



1. Pendahuluan

Kimia Medisinal

Prodi Sarjana Farmasi
Semester Gasal
2025/2026



Ketentuan Perkuliahan

- Hadir tepat waktu dan sesuai jadwal.
- Jumlah kehadiran 75 % Untuk mengikuti UTS dan UAS (maksimal 4x absen). 2x sebelum UTS dan 2x sebelum UAS.
- Toleransi keterlambatan 20 menit. Lebih dari itu ada tugas tambahan resume materi.
- Pertemuan mengikuti yang ada di RPS

Kimia Medisinal

Menurut **Burger (1970)**:

Ilmu pengetahuan yang merupakan cabang dari ilmu kimia dan biologi, digunakan untuk **memahami dan menjelaskan mekanisme kerja obat**.

Dasarnya adalah mencoba menetapkan **hubungan struktur kimia dan aktivitas biologis obat**, serta menghubungkan perilaku biodinamik melalui sifat fisik dan kereaktifan kimia senyawa obat.

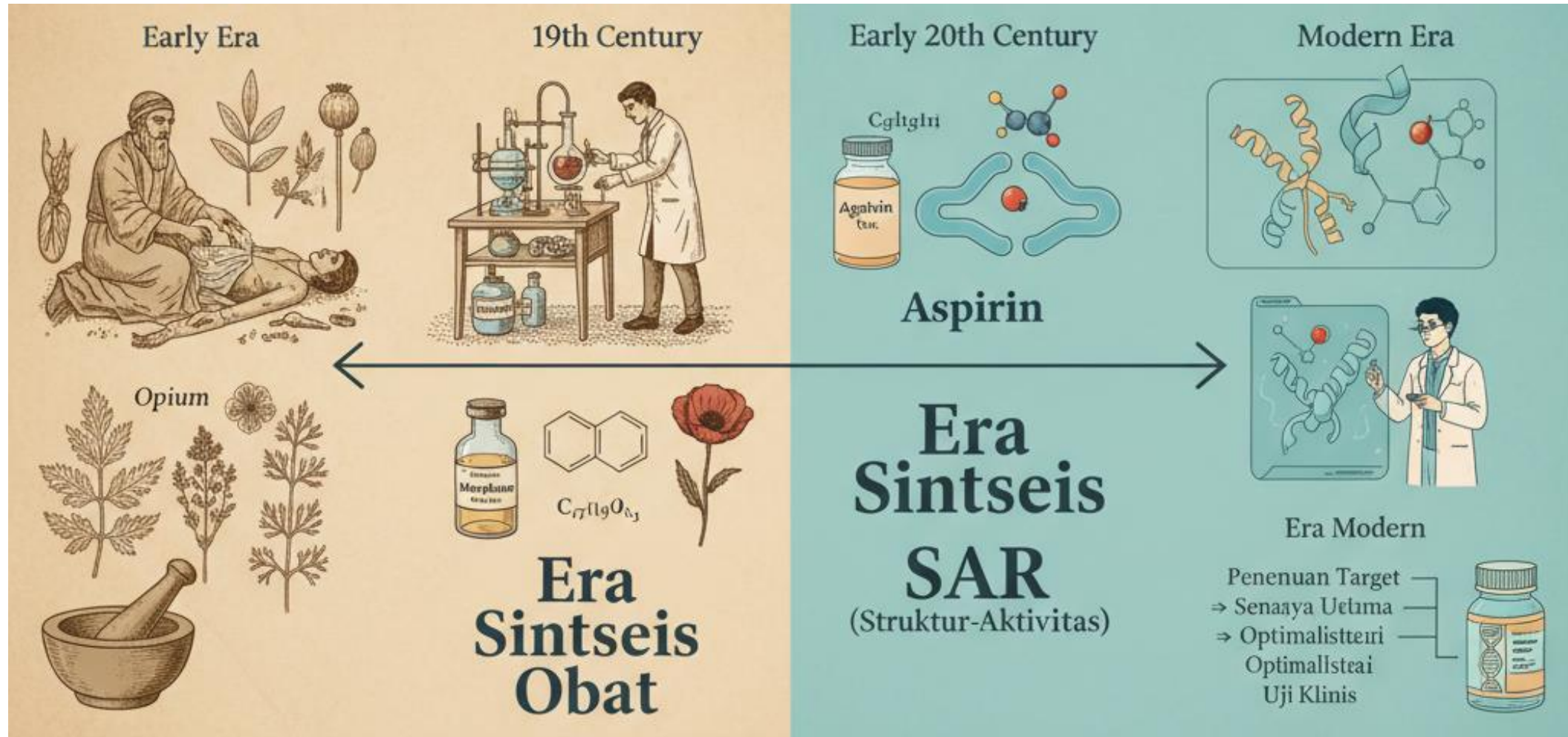
Kimia medisinal melibatkan **isolasi, karakterisasi, dan sintesis** senyawa-senyawa yang digunakan dalam bidang kedokteran untuk mencegah dan mengobati penyakit serta memelihara kesehatan.

