

**RINGKASAN****PERBANDINGAN KINETIKA PERURAIAN  
N-(4-TRIFLUOROMETILBENZOIL) SEFALEKSIN DAN SEFALEKSIN  
OLEH PENGARUH SUHU YANG DITENTUKAN SECARA  
KOLORIMETRI**

ANITA RAKHMAWATI

Semakin bervariasinya jenis penyakit saat ini, mendorong adanya berbagai penelitian untuk mengembangkan berbagai struktur obat yang telah ada atau merancang senyawa obat yang baru untuk mendapatkan senyawa obat yang memiliki aktivitas yang tinggi dan toksisitas yang rendah. Dalam usaha tersebut, selain aktivitas farmakologis obat, faktor lain yang perlu diperhatikan adalah stabilitas senyawa obat tersebut. Data uji stabilitas dari senyawa-senyawa tersebut diperlukan untuk menjamin mutu dan keamanannya (Lachman, *et al*, 1994).

Antibiotika golongan sefalosporin diisolasi dari *Cephalosporium acremonium* oleh Brotzu pada tahun 1948 (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Sefaleksin merupakan turunan sefalosporin generasi pertama yang aktif secara *in vitro* terhadap bakteri Gram-positif dan beberapa strain bakteri Gram-negatif.

Sefaleksin dapat terurai menjadi bentuk-bentuk yang tidak aktif oleh pengaruh pH, suhu, enzim  $\beta$ -laktamase dan sinar ultraviolet.

Dari hasil modifikasi struktur sefaleksin, didapatkan senyawa N-(4-trifluorometilbenzoil)sefaleksin yang merupakan hasil sintesis di Eks Laboratorium Kimia Medisinal. Dari hasil uji aktivitas terhadap *Pseudomonas aeruginosa* secara *in vitro*, didapatkan bahwa senyawa ini memiliki aktivitas antibakteri yang lebih baik dibandingkan dengan sefaleksin sehingga senyawa ini memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi senyawa obat baru.

Prinsip kinetika peruraian dapat digunakan untuk pengkajian stabilitas suatu senyawa yaitu dengan mengukur parameter kimia fisika antara lain tetapan laju reaksi ( $k$ ), energi aktivasi ( $E_a$ ), batas umur simpan ( $t_{90}$ ), dan waktu paruh ( $t_{1/2}$ ). Penerapan prinsip fisika kimia pada penentuan stabilitas dapat dilakukan pada kondisi yang melebihi normal untuk meramalkan dengan tepat stabilitas senyawa obat baru pada kondisi penyimpanan normal dari data penyimpanan yang dipercepat (Lachman, *et al*, 1994).

Analisis kuantitatif untuk menentukan kadar bahan aktif senyawa dilakukan dengan menggunakan metode metode kolorimetri (asam hidroksamat). Metode ini merupakan metode yang spesifik terhadap senyawa yang mengandung cincin  $\beta$ -laktam. Pereaksi hidroksilamin akan bereaksi dengan cincin  $\beta$ -laktam dari sefaleksin membentuk senyawa sefaleksin hidroksamat, kemudian dengan penambahan ion ferri akan terbentuk kompleks yang berwarna dan dapat diukur serapannya pada panjang gelombang 510 nm (Yamana and Tsuji, 1976 ; Florey, 1975).

Pada penelitian ini, pengujian stabilitas dilakukan dengan pengamatan peruraian senyawa pada kondisi pH 2,2 yang akan dipercepat dengan pemanasan

pada suhu kamar, 40<sup>0</sup>, 50<sup>0</sup>, 60<sup>0</sup>, dan 70<sup>0</sup> C masing-masing selama 30, 60, 90, 120, dan 150 menit. Dari hasil pengujian stabilitas tersebut akan didapatkan kadar senyawa aktif pada masing-masing suhu dan interval waktu. Hubungan yang linier antara log kadar senyawa aktif setelah pemanasan dibagi kadar senyawa aktif sebelum pemanasan  $\log (C_t/C_0)$  dengan waktu (t) akan menghasilkan persamaan garis, sehingga dari slope garis tersebut, dapat ditentukan harga tetapan laju reaksi (k) dari senyawa. Dari harga k yang diperoleh, selanjutnya dapat ditentukan harga  $t_{1/2}$  dan  $t_{90}$  senyawa. Energi aktivasi ( $E_a$ ) senyawa dapat ditentukan dari slope garis hubungan linier antara log tetapan laju reaksi ( $\log k$ ) pada berbagai suhu dengan  $1/T$ , dimana slope =  $-E_a/2,303R$  dengan R adalah konstanta gas yaitu 1,987 kalori / mol K (Martin, *et al*, 1990).

