

RINGKASAN

STUDI PERBANDINGAN STABILITAS KIMIA N-4-KLOROBENZOIL SEFRADIN DAN SEFRADIN DENGAN METODE KOLORIMETRI PADA BERBAGAI SUHU

Wiwin Laili Istiqomah

Dalam pengembangan suatu bahan obat, selain aktivitas farmakologis, salah satu faktor yang perlu diperhatikan adalah stabilitas bahan obat. Stabilitas bahan obat merupakan tahap awal penentuan baik atau tidaknya bahan obat tersebut untuk dibuat suatu sediaan, sehingga dapat digunakan secara aman (Connors, *et al*, 1986).

Pada pemakaian antibiotika, agar tujuan terapi dapat tercapai dan tidak menimbulkan efek samping yang toksik, antibiotika harus stabil dalam jangka waktu yang lama, sehingga tidak akan terjadi penurunan aktivitas yang akan mempengaruhi efek farmakologisnya (Martin, 1984). Antibiotika β -laktam, merupakan senyawa utama untuk kemoterapi infeksi bakteri dengan cara menghambat proses biosintesis peptidoglikan. Antibiotika β -laktam terbagi menjadi tiga golongan yaitu penisillin, sefalosporin, dan β -laktam non klasik (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Sefradin merupakan turunan sefalosporin generasi pertama dan mempunyai kemampuan menghambat biosintesa dinding sel bakteri. Senyawa ini terutama aktif terhadap bakteri gram positif dan beberapa bakteri gram negatif. Sefradin dapat diberikan peroral karena adanya gugus α -amino, yang menyebabkan senyawa tahan terhadap asam lambung (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Sefradin dapat mengalami peruraian karena adanya pengaruh pH, suhu dan sinar UV. Sefradin juga dapat kehilangan aktivitasnya akibat adanya enzim β -laktamase yaitu sefalosporinase yang dapat membuka cincin β -laktam sefradin (Yamana & Tsuji, 1976). Modifikasi struktur sefradin telah dilakukan secara sintesis di Laboratorium Kimia Medisinal Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan dihasilkan senyawa N-4-Klorobenzoil sefradin. Senyawa ini mempunyai aktivitas antibakteri yang lebih baik secara *in vitro* terhadap *Staphylococcus aureus* dibandingkan dengan sefradin (Hardjono, 2002). Sebagai senyawa baru, sifat kimia fisika serta stabilitas N-4-Klorobenzoil sefradin belum banyak diketahui. Untuk dapat dikembangkan menjadi suatu bahan obat, maka data stabilitas senyawa tersebut harus diketahui. Oleh karena itu, penelitian mengenai stabilitas N-4-Klorobenzoil sefradin sangat diperlukan.

Prinsip kinetika peruraian dapat digunakan untuk pengkajian terhadap stabilitas suatu senyawa yaitu dengan mengukur parameter untuk pengkajian terhadap stabilitas suatu senyawa yaitu dengan mengukur parameter kimia fisika antara lain (tetapan kecepatan reaksi), $t_{1/2}$ (waktu paruh), E_a (energi aktivasi), dan t_{90} (shelf life) (Connors, *et al*, 1986). Setelah diketahui harga parameter tersebut maka dapat diketahui bagaimana stabilitas senyawa baru tersebut jika dibandingkan dengan sefradin sebagai senyawa induknya.

Pada penelitian ini, pengujian stabilitas dilakukan dengan pengamatan peruraian senyawa pada kondisi pH 2,20, yang akan dipercepat dengan pemanasan pada suhu kamar, 40, 50, 60 dan 70°C, masing-masing selama 30, 60, 90, 120 dan 150 menit. Dari hasil pengujian stabilitas tersebut, didapatkan kadar senyawa aktif pada masing-masing suhu dan interval waktu. Hubungan yang linier antara logaritma kadar senyawa aktif setelah pemanasan dibagi kadar senyawa aktif sesudah pemanasan ($\log C_t/C_0$) dengan waktu (t), akan menghasilkan persamaan garis, sehingga slope garis tersebut, harga tetapan laju reaksi (k) dapat ditentukan. Dari harga k tersebut dapat ditentukan harga $t_{1/2}$ (waktu paruh) dan t_{90} (*Shelf life*). Harga E_a (energi aktivasi) dapat ditentukan dari slope garis hubungan linier antara $\log k$ pada berbagai suhu dengan $1/T$, dimana $\text{slope} = -E_a/2,303 R$ dengan R adalah konstanta gas yaitu 1,987 kal/ mol (Martin, *et al*, 1990).