Kimia Medisinal

Menurut **IUPAC (1974)**, **Kimia medisinal** : Ilmu pengetahuan yang mempelajari **penemuan, pengembangan, identifikasi dan interpretasi** cara kerja senyawa biologis aktif (obat) pada tingkat molekul. Kimia medisinal juga melibatkan studi isolasi, identifikasi, dan sintesis produk metabolisme obat dan senyawa yang berhubungan.

Menurut **Taylor dan Kennewell (1981)**, **Kimia medisinal** : Studi kimiawi senyawa atau obat yg dpt memberikan efek menguntungkan dlm sistem kehidupan, dan melibatkan studi **hubungan struktur kimia senyawa dgn aktivitas biologi** serta **mekanisme cara kerja** senyawa pada sistem biologis, dlm usaha mendapatkan efek pengobatan yang maksimal dan memperkecil efek samping yang tidak menguntungkan.

Kimia Medisinal



Sejarah Kimia Medisinal

1. Zaman Kuno

- Obat berasal dari **produk alam** seperti tumbuhan, mineral, dan bagian hewan.
- Contoh:
 - Kulit pohon **willow** (sumber asam salisilat → cikal bakal aspirin).
 - Kulit **kina** (mengandung kuinina → obat malaria).
- Pengobatan didasarkan pada **pengalaman empiris** dan tradisi turun-temurun.

Sejarah Kimia Medisinal

2. Abad Pertengahan

- Berkembangnya **alkimia**.
- Fokus pada pembuatan ekstrak herbal, tincture, dan obat berbasis mineral.
- Peralihan dari praktik mistis menuju **awal ilmu kimia farmasi**.

3. Abad ke-19 – Lahirnya Kimia Medisinal Modern

- Kemajuan **kimia organik** memungkinkan isolasi dan pemurnian senyawa aktif.
- Penemuan penting:
 - **Morfina** diisolasi dari opium (1805).
 - **Kuinina** dimurnikan dari kulit kina (1820).
 - **Aspirin** disintesis (1897).
- Era ini menandai dimulainya **desain dan sintesis obat secara sistematis**.

Sejarah Kimia Medisinal

4. Abad ke-20 – Masa Keemasan Penemuan Obat

- Penemuan **antibiotik**: Penicillin oleh Alexander Fleming (1928).
- Diperkenalkannya **obat sulfa** (1930-an).
- Perkembangan besar dalam **sintesis organik** → produksi obat skala besar.
- Muncul konsep:
 - **Farmakokinetika & Farmakodinamika.**
 - **Hubungan Struktur–Aktivitas (Structure–Activity Relationship/SAR).**
- Industri farmasi tumbuh pesat.

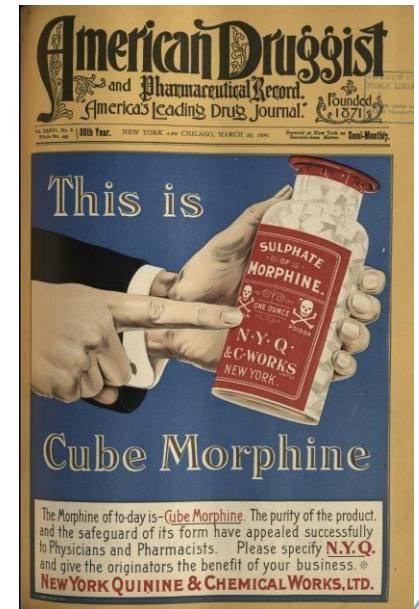
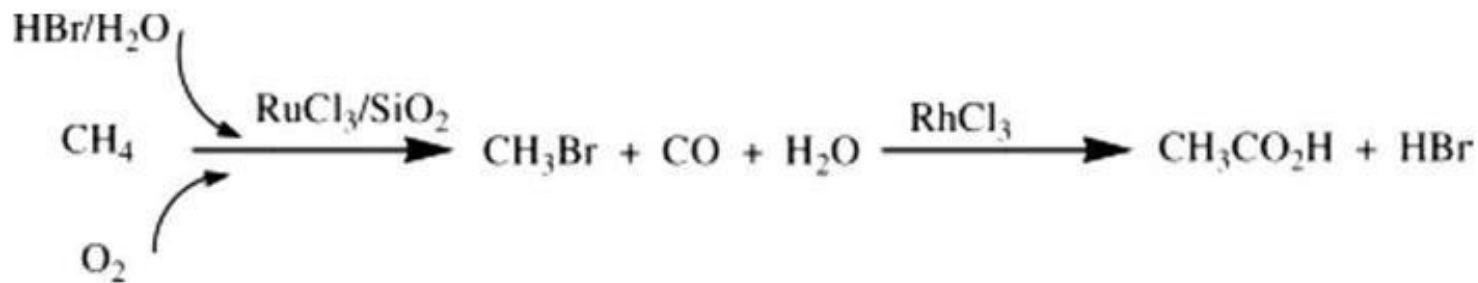
Sejarah Kimia Medisinal

