

Pengaruh pH Basa terhadap Stabilitas Salisilamid

Effect of Alkaline pH on Salicylamide Stability

Wisnu Prasetyo Utomo^{1*}, Dewi Isadiartuti¹, Febri Annuryanti¹, Nadya ambarwati²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya

²Program Studi Farmasi, Fakultas Sains Kesehatan, Universitas PGRI Adi Buana, Surabaya

*Korespondensi: wisnu_smalane@yahoo.co.id

Abstract

Salicylamide is a salicylate derivative analgesic with the formation of an amide bond between the carboxyl group of salicylic acid and the amine group. Salicylamide has a fast acting period, has a high solubility and lower toxicity. Salicylamide is a weak acid with a pK of 8.2. This is because salicylamide has a greater number of ionized molecules, with many ionized molecules making salicylamide easily hydrolyzed and becomes unstable, so a stability test of salicylamide was carried out to determine the effect of pH on salicylamide stability. With this research, it can help the process of developing drugs and formulations of salicylamide preparations. Prior to testing, it is necessary to validate the method of analysis used, namely TLC – Densitometry. Validation was carried out by specificity test, linearity test, accuracy test, and precision test. The validation results for the specificity test $R_s = 12$, the linearity test $r = 0.9990$, the %recovery accuracy test = 98.7 ± 2.5 and the precision test with an average KV = 0.32%, so it can be said that this method can be used for testing salicylamide stability. The stability test was carried out by dissolving salicylamide in alkaline pH buffer (7.0; 8.0; 9.0; 10.0; and 11.0) with a concentration of 0.02 M and an ionic strength of 0.2 and placing it in a water bath shaker at room temperature. 40°C. Each sample was examined for levels at 0, 1, 2, 4, and 6 hours. Samples were observed using Thin Layer Chromatography (TLC) – Densitometry. TLC observation – Densitometry was carried out at a wavelength of 304 nm. The stability tests observed were the determination of the salicylamide content at various alkaline pHs, the determination of the reaction order, and the reaction rate constant (k). From the research results, it was found that the degradation of salicylamide in alkaline pH buffer followed order one. Then salicylamide at various alkaline pH values obtained successive reaction rate constants of $2.30 \cdot 10^{-2} \pm 1.22 \cdot 10^{-2}$; $3.73 \cdot 10^{-2} \pm 1.89 \cdot 10^{-2}$; $2.06 \cdot 10^{-2} \pm 0.54 \cdot 10^{-2}$; $3.64 \cdot 10^{-2} \pm 0.39 \cdot 10^{-2}$; and $1.40 \cdot 10^{-2} \pm 0.28 \cdot 10^{-2}$ hours⁻¹. From the results of statistical analysis of one-way ANOVA and Tukey HSD with $\alpha = 0.05$, it is known that at each pH there is a significant difference in the value of the reaction rate at pH 8 and pH 10 and at pH 11 the reaction rate value is the lowest compared to the others. The low reaction rate is due to the resonance effect and the resistance to nucleophilic attack by hydroxide ions at alkaline pH so that salicylamide becomes stable.

Keywords: salicylamide, stability, TLC–densitometry, pH

Abstrak

Salisilamida adalah analgesik turunan salisilat dengan pembentukan ikatan amida antara gugus karboksil asam salisilat dan gugus amina. Salisilamida mempunyai masa kerja yang cepat, memiliki kelarutan yang tinggi dan toksisitas lebih rendah. Salisilamida bersifat asam lemah dengan pK 8,2. Hal ini dikarenakan salisilamida memiliki jumlah molekul terion lebih banyak, dengan banyaknya molekul yang terion membuat salisilamida mudah terhidrolisis dan menjadi tidak stabil, sehingga dilakukan uji stabilitas salisilamida untuk mengetahui pengaruh pH terhadap stabilitas salisilamida. Dengan adanya penelitian ini dapat membantu proses pengembangan obat dan formulasi sediaan salisilamida. Sebelum dilakukan pengujian, diperlukan validasi metode dari analisis yang digunakan yaitu KLT – Densitometri. Validasi yang dilakukan uji spesifisitas, uji linieritas, uji akurasi, dan uji presisi. Hasil validasi uji spesifisitas $R_s = 12$, uji linieritas $r = 0,9990$, uji akurasi %recovery = $98,7 \pm 2,5$ dan uji presisi dengan KV rata – rata = 0,32%, sehingga dikatakan metode ini dapat digunakan untuk uji stabilitas salisilamida. Uji stabilitas dilakukan dengan melarutkan salisilamida dalam dapar pH basa (7,0; 8,0; 9,0; 10,0; and 11,0) dengan konsentrasi 0,02 M dan kekuatan ion 0,2 dan diletakkan pada waterbath shaker suhu 40°C. Masing-masing sampel diteliti kadarnya pada 0,1, 2, 4, dan 6 jam. Sampel diamati dengan menggunakan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) – Densitometri.