Pemeriksaan kuantitatif untuk menentukan kadar bahan aktif senyawa dilakukan dengan metode kolorimetri. Pemilihan metode ini dikarenakan prinsipnya yang spesifik untuk senyawa β -laktam utuh sehingga sesuai untuk penentuan kinetika reaksi senyawa uji yang struktur kimianya mengandung cincin β -laktam (Yamana & Tsuji, 1976).

Dari hasil penelitian, didapatkan harga k pada suhu kamar, 40, 50, 60 dan 70°C masing-masing adalah $0,988 \cdot 10^{-3}$, $1,537 \cdot 10^{-3}$, $1,637 \cdot 10^{-3}$, $4,071 \cdot 10^{-3}$, dan $5,437 \cdot 10^{-3}$ menit untuk N-4-Klorobenzoil sefradin dan $1,673 \cdot 10^{-3}$, $1,727 \cdot 10^{-3}$, $3,667 \cdot 10^{-3}$, $4,690 \cdot 10^{-3}$, dan $1,386 \cdot 10^{-3}$ untuk Sefradin. Harga $t_{1/2}$ pada suhu kamar, 40, 50, 60 dan 70°C masing-masing 704,075; 449,322; 431,263; 171,374; 171,374; dan 127,836 menit untuk N-4-Klorobenzoil sefradin serta 431,324; 401,454; 189,098; 147,873; dan 161,256 menit untuk sefradin. Harga t_{90} pada suhu kamar, 40, 50, 60 dan 70°C untuk N-4-Klorobenzoil sefradin masing-masing adalah 106,695; 68,312; 65,324; 25,965; dan 19,369 menit, sedangkan untuk sefradin 65,324; 60,834; 28,643; 22,396; dan 24,413 menit. Harga energi aktivasi (E_a) yang didapatkan adalah 9,056 Kkal/mol untuk N-4-Klorobenzoil sefradin dan 5,999 Kkal/mol untuk sefradin.

Dari hasil penelitian yang diperoleh, pada semua suhu, didapatkan harga tetapan kecepatan reaksi (k) N-4-Klorobenzoil sefradin lebih kecil dari sefradin, harga $t_{1/2}$ dan t_{90} N-4-Klorobenzoil sefradin lebih besar dari sefradin serta harga energi aktivasi (E_a) N-4-Klorobenzoil sefradin lebih besar dari sefradin, sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa N-4-Klorobenzoil sefradin lebih stabil daripada sefradin sebagai senyawa induknya.

Berdasarkan hasil penelitian yang didapatkan, diharapkan dilakukan penelitian yang sama terhadap turunan sefradin lainnya.

ABSTRACT

Comparative Study of Degradation Kinetics of N-4-klorobenzoil Cephadrine and Cephadrine by Temperature Influence

Physical chemistry characteristic and stability of N-4-klorobenzoil cephradine, a derivate of cephradine, haven't been known. The stability determination can use degradation kinetics principle by measuring physical chemistry parameters such as reaction rate constant (k), half life ($t_{1/2}$), shelf life (t_{90}) and activation energy (E_a). Based on these parameter, the stability of N-4-klorobenzoil Cephadrine can be determined and than compared with cephradine as its lead compound.

Stability determination of these compound have been done by elevated temperature method temperature using room temperatur, 40, 50, 60 and 70⁰C for 30, 60, 90, 120 and 150 minutes at pH 2,20. The active compound was analyzed using colorimetric method with hydroxylamine reagent.

The result showed that, at all temperature, k value of N-4-klorobenzoil cephradine was smaller than cephradine, whereas $t_{1/2}$, t_{90} and E_a value of N-4-klorobenzoil cephradine was greater than cephradine. It can be inferred that N-4-klorobenzoil cephradine was more stable than cephradine.

Keywords : N-4-klorobenzoil cephradine, cephradine, degradation kinetics, colorimetric method