5. Era Modern (Abad ke-21)

- Integrasi **kimia, biologi, dan teknologi**.
- Pemanfaatan **kimia komputasi** dan **pemodelan molekul** untuk desain obat.
- Munculnya **biologis** (antibodi, protein, vaksin, terapi gen).
- Fokus pada **terapi target** dan **pengobatan personal (personalized medicine)**.
- **Kecerdasan buatan (AI)** dan machine learning mulai dipakai dalam penemuan obat.

Sejarah Kimia Medisinal

Asam asetat disintesis dari metana melalui dua tahap. Tahap pertama, gas metan, bromina dalam bentuk hidrogen bromida (40 wt% HBr/H₂O) dan oksigen direaksikan dengan menggunakan katalis Ru/SiO₂ menghasilkan CH₃Br dan CO. Tahap kedua CH₃Br dan CO direaksikan lagi dengan H₂O dengan bantuan katalis RhCl₃ menghasilkan asam asetat dan asam bromida. Mekanisme reaksinya dapat ditunjukkan:



Kaitan Ilmu

Sintesis, Kimia Organik

Sintesis kimia dan kimia organik adalah dasar kimia medisinal karena tugas utama dari med chemist's adalah menggabungkan molekul kecil untuk menciptakan senyawa baru

Farmakologi, Farmakokinetik, Farmakodinamik

Multi disiplin yang melibatkan banyak disiplin ilmu lainnya

FARMAKOLOGI
Merupakan ilmu yang mempelajari aksi obat dalam tubuh dan nasib obat dalam tubuh.

FARMAKOKINETIK
Mempelajari pergerakan obat sepanjang tubuh

FARMAKODINAMIK
Mempelajari bagaimana obat akan berikatan dengan target dan efek apa yang akan di timbulkan

Biologi

Fisika

Matematika

Kimia

Biokimia

Farmakologi

Kimia Organik

Statistika, komputer

Obat

Definisi Obat

Obat adalah setiap molekul yang berinteraksi dengan system biologis dan menghasilkan respon biologis

Drug Vs Medicine

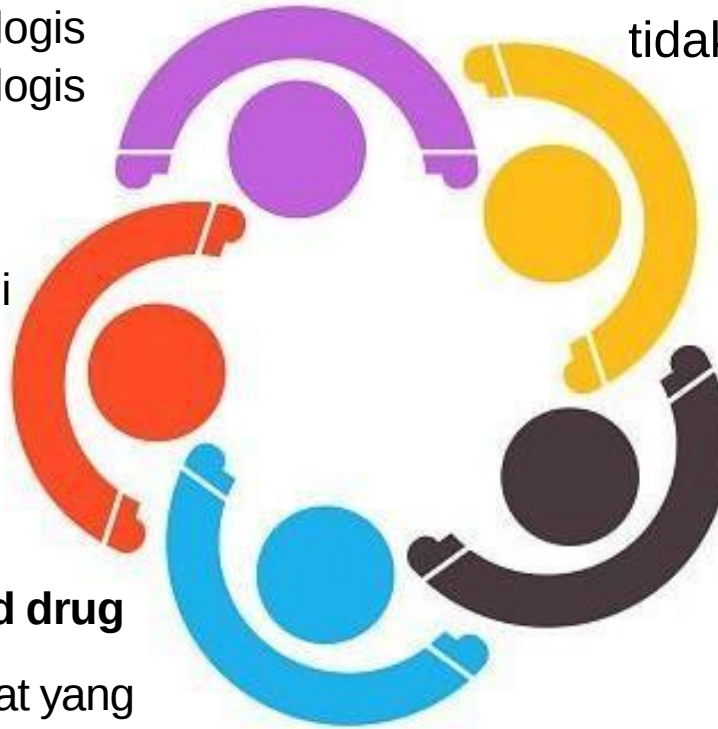
Para ahli kimia medisinal tidak menyukai istilah drug karena punya konotasi negative. Mereka lebih suka menggunakan istilah medicine