Pengamatan KLT – Densitometri dilakukan pada panjang gelombang 304 nm. Uji stabilitas yang diamati yaitu penetapan kadar salisilamida pada berbagai pH basa, penentuan orde reaksi, dan tetapan laju reaksi (k). Dari hasil penelitian didapatkan degradasi salisilamida dalam dapar pH basa mengikuti orde satu. Kemudian salisilamida dalam berbagai pH basa didapatkan nilai tetapan laju reaksi berturut – turut sebesar $2,30 \cdot 10^{-2} \pm 1,22 \cdot 10^{-2}$; $3,73 \cdot 10^{-2} \pm 1,89 \cdot 10^{-2}$; $2,06 \cdot 10^{-2} \pm 0,54 \cdot 10^{-2}$; $3,64 \cdot 10^{-2} \pm 0,39 \cdot 10^{-2}$; dan $1,40 \cdot 10^{-2} \pm 0,28 \cdot 10^{-2} \text{ jam}^{-1}$. Dari hasil analisis statistik ANOVA *one way* dan Tukey HSD dengan $\alpha = 0,05$, diketahui bahwa pada masing – masing pH ditemukan adanya perbedaan bermakna nilai laju reaksi pada pH 8 dan pH 10 dan pada pH 11 nilai laju reaksi paling rendah dibandingkan lainnya. Rendahnya laju reaksi disebabkan efek resonansi dan resistensi serangan nukleofilik oleh ion hidoksida pada pH basa sehingga salisilamida menjadi stabil.

Kata kunci: Salisilamid, Stabilitas, TLC, Densitometri, pH.

PENDAHULUAN

Analgetika merupakan senyawa yang mampu menekan fungsi sistem syaraf pusat dan mampu mengurangi rasa sakit dengan meningkatkan nilai ambang persepsi rasa sakit. Analgetika dibagi menjadi dua golongan berdasarkan mekanisme kerja yaitu analgetik narkotik yang digunakan untuk rasa nyeri sedang hingga berat dan analgetik non narkotik rasa nyeri ringan hingga sedang. Dalam analgetika non narkotik terdapat obat antiradang non steroid (AINS). Salah satu obat analgetika AINS adalah salisilamida (Purwanto *et al.*, 2000).

Salisilamida merupakan senyawa asam lemah hasil derivat salisilat. Efek analgesik dan antipiretik salisilamida lebih lemah dibanding salisilat karena, salisilamida dalam mukosa usus mengalami proses metabolisme lintas pertama sehingga mudah masuk sirkulasi. Adanya analisis terhadap bahan aktif farmasi sangat penting untuk menjamin produk farmasi sampai ke pasien dengan kualitas yang baik, stabilitas merupakan parameter penting terhadap proses pengembangan obat. Uji stabilitas menjelaskan beberapa faktor yang memengaruhi waktu kadaluarsa obat, termasuk stabilitas kimia dan fisika, serta proses pengembangan kemasan. Oleh karena itu, pengujian stabilitas berperan penting terhadap kualitas suatu obat, karena apabila suatu produk tidak stabil maka dapat mempengaruhi keamanan terhadap pasien. Selain itu, pengujian stabilitas juga dapat membantu dalam menentukan penyimpanan produk obat

yang baik, waktu paruh, dan waktu kadaluarsa suatu obat (Ba., 2009).

Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi stabilitas seperti suhu, kelembaban, cahaya, dan pH (Attwood, 2008). Sebelum melakukan formulasi sediaan, penting untuk mengetahui sifat fisika kimia dari bahan tambahan (eksipten) yang akan digunakan dalam penelitian karena diperlukan untuk mengetahui kondisi penyimpanan yang tidak merusak stabilitas dari bahan aktif (Ba, 2009).

