

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Dalam pengobatan, obat analgesik dan antipiretik merupakan golongan obat yang banyak digunakan. Analgesik digunakan untuk menghilangkan rasa sakit dan antipiretik untuk meredakan demam. Salah satu obat yang memiliki efek analgesik dan antipiretik adalah salisilamid (Wilmana *et al.*, 2009).

Salisilamid merupakan senyawa turunan amida dari asam salisilat. Salisilamid memiliki efek analgesik dan antipiretik mirip asetosal/ asam asetil salisilat (Wilmana *et al.*, 2009). Efek salisilamid lebih lemah daripada asam salisilat karena sifatnya tidak terlalu asam, tidak terhidrolisa menjadi salisilat, dan mengalami metabolisme lintas pertama dalam mukosa usus, sehingga tidak menimbulkan radang dan pendarahan pada lambung (Widjajanti, 2008 dan Wilmana *et al.*, 2009). Salisilamid cukup aman digunakan untuk ibu hamil karena tidak ditemukan efek karsinogenik, mutagenik, teratogenik, serta tidak menginduksi muntah (Anonim, 2013). Salisilamid aman digunakan sebagai sediaan peroral dan topikal secara tunggal maupun campuran dengan bahan obat lain (*United States Pharmacopeia Convention*, 2008).

Salisilamid merupakan asam lemah dengan nilai  $pK_a$  8,2 (Borne *et al.*, 2012). Asam lemah di dalam air akan terdisosiasi menjadi bentuk terion dan tak terion (Avis *et al.*, 1992). Jumlah bentuk terion dan tak terion dipengaruhi oleh pH lingkungan (Avis *et al.*, 1992). Penggunaan salisilamid secara peroral dipengaruhi oleh pH saluran cerna, yaitu antara 1,5 sampai 7 (Shargel *et al.*, 2012) dan secara topikal

dipengaruhi oleh pH kulit, yaitu antara 4 sampai 6 (Yosipovitch *et al.*, 1996). Salisilamid mengalami proses disosiasi menjadi bentuk terion dan tak terion di dalam saluran cerna dan pada membran kulit. Jumlah bentuk terion dan tak terion berbeda-beda pada setiap bagian dalam saluran cerna dan kulit, karena pH setiap bagian dalam saluran cerna dan kulit berbeda-beda sesuai dengan anatomi tubuh.

Perbandingan jumlah terion dan tak terion suatu senyawa asam lemah atau basa lemah pada pH tertentu dapat dihitung dengan persamaan Henderson-Hasselbach. Untuk senyawa asam lemah dapat menggunakan persamaan sebagai berikut (Avis *et al.*, 1992):

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

Dari persamaan tersebut dapat diketahui bahwa senyawa asam lemah seperti salisilamid akan memiliki bentuk tak terion lebih banyak pada pH lingkungan asam, sedangkan pada pH basa jumlah bentuk tak terion akan menurun. Untuk senyawa basa lemah dapat menggunakan persamaan sebagai berikut (Avis *et al.*, 1992):

$$\text{pH} = \text{pK}_w - \text{pK}_b = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

Senyawa bahan obat yang bersifat basa lemah akan memiliki jumlah bentuk tak terion lebih banyak pada pH basa dan pada pH asam jumlah bentuk tak terion akan menurun. Kemampuan senyawa obat menembus membran biologis ditentukan oleh bentuk tak terion (Sinko *et al.*, 2011).

Suatu senyawa obat harus terlarut dan dapat diabsorpsi dengan cara menembus membran biologis terlebih dahulu, agar memberikan efek farmakologis. Kemampuan senyawa untuk menembus membran biologis dapat digambarkan dengan nilai koefisien partisi. Koefisien

partisi merupakan perbandingan jumlah senyawa dalam fase minyak dan fase air. Senyawa yang lebih larut dalam fase minyak akan memiliki nilai koefisien partisi yang lebih besar (Avis *et al.*, 1992).

Nilai pH lingkungan memengaruhi jumlah bentuk terion dan tak terion suatu senyawa. Bentuk tak terion mudah larut dalam fase minyak, sedangkan bentuk terion mudah larut dalam fase air. Senyawa dengan jumlah bentuk tak terion lebih banyak daripada jumlah bentuk terion akan memiliki kadar dalam fase minyak lebih besar daripada kadar dalam fase air, sehingga nilai koefisien partisinya lebih besar. Menurut hukum Fick selain koefisien partisi, transpor obat dengan difusi melintasi membran juga dipengaruhi oleh gradien konsentrasi (Sinko *et al.*, 2011). Meskipun koefisien partisi bukan merupakan satu-satunya faktor yang dapat menggambarkan kemampuan penembusan senyawa melewati membran biologis, tetapi koefisien partisi merupakan faktor penentu permeabilitas obat melalui penghalang lipid atau membran biologis (Aryani, 2005). Selain itu koefisien partisi adalah parameter lipofilitas yang berguna untuk interaksi obat dengan makromolekul, enzim, dan reseptor (Aryani, 2005).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Intan (2012) diketahui bahwa senyawa asam lemah seperti Asam p-Metoksisinamat (APMS) dengan nilai  $pK_a$  sebesar 4,04, mengalami penurunan nilai log koefisien partisi dengan adanya peningkatan pH. Seperti halnya APMS, salisilamid juga bersifat asam lemah, sehingga pH lingkungan dapat memengaruhi koefisien partisi salisilamid.

Selain dipengaruhi oleh pH saluran cerna dan kulit, koefisien partisi juga dipengaruhi oleh nilai log koefisien partisi (P) saluran cerna dan kulit. Bila log P suatu senyawa mendekati atau lebih besar daripada log P membran biologis, maka senyawa tersebut lebih mudah

menembus membran biologis. Sebaliknya, bila log P senyawa lebih kecil daripada log P membran biologis, senyawa tersebut sulit menembus membran biologis (Aryani, 2005).

Penentuan nilai koefisien partisi pada berbagai pH akan bermanfaat dalam memprediksi jumlah salisilamid yang diabsorpsi pada sepanjang saluran cerna. Selain itu data nilai koefisien partisi pada berbagai pH akan bermanfaat dalam mempertimbangkan formulasi sediaan salisilamid.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh pH terhadap nilai log koefisien partisi (P) senyawa salisilamid dalam oktanol/larutan dapar pada berbagai pH (2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; 8,0; 9,0; dan 10,0)?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Menentukan pengaruh pH terhadap nilai log koefisien partisi (P) senyawa salisilamid dalam oktanol/larutan dapar pada berbagai pH (2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; 8,0; 9,0; dan 10,0).

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Nilai log koefisien partisi (P) yang didapatkan dari penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi tentang karakteristik fisikokimia salisilamid, sehingga dapat diperkirakan kemampuannya dalam menembus membran biologis dan distribusinya dalam jaringan tubuh, serta dapat digunakan untuk pengembangan formulasi sediaan farmasi yang memenuhi persyaratan farmasetik.