Bad Drug Vs Good drug

Obat yang baik adalah obat yang digunakan dalam pengobatan suatu penyakit

Safe Drug Vs Unsafe drug

Obat yang aman adalah obat yang tidak menimbulkan efek samping



kesimpulan

Adakah obat yang benar-benar aman dan baik?

Obat vs Racun

Definisi obat disini juga mencakup molekul-molekul lain yang tidak digunakan sebagai obat, seperti toksin dan racun.

Kedua kelompok senyawa tersebut umumnya tidak digunakan sebagai obat, namun dapat berinteraksi dengan tubuh dan menghasilkan respon biologis sehingga disebut pula “obat”.

Toksin adalah zat beracun yang dihasilkan oleh sel atau organisme hidup

Apakah Obat dapat menjadi Racun ?

Racun (poison) adalah setiap zat baik padat, cair maupun gas yang dapat mengganggu sel atau organisme

Apakah Racun dapat menjadi Obat ?

Obat

Morfin

Analgesik yang sangat kuat, namun efek sampingnya sangat serius, seperti toleransi, depresi pernafasan dan ketergantungan

Alkohol

Alkohol merupakan obat yang banyak digunakan. Dosis terapinya sangat sulit ditentukan

Kafein

Kafein hadir dalam teh dan kopi sebagai minuman sehari-hari. Kenyataan kafein dapat memberikan efek stimulan dan menimbulkan ketergantungan. Kafein adalah obat

Penisilin

Pada awal penemuannya, penisilin dianggap sebagai obat yang paling efektif dan aman. Tapi sekarang, penisilin telah menyebabkan resistensi beberapa bakteri

Arsenik

Arsen adalah zat yang sangat beracun, namun, turunan senyawanya berguna sebagai anticancer dan anti protozoa

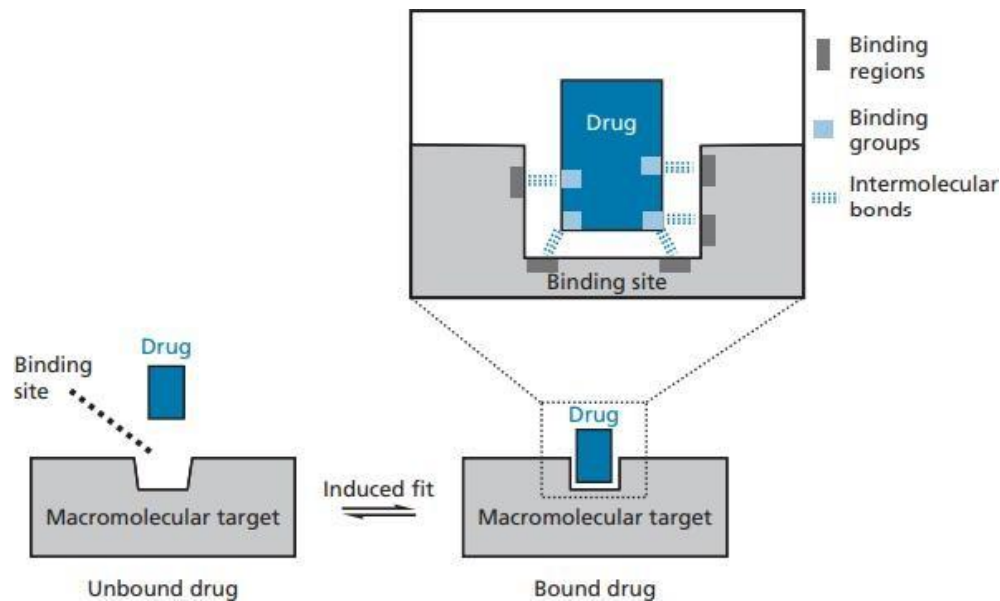
Bisa ular

Bisa ular sangat beracun, namun dapat menjadi titik awal penemuan ACE inhibitor



Kerja Obat

Obat dapat menghasilkan efek jika terjadi interaksi dengan target kerjanya. Target kerja obat dalam kimia medisinal dikaji pada level molekul. Interaksi ini terjadi melalui ikatan intermolekuler