Hidrolisis merupakan suatu proses degradasi obat, beberapa gugus kimia yang dapat mengalami proses degradasi ini adalah gugus amida, seperti gugus yang dimiliki oleh salisilamida (Attwood, 2008). Hidrolisis merupakan suatu reaksi kimia pemecahan molekul kimia menjadi dua bagian oleh adanya ion H^+ atau ion OH^- (USP 32, 2008). Salah satu faktor yang memengaruhi stabilitas yaitu pH karena memiliki pengaruh signifikan terhadap laju degradasi obat yang terhidrolisis dalam larutan. Pada umumnya untuk meminimalisir proses tersebut perlu ditambahkan dapar. Besarnya laju reaksi kimia obat yang terdegradasi dalam larutan tergantung pH larutan yang diperoleh (Connors *et al.*, 1986).

Dalam penentuan laju reaksi suatu obat tidak hanya dipengaruhi katalisis asam – basa spesifik, melainkan juga katalisis asam – basa umum (komponen sistem dapar). Dari penjelasan tersebut bisa disimpulkan bahwa pH memiliki pengaruh pada stabilitas. Data stabilitas terhadap pH dapat diamati dari profil pH –

laju reaksi. Untuk menjaga kestabilan pH selama penelitian, digunakan larutan dapar. Penggunaan dapar bertujuan untuk mempertahankan perubahan pH pada penambahan sedikit asam atau basa (Sinko et al., 2011). Salisilamida yang merupakan asam lemah dengan pKa 8,2 memiliki kelarutan yang semakin tinggi seiring dengan peningkatan pH. Akan tetapi pada pH basa (11,0) kelarutan salisilamida mengalami penurunan. Penurunan ini mungkin disebabkan adanya katalisis basa spesifik (Putri., 2015).

Beberapa metode analisis telah dilaporkan untuk penentuan kadar salisilamida di antaranya metode Spektrofotometer UV-Vis (Joy et al., 1975; Afkhami et al., 2006), Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) (Morris et al., 1983), Kromatografi Lapis Tipis (KLT). KLT memiliki kelebihan dibanding dengan metode analisis lain, penggunaan KLT telah dilaporkan untuk pengujian kemurnian kualitatif bahan obat salisilamida (USP 32, 2008). Dalam suatu metode analisis perlu adanya suatu validasi metode untuk menunjukkan bahwa metode telah sesuai dengan tujuan penggunaannya dan memberikan hasil yang dapat dipercaya. Dari pengujian stabilitas tersebut dapat ditentukan parameter mengenai stabilitas bahan obat yaitu tetapan laju reaksi. Selain itu data stabilitas terhadap pH dapat dibuat menjadi profil pH- laju reaksi. Oleh karena itu pada penelitian ini ingin diketahui pengaruh pH basa (7,0; 8,0; 9,0; 10,0; 11,0) terhadap stabilitas salisilamida dalam larutan dapar [0,02 M] dengan kekuatan ion 0,2 pada suhu $40^{\circ}\text{C} \pm 0,5$. Dari data uji stabilitas dapat diketahui parameter stabilitas salisilamida yaitu tetapan laju reaksi. Manfaat penelitian ini adalah mendapatkan informasi yang bermanfaat mengenai stabilitas salisilamida terhadap pH basa dalam proses pengembangan produk obat dan formulasi sediaan salisilamida.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan penelitian yang digunakan adalah salisilamida yang diperoleh dari PT. Riasima Abadi Farma yang memiliki kemurnian *pharmaceutical grade*, bahan penyusun dapar yang digunakan HCl,

$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, dan NaOH yang memiliki derajat kualitas pro analisis

Alat

Alat – alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain, Analisis FT-IR (IR JASCO FT/IR-5300), Kromatografi Lapis Tipis - Densitometer (Camag Linomat5, Camag ADC, Camag TLC scanner 3), Chamber KLT, plat KLT Silica Gel 60 F254 (Merck), Lampu UV λ 254 nm, pH meter, *waterbath shaker*, *Differential Thermal Analysis* (DTA), neraca analitik, dan alat – alat gelas.