Dari hasil penelitian didapatkan harga k *N*-(4-trifluorometilbenzoil)sefaleksin pada suhu kamar, 40<sup>0</sup>, 50<sup>0</sup>, 60<sup>0</sup>, dan 70<sup>0</sup> C masing-masing adalah  $9,826 \cdot 10^{-4}$ ;  $1,717 \cdot 10^{-3}$ ;  $1,499 \cdot 10^{-3}$ ;  $2,318 \cdot 10^{-3}$ ; dan  $2,429 \cdot 10^{-3}$  menit<sup>-1</sup>. Sedangkan untuk Sefaleksin harga k pada suhu kamar, 40<sup>0</sup>, 50<sup>0</sup>, 60<sup>0</sup>, dan 70<sup>0</sup>C masing-masing adalah  $1,374 \cdot 10^{-3}$ ;  $1,681 \cdot 10^{-3}$ ;  $1,669 \cdot 10^{-3}$ ;  $2,308 \cdot 10^{-3}$ ; dan  $2,244 \cdot 10^{-3}$  menit<sup>-1</sup>. Harga  $t_{1/2}$  pada suhu kamar, 40<sup>0</sup>, 50<sup>0</sup>, 60<sup>0</sup> dan 70<sup>0</sup>C untuk *N*-(4-trifluorometilbenzoil)sefaleksin masing-masing adalah 705,300; 408,645; 463,012; 301,281; dan 285,422 menit. Sedangkan untuk sefaleksin masing-masing adalah 505,508; 413,231; 417,080; 305,844; dan 310,239 menit. Harga  $t_{90}$  pada suhu kamar, 40<sup>0</sup>, 50<sup>0</sup>, 60<sup>0</sup>, dan 70<sup>0</sup>C untuk *N*-(4-trifluorometilbenzoil) sefaleksin masing-masing adalah 106,862; 61,916; 70,153; 45,649 dan 43,246 menit. Sedangkan untuk sefaleksin masing-masing adalah 76,592; 62,611; 63,194; 46,340 dan 47,006 menit. Harga energi aktivasi ( $E_a$ ) dari *N*-(4-trifluorometilbenzoil)sefaleksin adalah 4,387 Kkal/mol dan energi aktivasi ( $E_a$ ) dari sefaleksin adalah 2,682 Kkal/mol.

Dari hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa *N*-(4-trifluorometilbenzoil)sefaleksin lebih stabil pada suhu kamar dibandingkan dengan sefaleksin sebagai senyawa induk, sehingga senyawa tersebut dapat diusulkan sebagai calon obat baru alternatif sefaleksin.

## ABSTRACT

### Comparative Degradation Kinetics of *N*-(4-trifluoromethylbenzoyl)cephalexine and Cephalexine by Temperature Influence Which Determined by Colorimetric Method

The physical chemistry characteristic and stability of *N*-(4-trifluoromethylbenzoyl)cephalexine, a derivate of cephalexine, haven't been known. The stability was determined by using the principle of degradation kinetics 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 parameters the stability of *N*-(4-trifluoromethylbenzoyl)cephalexine can be determined and then compared with cephalexine as its lead compound.

Stability determined of these compound have been done by elevated temperature method at pH 2,2 using room temperature, 40<sup>0</sup>, 50<sup>0</sup>, 60<sup>0</sup>, 70<sup>0</sup>C for 30, 60, 90, and 150 minute. The active compound was analysed using colorimetric method with hydroxylamine reagent. This method principle is specific for compound with  $\beta$ -lactam ring. Hydroxylamine will attack  $\beta$ -lactam ring of cephalexine and *N*-(4-trifluoromethylbenzoyl)cephalexine, and then the addition of ferric ion will produce chromatic complex substances.

The result showed that  $k$ ,  $t_{1/2}$ ,  $t_{90}$  value of *N*-(4-trifluoromethylbenzoyl)cephalexine at room temperature is smaller than cephalexine, whereas  $E_a$  value of *N*-(4-trifluoromethylbenzoyl)cephalexine is greater than cephalexine. It is concluded that *N*-(4-trifluoromethylbenzoyl)cephalexine is more stable than cephalexine.

Keyword : *N*-(4-trifluoromethylbenzoyl)cephalexine, cephalexin, degradation kinetics, colorimetric method