Target kerja obat dikaji pada level molekul, karena dengan begitu kita akan benar-benar mengerti bagaimana obat bekerja. Target kerja obat umumnya berupa molekul protein (enzim, reseptor, protein transport, dll)

Ikatan intermolekuler

Berupa ikatan yang lemah antara molekul target dan obat. Ikatan ini dapat berupa ikatan ionic, ikatan hydrogen, interaksi dipol-dipol, interaksi ion-dipol, interaksi vanderwals.

Klasifikasi Obat

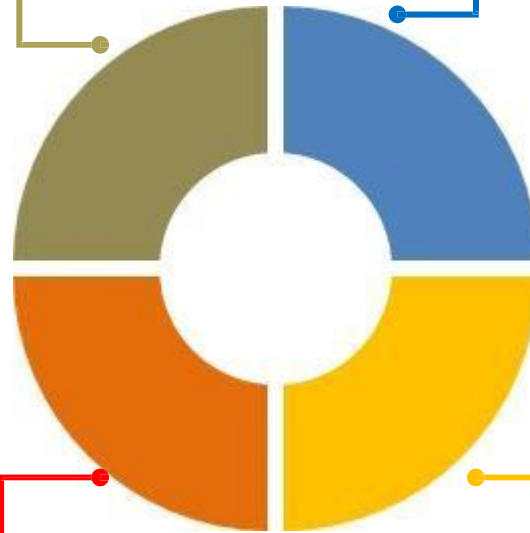
Berdasarkan efek farmakologisnya

- Analgetik
- Antipsikotik
- Antihipertensi
- Antibiotik

Berdasarkan Sistem Targetnya

Obat dapat diklasifikasikan berdasarkan apakah obat tersebut mempengaruhi system target tertentu, misalkan:

- Obat system kardiovasekular
- Obat system pernafasan
- Obat system endokrin



Berdasarkan Srtuktur molekulnya

Dikelompokkan berdasarkan kemiripan rangka strukturnya, misal:

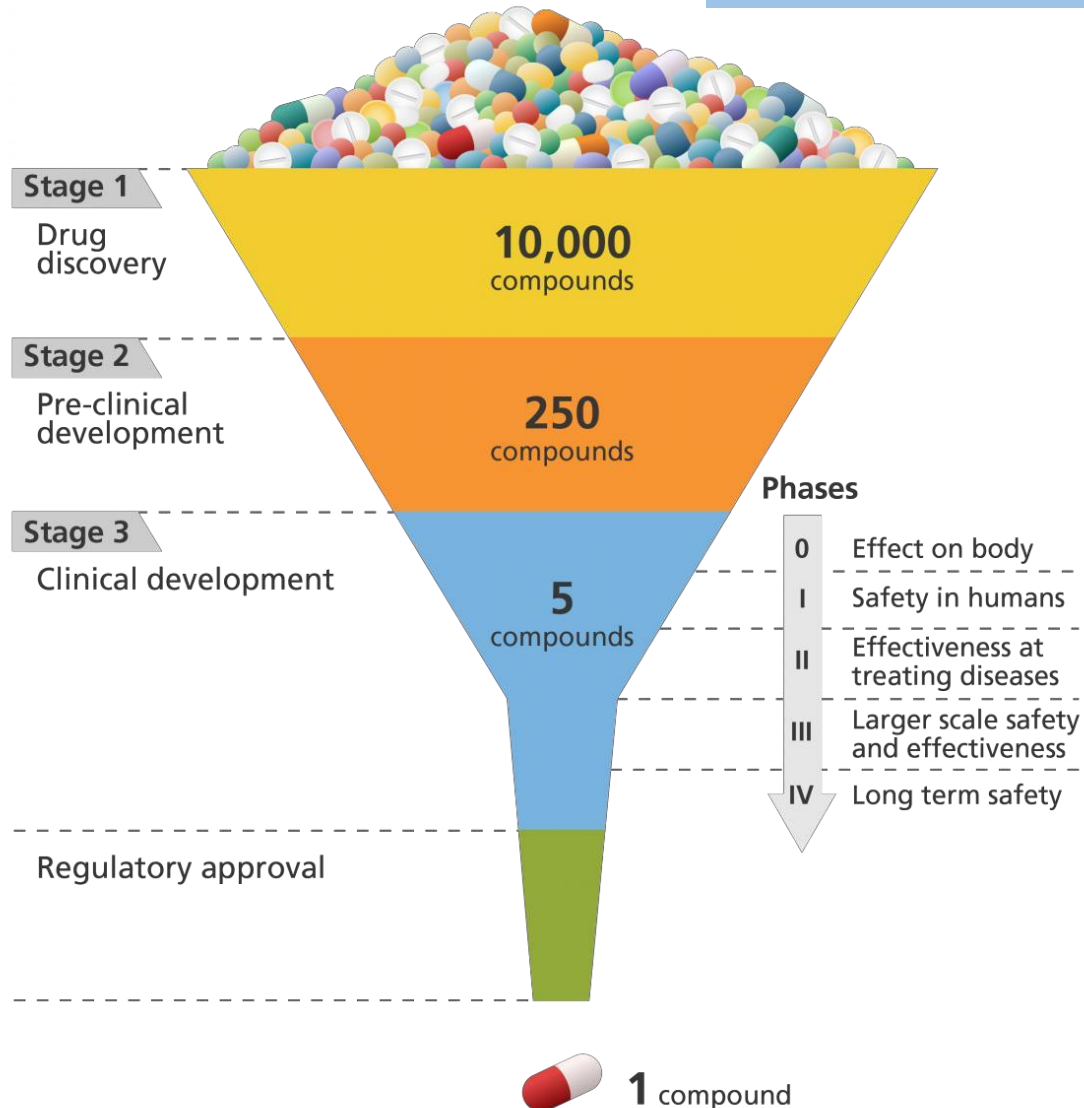
- Antibiotik beta lactam
- Barbiturat
- Steroid