Metode

a. Pembuatan larutan dapar

Pembuatan Komponen Larutan Dapar [0,02 M]

Diambil 1,0 mL HCl pekat (36,5% b/v), dilarutkan dalam air bebas CO_2 , dimasukkan dalam labu ukur 500,0 mL, kemudian ditambah air bebas CO_2 sampai volume 500,0 mL, sehingga didapatkan larutan HCl 0,02 M. Selanjutnya, ditimbang 1,3900 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, dilarutkan dalam air bebas CO_2 , dimasukkan dalam labu ukur 500,0 mL kemudian ditambah air bebas CO_2 sampai volume 500,0 mL, sehingga didapatkan larutan $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0,02 M. Tahap selanjutnya ditimbang 1,4200 g Na_2HPO_4 , dilarutkan dalam air bebas CO_2 , dimasukkan dalam labu ukur 500,0 mL kemudian ditambah air suling bebas CO_2 sampai volume 500,0 mL, sehingga didapatkan larutan Na_2HPO_4 0,02 M. kemudian. Ditimbang 3,8137 g $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, dilarutkan dalam air bebas CO_2 , dimasukkan dalam labu ukur 500,0 mL kemudian ditambah air suling CO_2 sampai volume 500,0 mL, sehingga didapatkan larutan $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 0,02 M. terakhir ditimbang 0,4000 g NaOH, dilarutkan dalam air bebas CO_2 , dimasukkan dalam labu ukur 500,0 mL kemudian ditambah air suling bebas CO_2 sampai volume 500,0 mL, sehingga didapatkan larutan NaOH 0,02 M.

Pembuatan Larutan Dapar [0,02 M] pada berbagai pH dengan $\mu = 0,2$

- Larutan Dapar pH 7,0

Diambil $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0,02 M, ditambah NaOH 0,02 M, aduk homogen. NaCl

1,7550 g ditambahkan, diaduk homogen sampai volume 250,0 mL sehingga diperoleh larutan dapar fosfat 250,0 mL. Dilakukan pengecekan pH.

- Larutan Dapar pH 8,0,
Diambil 32,6 mL $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0,02 M, ditambah 217,4 mL NaOH 0,02 M, aduk homogen. NaCl 1,7550 g ditambahkan, diaduk homogen sampai volume 250,0 mL sehingga diperoleh larutan dapar fosfat 250,0 mL. Dilakukan pengecekan pH

- Larutan Dapar pH 9,0
Diambil 154,6 mL $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 0,02 M, ditambah 95,4 mL HCl 0,02 M, aduk homogen. NaCl 1,7550 g ditambahkan, diaduk homogen sampai volume 250,0 mL sehingga diperoleh larutan dapar borat-HCl 250,0 mL. Dilakukan pengecekan pH

- Larutan Dapar pH 10,0
Diambil 217,4 mL $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 0,02 M, ditambah 32,6 mL NaOH 0,02 M, aduk homogen. NaCl 1,7550 g ditambahkan, diaduk homogen sampai volume 250,0 mL sehingga diperoleh larutan dapar borat-NaOH 250,0 mL. Dilakukan pengecekan pH.

- Larutan Dapar pH 11,0
Diambil 227,3 mL Na_2HPO_4 0,02 M, ditambah 22,7 mL NaOH 0,02 M, aduk homogen. NaCl 1,7550 g ditambahkan, diaduk homogen sampai volume 250,0 mL sehingga diperoleh larutan dapar fosfat 250,0 mL. Dilakukan pengecekan pH.

b. Pembuatan Larutan Baku Induk Salisilamida

Ditimbang 125,0 mg salisilamida, menggunakan gelas arloji dengan neraca analitik dan dilarutkan dalam $\pm 5,0$ ml etanol. Larutan dimasukkan ke dalam labu ukur 25,0 ml dan ditambahkan dapar pH 7,0 sampai volume tepat tanda, sehingga diperoleh kadar larutan baku induk 5000 mg/L. larutan dipipet 1,0 ml dan dimasukkan ke dalam labu ukur 5,0 ml, ditambahkan larutan dapar pH 7,0 sampai tepat tanda, sehingga diperoleh larutan baku kerja 1000 mg/L. Selanjutnya dibikin juga dari larutan baku kerja dengan kadar 2000,0; 2500,0; 3000,0; 3500,0; dan 4000,0 mg/L. untuk pembuatan larutan baku kerja pH 8,0; 9,0; 10,0; dan 11,0 dibuat dengan cara yang sama.

