABILITAS ASAM 2-(4-*t*-BUTILBENZOILOKSI) BENZOAT DAN ASAM 2-ASETOKSIBENZOAT PADA pH 11

ANITA PUSPA WIDIYANA
Ir. Hj. Rully Susilowati, MS.
KK B KK-2 FF.124/11 Wid p

Stabilitas suatu obat atau bahan obat merupakan hal dasar yang perlu diperhatikan dalam bidang kefarmasian. Pada umumnya sediaan disimpan dalam jangka waktu yang lama sehingga kondisi penyimpanan sangat mempengaruhi stabilitasnya. Oleh karena itu, untuk menjamin agar suatu obat tetap memiliki dosis terapi seperti pada awal pembuatan, maka kondisi penyimpanan harus diperhatikan agar stabilitas obat tetap terjaga. Stabilitas obat dapat diprediksi dengan menentukan kinetika reaksi peruraiannya. Hal ini juga berlaku untuk obat golongan analgesik, yaitu obat yang mempunyai aktivitas dengan menekan fungsi sistem syaraf pusat secara selektif.

Asam 2-asetoksibenzoat adalah senyawa ester aromatik dari turunan salisilat yang merupakan salah satu contoh obat analgetika non narkotik dari kelompok obat Antiinflamasi Nonsteroid (AINS). Reaksi yang paling memberikan kontribusi dalam ketidakstabilan asam 2-asetoksibenzoat adalah reaksi hidrolisis. Hidrolisis asam 2-asetoksibenzoat dapat terjadi karena keterlibatan adsorpsi air secara fisik yang berasal dari udara dan menghasilkan asam 2-hidroksibenzoat dan asam asetat.

Dalam usaha meningkatkan aktivitas analgesik-antipiretik, telah dilakukan sintesis asam 2-(4-*t*-butilbenzoiloksi)benzoat di Ruang Praktikum Kimia Medisinal Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Berdasarkan uji aktivitas yang telah dilakukan, diketahui bahwa asam 2-(4-*t*-butilbenzoiloksi)benzoat memiliki aktivitas sebagai analgesik. Sebagai senyawa obat yang potensial untuk dikembangkan, maka diperlukan berbagai penelitian lanjutan salah satunya adalah uji stabilitas.

Sebagai turunan salisilat, asam 2-asetoksibenzoat dan asam 2-(4-*t*-butilbenzoiloksi)benzoat ini juga dapat mengalami hidrolisis. Dibandingkan dengan asam 2-asetoksibenzoat, senyawa asam 2-(4-*t*-butilbenzoiloksi)benzoat memiliki gugus *t*-butil pada benzoil yang akan menghalangi reaksi hidrolisis, karena gugus *t*-butil memiliki halangan ruang yang besar terhadap pusat reaksi hidrolisis, yaitu gugus karbonil pada asam 2-(4-*t*-butilbenzoiloksi)benzoat, sehingga senyawa asam 2-(4-*t*-butilbenzoiloksi)benzoat diperkirakan lebih stabil dibandingkan dengan asam 2-asetoksibenzoat.

Seperti pada turunan benzoil salisilat, maka reaksi hidrolisis asam 2-(4-*t*-butilbenzoiloksi)benzoat mengikuti kinetika reaksi orde pertama semu pada pH 11. Pada penelitian ini reaksi hidrolisis asam 2-(4-*t*-butilbenzoiloksi)benzoat dan asam 2-asetoksibenzoat dilakukan dalam pH 11 pada suhu 80°C dan 50°C. Setiap interval waktu tertentu diambil larutan uji asam 2-(4-*t*-butil benzoiloksi)benzoat dan asam 2-asetoksibenzoat sebagai pembanding untuk ditentukan serapan dari asam 2-hidroksibenzoat sebagai hasil hidrolisis dengan menggunakan spektrofotometer ultraviolet. Berdasarkan serapan yang diperoleh dapat ditentukan kadar asam 2-

hidroksibenzoat dan selanjutnya ditentukan kadar dari senyawa uji maupun pembandingan setelah terhidrolisis. Dari percobaan ini akan diketahui harga tetapan laju kinetika (k), waktu paruh ($t_{1/2}$) dan batas umur simpan (*self life* = t_{90}) senyawa. Berdasarkan harga k , $t_{1/2}$, dan t_{90} dari asam 2-(4-*t*-butilbenzoiloksi)benzoat dan asam 2-asetoksibenzoat tersebut dapat ditentukan apakah asam 2-(4-*t*-butilbenzoiloksi)benzoat lebih stabil dibandingkan dengan asam 2-asetoksibenzoat.