Berdasarkan Molekul Targetnya

Berdasarkan molekul yang menjadi target kerjanya, misalkan:

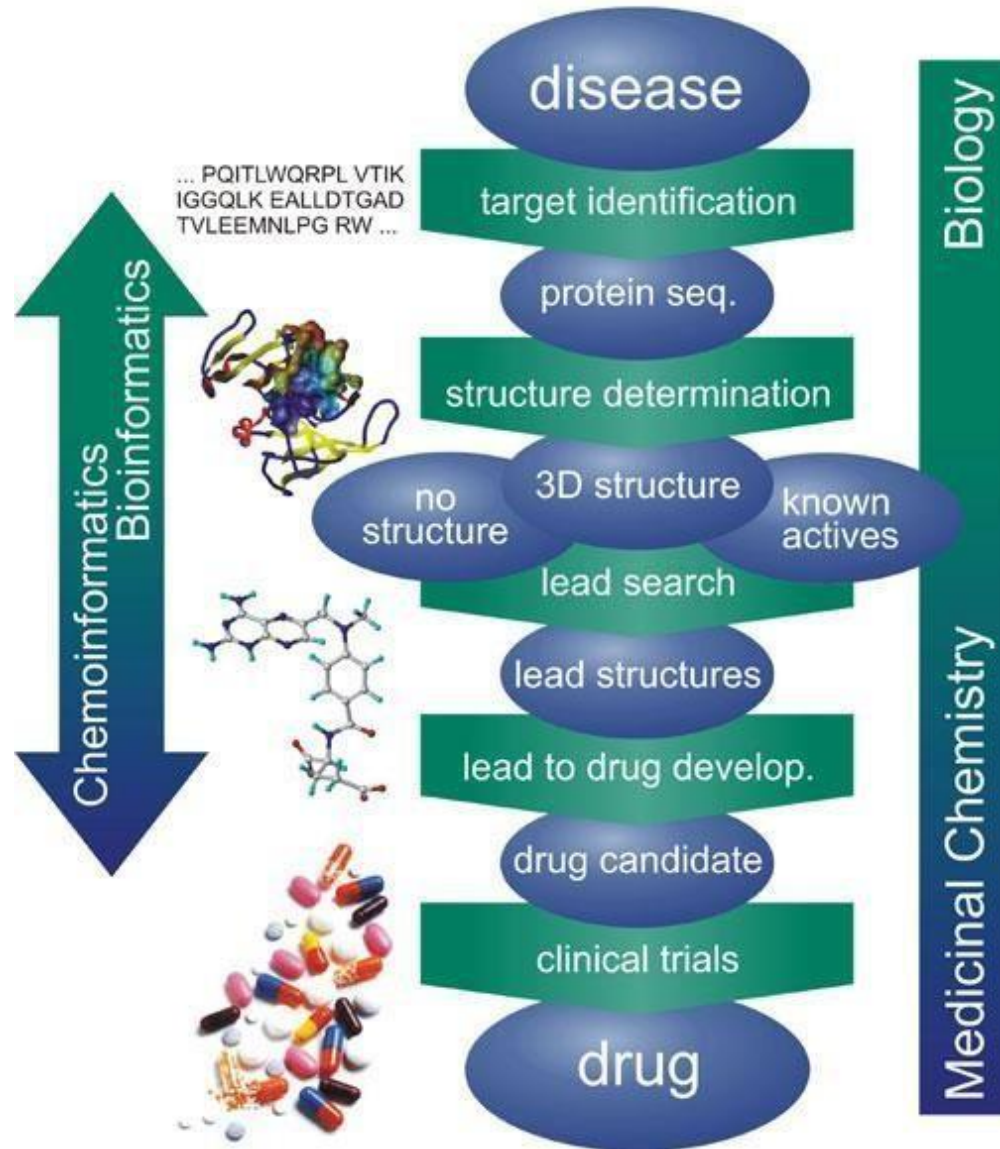
- Antikolinesterase
- **Agonis** dopamine
- **Antagonis** dopamin