c. Penentuan Panjang Gelombang Terpilih

Ditotolkan 2 μL larutan baku kerja salisilamida dengan 2 kadar berbeda yaitu 2400 dan 3000 mg/L pada plat KLT silica gel 60 F254. Selanjutnya dieluasi dengan fase gerak terpilih yaitu diklorometana: aseton = 4:1 Noda yang dihasilkan diamati kromatogramnya pada panjang gelombang 200 nm sampai 400 nm dengan densitometer untuk penentuan panjang gelombang terpilih, yaitu panjang gelombang pada saat harga serapannya maksimum. Setiap larutan baku kerja berbagai pH ditentukan panjanggelombang terpilih.

d. Metode Validasi KLT Densitometri Uji Spesifisitas

Ditotolkan 2 μL larutan baku kerja salisilamida 1000 ppm dan 3000 ppm dengan mikropipet pada plat KLT silica gel 60 F254. Penotolan tiap larutan dilakukan masing-masing replikasi tiga kali. Setelah totolan kering, plat dieluasi dengan fase gerak terpilih. Jika fase gerak telah mencapai batas eluasi dalam bejana kromatografi, plat dikeluarkan dan dikeringkan pada suhu kamar. Noda yang diperoleh diamati dengan lampu sinar UV 254 nm. Noda yang dihasilkan diamati kromatogramnya pada panjang gelombang terpilih dengan densitometer Kromatogram Salisilamida yang terbentuk diamati dan dicek korelasi spektra *purity* dan *identity* puncaknya. Resolusi puncak salisilamida dihitung dan dinyatakan bagus apabila nilai resolusi (R_s) $\geq 2,0$.

Uji Linieritas

Dibuat larutan baku salisilamida dalam lima konsentrasi 1000, 2000, 2500, 3000 dan 4000 mg/L. Masing – masing larutan ditotolkan 2 μL pada plat KLT Silica Gel 60 F254. Setelah totolan kering, plat dimasukkan ke dalam bejana KLT yang telah dijenuhkan dengan fase gerak, kemudian dieluasi. Setelah eluasi selesai, plat diangkat dan dikeringkan. Noda yang diperoleh, diukur areanya pada panjang gelombang terpilih dengan densitometer. Kemudian dicari korelasi antara jumlah analit yang ditotolkan dengan luas area menggunakan persamaan regresi linier. Dari persamaan regresi linier dapat

diperoleh harga koefisien korelasi (r) dan dibandingkan dengan harga r tabel. Bila r hitung lebih besar dari r tabel maka ada korelasi yang linier

e. Penentuan Stabilitas Salisilamida dalam Berbagai pH Larutan Dapar

Preparasi Sampel

Ditimbang salisilamida 75,0 mg dan dilarutkan dalam $\pm 5,0$ etanol. Larutan dimasukkan ke dalam labu ukur 25,0 ml dan ditambahkan dapar pH 7,0 sampai volume tepat tanda, sehingga diperoleh kadar larutan baku induk 3000 mg/L. Lakukan juga untuk larutan dapar pada berbagai pH (8,0; 9,0; 10,0; dan 11,0). Kemudian disimpan pada waterbath shaker dengan suhu diatur konstan $40 \pm 0,5$ °C. Dilakukan pengambilan pada waktu 0, 1, 2, 4, dan 6 jam. Dilakukan pengulangan pengukuran sebanyak 3 kali.

Penetapan Kadar Sampel

menotolkan sampel yang telah dipreparasi 2 μ L pada plat KLT dan dieluasi dengan

fase gerak terpilih. Noda yang terbentuk diukur areanya pada panjang gelombang terpilih dengan densitometer. Lalu ditentukan kadar sampel yang dibandingkan dengan luas area standar salisilamida yang diketahui kadarnya. Kemudian diuji statistik dengan Anova satu arah untuk membuktikan bahwa kadar salisilamida konstan. Dilakukan pengulangan pengukuran sebanyak 3 kali

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini dilakukan studi pengaruh pH basa pada stabilitas salisilamida. Penelitian ini bertujuan untuk menghitung kadar salisilamida dalam berbagai larutan pH dapar dilakukan dengan metode analisis KLT–Densitometri yang divalidasi terlebih dahulu. Penentuan panjang gelombang maksimum salisilamida dilakukan dalam larutan dapar berbagai pH dari pH 7 – 11. Data panjang gelombang maksimum salisilamida dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Panjang gelombang maksimum salisilamida pada dapar berbagai pH Larutan salisilamida pada dapar λ max (nm)