Harga k (tetapan laju kinetika) dari asam 2-(4-*t*-butilbenzoiloksi)benzoat dan asam 2-asetoksibenzoat pada pH 11 dihitung dari harga *slope* hubungan antara $\log C_t$ terhadap waktu (t) dengan rumus $\log C_t = -\frac{kt}{2,303} + \log C_0$. Harga k yang diperoleh

digunakan untuk menghitung harga $t_{1/2}$ dan t_{90} dengan menggunakan rumus $t_{1/2} = 0,693/k$ dan $t_{90} = 0,105/k$.

Harga parameter kinetika reaksi hidrolisis dari asam 2-(4-*t*-butilbenzoiloksi)benzoat pada pH 11 dan suhu 80°C adalah k sebesar $(55,68 \pm 8,43) \times 10^{-3}$ menit⁻¹, $t_{1/2}$ sebesar $12,65 \pm 1,96$ menit, dan harga t_{90} sebesar $1,92 \pm 0,30$ menit. Sedangkan asam 2-asetoksibenzoat mempunyai harga k sebesar $(236,31 \pm 3,77) \times 10^{-3}$ menit⁻¹, $t_{1/2}$ sebesar $2,94 \pm 0,05$ menit, dan t_{90} sebesar $0,44 \pm 0,01$ menit.

Harga parameter kinetika reaksi hidrolisis dari asam 2-(4-*t*-butilbenzoiloksi)benzoat pada pad pH 11 dan suhu 50°C adalah k sebesar $(4,27 \pm 0,39) \times 10^{-3}$ menit⁻¹, $t_{1/2}$ sebesar $163,14 \pm 14,41$ menit, dan harga t_{90} sebesar $24,72 \pm 2,18$ menit. Sedangkan asam 2-asetoksibenzoat mempunyai harga k sebesar $(17,84 \pm 1,54) \times 10^{-3}$ menit⁻¹, $t_{1/2}$ sebesar $39,04 \pm 3,46$ menit, dan t_{90} sebesar $5,91 \pm 0,52$ menit.

Hasil analisis uji t menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna diantara ketiga parameter dari asam 2-(4-*t*-butilbenzoiloksi)benzoat dan asam 2-asetoksibenzoat. Hal ini menunjukkan bahwa asam 2-(4-*t*-butilbenzoiloksi) benzoat mempunyai tetapan laju reaksi yang lebih rendah daripada asam 2-asetoksibenzoat dalam pH 11 pada suhu 80°C dan 50°C. Selain itu harga $t_{1/2}$ dan t_{90} asam 2-(4-*t*-butilbenzoiloksi)benzoat lebih besar daripada asam 2-asetoksi benzoat. Dapat disimpulkan bahwa asam 2-(4-*t*-butilbenzoiloksi)benzoat lebih stabil daripada asam 2-asetoksibenzoat.

Sehubungan dengan hal itu mengingat asam 2-(4-*t*-butilbenzoiloksi) benzoat ini memiliki aktivitas analgesik yang setara dengan asam 2-asetoksi benzoat, maka penelitian reaksi hidrolisis terhadap asam 2-(4-*t*-butilbenzoiloksi) benzoat ini dapat dilanjutkan pada berbagai suasana pH lainnya dan dikembangkan menjadi obat analgesik baru.

ABSTRACT

Comparative Study of Stability of 2-(4-*t*-butylbenzoyloxy)benzoic acid and 2-acetoxybenzoic acid at pH 11

This research was done to compare the stability of 2-(4-*t*-butylbenzoyloxy)benzoic acid and 2-acetoxybenzoic acid. The analgesic activity of 2-(4-*t*-butylbenzoyloxy)benzoic acid has greater potency than 2-acetoxybenzoic acid, so it needs to be developed furthermore. The stability those compounds was determined by comparing their kinetic parameters of hydrolysis reaction, such as reaction rate constant (k), half-life period ($t_{1/2}$), and shelf life (t_{90}). The hydrolysis of these compounds was done at various time in condition pH 11 at 80°C and 50°C. The quantitative analysis of 2-hydroxybenzoic acid as a hydrolysis product was analyzed by UV spectrophotometer.

According to the result, 2-(4-*t*-butylbenzoyloxy)benzoic acid was more stable than 2-acetoxybenzoic acid, which was shown by kinetics parameters of 2-(4-*t*-butylbenzoyloxy)benzoic acid hydrolysis reaction such as k , $t_{1/2}$, and t_{90} .

Keywords: 2-(4-*t*-butylbenzoyloxy)benzoic acid, 2-acetoxybenzoic acid, UV spectrophotometer, hydrolysis reaction