Pengembangan Obat



Pada awal pengembangan obat, usaha penemuan obat baru pada umumnya bersifat trial and error sehingga biaya pengembangan obat baru sangat mahal.

The Drug Design Process



Pengembangan Obat

Rancangan Obat

Usaha mengembangkan obat yang telah ada, yang telah diketahui struktur molekul dan aktivitas biologinya, atas dasar penalaran yang sistematis dan rasional, dengan mengurangi trial and error seminimal mungkin

Elaborasi sistematis

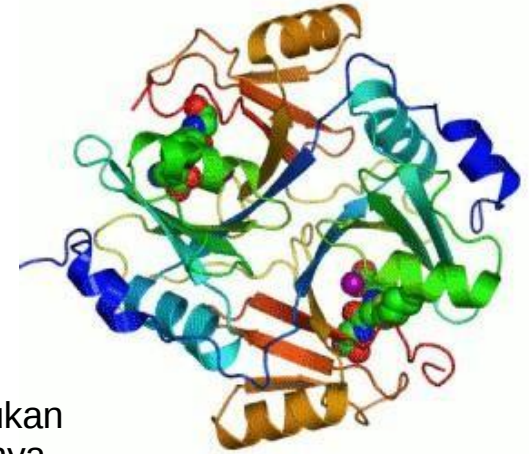
Mengembangkan obat yang sudah ada

Aktivitas optimal & efek samping minimal

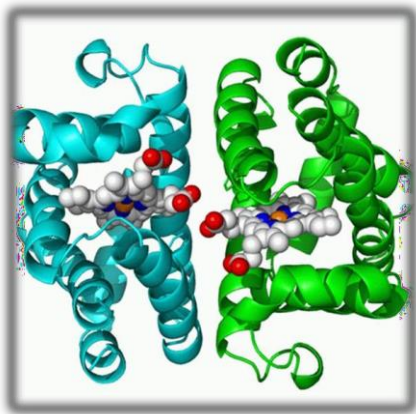
Manipulasi molekul

Pencarian Senyawa Aktif

- Senyawa yang digunakan sebagai pangkal tolak modifikasi molekul..
- Senyawa yang dapat menimbulkan aktivitas biologis



- Mensintesis sejumlah senyawa penuntun, melakukan identifikasi struktur dan menguji aktivitas biologisnya



- membahas tentang hubungan antara struktur molekul dengan aktivitas biologisnya yang dinyatakan secara kuantitatif