Larutan salisilamida pada dapar	λ max (nm)
pH 7,0	304
pH 8	304
pH 9	304
pH 10	304
pH 11	304

Salisilamida lebih stabil pada pH 7 karena jumlah molekul tak terion lebih banyak daripada jumlah molekul terion (Shargel *et al.*, 2012). Dalam pengujian spesifisitas, dilakukan dengan cara membedakan salisilamida dengan asam salisilat yang merupakan degradan, dari hasil uji spesifisitas dengan menotolkan salisilamida dan asam salisilat didapatkan noda keduanya terpisah sempurna dengan resolusi (R_s) = 12. R_f salisilamida yang didapatkan adalah 0,59. Harga resolusi yang dihasilkan memenuhi persyaratan validasi yaitu > 2 (Gandjar, 2007) dan juga R_f yang dihasilkan masuk rentang yaitu

antara 0,3 sampai 0,8 (Yuwono, 2005). Tahapan selanjutnya adalah linieritas. Pada uji linieritas dibuat lima kadar larutan baku kerja yaitu 1000, 2000, 2500, 3000, dan 4000 mg/L. Kemudian ditentukan luas areanya sebagai respon detektor. Dari hasil perhitungan didapatkan koefisien korelasi $r = 0,9990$ dengan persamaan kurva baku $y = 4,9799x + 10331,58$ dan $V_{x0} = 2,31$ %. Hasil ini memenuhi persyaratan linieritas yaitu r adalah lebih atau sama dengan 0,999 dengan V_{x0} yang tidak lebih dari 5 % (Yuwono, 2005). Hasil uji linieritas dapat dilihat pada tabel 2 berikut ini:

Tabel 2. Hasil Uji Linieritas Salisilamida

Kadar (mg/L)	Area (AU)
990,4	15439,17
1980,8	19806,25
2476,0	22666,48
2971,2	25373,02
3961,6	30023,79

$y = 4,9799x + 10331,58$, $r = 0,9990$, $V_{xo} = 2,31\%$
 $r = 0,9990$, $V_{xo} = 2,31\%$

Tabel 3. Kadar Salisilamida dalam larutan dapar

Waktu (jam)	Replikasi	Kadar Salisilamida (mg/L) dalam larutan dapar:				
		pH 7,00	pH 8,00	pH 9,00	pH10,00	pH11,00
0	1	3091,61	2942,55	2655,64	3067,25	3110,26
	2	3099,91	2889,87	2512,95	3044,68	3132,17
	3	3081,20	2883,72	3027,91	3055,90	2911,36
1	1	3018,38	2844,79	2551,25	3172,33	3132,57
	2	2902,89	2873,80	2708,77	3241,44	3121,31
	3	2691,73	2828,88	3018,04	3074,14	3081,21
2	1	2918,12	2813,53	2513,96	3205,51	3101,74
	2	2949,06	2923,10	2587,06	3162,96	3088,73
	3	2657,18	2822,34	2959,96	3223,69	2998,68
4	1	2934,60	2792,67	2496,40	3199,38	3067,62
	2	2767,09	2704,58	2378,12	3130,84	3080,08
	3	2874,40	2556,80	3006,90	3130,02	2931,58
6	1	2741,96	2324,70	2255,33	2482,89	2903,82
	2	2642,66	2234,56	2274,00	2387,47	2862,75
	3	2410,64	2337,78	2737,25	2362,93	2669,26

Dari serangkaian uji validasi metode Tabel 2 menunjukkan bahwa metode yang digunakan telah memenuhi persyaratan dapat digunakan untuk penetapan kadar salisilamida pada uji stabilitas. Selanjutnya dilakukan uji stabilitas salisilamida dalam berbagai larutan dapar pH basa.

Dalam uji ini komponen dapar yang digunakan masing-masing pH berbeda (pH 7,0 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, pH 8,0 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, pH 9,0 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, pH 10,0 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, pH 11,0 Na_2HPO_4). Hal ini dikarenakan masing-masing dapar memiliki nilai pKa nya masing-masing. Nilai pKa yang dipilih sebagai pH dapar adalah yang paling mendekati pH dapar yang diinginkan. Larutan dapar dengan pKa mendekati nilai pH yang diinginkan akan memberikan kapasitas dapar yang maksimum.

Dapar yang digunakan dalam penelitian ini yaitu dapar fosfat dan dapar borat yang memiliki nilai pKa masing – masing 7,2; 9,2; dan 12,3. Dengan menggunakan dapar yang mendekati nilai

pKa maka dapar dapat memberikan kekuatan yang optimal. Selain itu konsentrasi dari masing – masing dapar diatur 0,02 M dengan kekuatan ionik 0,2. Hal ini untuk mengontrol kondisi dapar agar hasil uji stabilitas yang didapatkan hanya dipengaruhi oleh pH saja. Uji stabilitas dilakukan dengan melarutkan bahan baku salisilamida dalam larutan dapar berbagai pH basa (7,0; 8,0; 9,0; 10,0; dan 11,0) dengan konsentrasi 3000 mg/L dan disimpan pada suhu $40 \pm 0,5$ °C diwaterbath shaker. Pengamatan sampel dilakukan pada jam ke 0, 1, 2, 4, dan 6. Pada penetapan kadar salisilamida, sampel yang telah disimpan selama 6 jam dianalisis dengan menggunakan KLT – Densitometer.

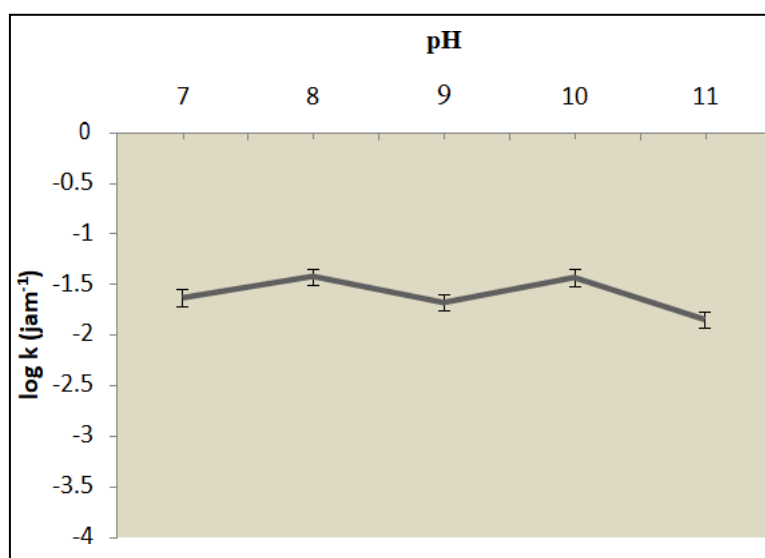
Pada penentuan orde reaksi dengan metode grafik dibuat persamaan antara kadar salisilamida dan waktu mengikuti orde reaksi nol dan orde reaksi satu. Penentuan orde reaksi didapat dari metode grafik dengan membandingkan nilai r pada persamaan orde reaksi nol dengan orde reaksi satu. Dari hasil perhitungan orde

reaksi dengan menggunakan metode grafik terdapat perbedaan orde reaksi pada masing – masing pH larutan dapar. Pada pH delapan dan sebelas reaksi yang terjadi mengikuti orde nol sedangkan selain kedua pH tersebut, reaksi yang terjadi mengikuti orde satu, sehingga dari keseluruhan perhitungan dapat disimpulkan bahwa proses degradasi salisilamida mengikuti orde 1. Selain itu dari penelitian yang telah dilakukan oleh Koshy (1969) menunjukkan bahwa reaksi hidrolisis yang terjadi pada

salisilamida dan turunannya adalah mengikuti reaksi orde satu, sehingga orde reaksi yang dipilih orde reaksi satu. Hal ini terjadi karena pada proses degradasi salisilamida bergantung oleh satu reaktan yaitu kadar salisilamida. Oleh karena itu perhitungan k menggunakan rumus orde satu. Penentuan tetapan laju reaksi (k) salisilamida pada suhu 40°C didapatkan harga k pada masing – masing pH dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Harga tetapan laju reaksi (K) pada berbagai pH.

pH	Nilai k (jam ⁻¹)
7	$2,30.10^{-2} \pm 1,22.10^{-2}$
8	$3,73.10^{-2} \pm 1,89.10^{-2}$
9	$2,06.10^{-2} \pm 0,54.10^{-2}$
10	$3,64.10^{-2} \pm 0,39.10^{-2}$
11	$1,40.10^{-2} \pm 0,28.10^{-2}$



Gambar 1. Profil pH – Laju Reaksi Salisilamida larutan pH dapar (7 – 11)

(7; 8;9;10 dan 11) yaitu $2,30.10^{-2} \pm 1,22.10^{-2}$; $3,73.10^{-2} \pm 1,89.10^{-2}$; $2,06.10^{-2} \pm 0,54.10^{-2}$; $3,64.10^{-2} \pm 0,39.10^{-2}$; dan $1,40.10^{-2} \pm 0,28.10^{-2}$. Berdasarkan data dapat diambil kesimpulan bahwa pada pH delapan lebih cepat terdegradasi dibandingkan pH lainnya. Selain itu pada pH sebelas, nilai k yang dihasilkan merupakan yang paling kecil daripadayang lain. Hal ini bisa disebabkan karena penggunaan dapar yang berbeda karena dapar merupakan salah satu faktor dari proses katalisis asam basa umum. Selain itu nilai k pada pH sebelas yang kecil disebabkan adanya proses stabilisasi ion

fenolat pada gugus salisilamida oleh efek resonansi. Seperti yang dijelaskan pada penelitian Koshy (Koshy, 1969) bahwa salisilamida lebih stabil pada media basa daripada asam karena efek resonansi dan resistensi serangan nukleofilik ion hidroksida.

KESIMPULAN

Dari hasil uji stabilitas salisilamida nilai laju reaksi (k) pada masing – masing larutan pH dapar (7,0; 8,0; 9,0; 10,0; dan 11,0) yaitu $2,30.10^{-2} \pm 1,22.10^{-2}$; $3,73.10^{-2} \pm 1,89.10^{-2}$; $2,06.10^{-2} \pm 0,54.10^{-2}$; $3,64.10^{-2} \pm 0,39.10^{-2}$; dan $1,40.10^{-2} \pm 0,28.10^{-2}$ jam⁻¹.

Laju reaksi pada pH 11 paling rendah dibandingkan pH lainnya dikarenakan efek resonansi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima Kasih penulis sampaikan pada seluruh pihak yang telah membantu dalam penyelesaian penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Afkhami, A., Sarlak, N., dan Zarei, A.R., (2006). Spectrophotometric Determination of Salicylamide and Paracetamol in Biological Samples and Pharmaceutical Formulations by a Differential Kinetic Method. *Acta Chim.*, Vol 53, pp. 357 – 362.
- Attwood, D., dan Florence, A.T., (2006). *Physicochemical Principles of Pharmacy*, Ed 4th. London: Pharmaceutical Press, pp. 94 – 134.
- Attwood, D., dan Florence, A.T., 2008. *Fast Track Physical Pharmacy*. London: Pharmaceutical Press, pp. 29.
- Ba, K.H., (2009). *Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development*. New York: Springer Science Business Media
- Gandjar, I. G. dan Rohman, A. (2007). *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar
- Joy, J. dan Szekeres, L., (1975). Spectrophotometric Determination of Salicylamide in Complex Mixtures. *Mikrochimica Acta.*, Vol II pp. 125 – 128.
- Koshy, K.T., (1969). Comparative Stability of Benzamide, Salicylamide, and Some N-Substituted Derivatives. *J. Pharm Sci.*, Vol. 58 No. 5, pp. 560 – 563
- Morris, M.E. dan Levy, G., (1983). Determination of Salicylamide and Five Metabolites in Biological Fluids by High Performance Liquid Chromatography. *J. Pharm Sci.*, Vol 72 No. 6, pp. 612 – 617
- Purwanto, B.T., dan Susilowati, R., (2000). Hubungan Struktur – Aktivitas Obat Analgetika. In: Siswandono, dan Soekardjo, B., *Kimia Medisinal*, Ed. 2nd, Surabaya: Airlangga University Press, pp. 297.
- anerjee, M., Chakraborty, S., Pal, R., 2020. Diabetes self- management amid COVID-19 pandemic. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14, 351–354.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.013>
- Shargel, L & Andrew., (2012). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. New York: McGraw-Hill Companies.
- Sinko, P.J., dan Singh, Y., (2011). *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Science: Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences*, Ed. 6th, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer Business, pp. 163a.
- United States Pharmacopeia Convention. (2008). *United States Pharmacopeia 32*. Rockville: United States Pharmacopeia Convention, pp. 3036.
- Yuwono, M., dan Indrayanto, G., (2005). *Validation Of Chromatographic Methods Of Analysis*. Elsevier Inc.