Statistik

- Statistik analisis regresi, pilih senyawa “terbaik” secara hipotesis

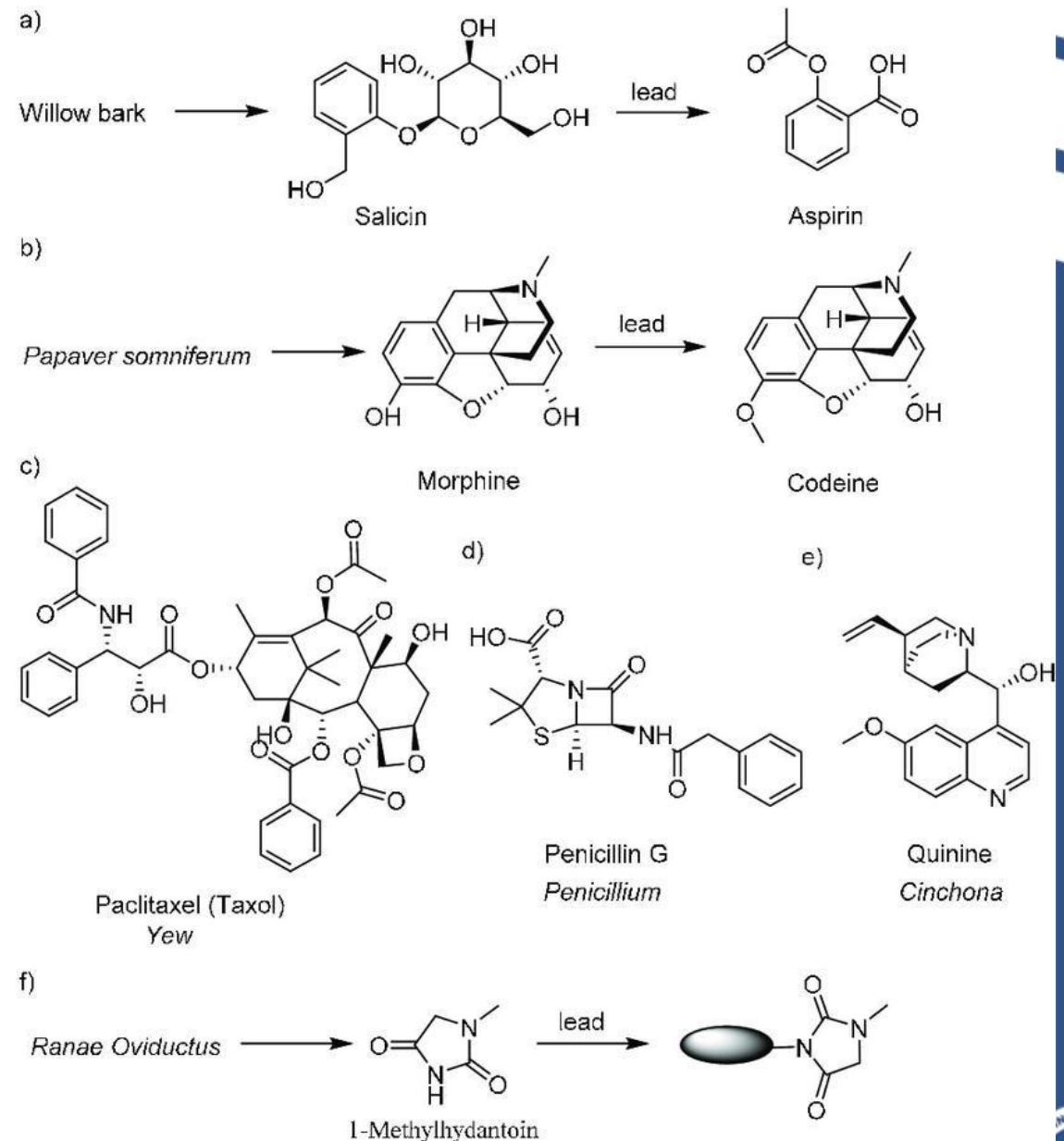
Mencari Senyawa Penuntun

1. **Penapisan Acak Senyawa Produk Alam** → ekstrak alam atau orga binatang untuk pengobatan
2. **Penemuan Secara Kebetulan** → ditemukan secara kebetulan dalam lab atau klinik oleh ahli farmasi, ahli kimia, dokter atau peneliti
3. **Hasil Uji Metabolit Obat** → ada obat yang baru menimbulkan aktivitas setelah mengalami proses metabolisme (Pro-drug)
4. **Studi Biomolekul dan Endokrinologi** → senyawa antara proses metabolisme dan biokatalisis
5. **Studi Perbandingan Biokimia** → perbedaan proses biokimia antar spesies-aksi selektif pada spesies tertentu

Senyawa Penuntun

Examples used natural product (NP) resources in drug discovery

- (a) Aspirin was developed from natural product salicin.
- (b) Codeine was prepared using morphine as the lead compound.
- (c) The anticancer drug paclitaxel was isolated from yew.
- (d) and (e) Penicillin G and quinine were isolated from *Penicillium* and *Cinchona* respectively.
- (f) The strategy of developing dual-active agents using a natural product lead compound 1-methylhydantoin.



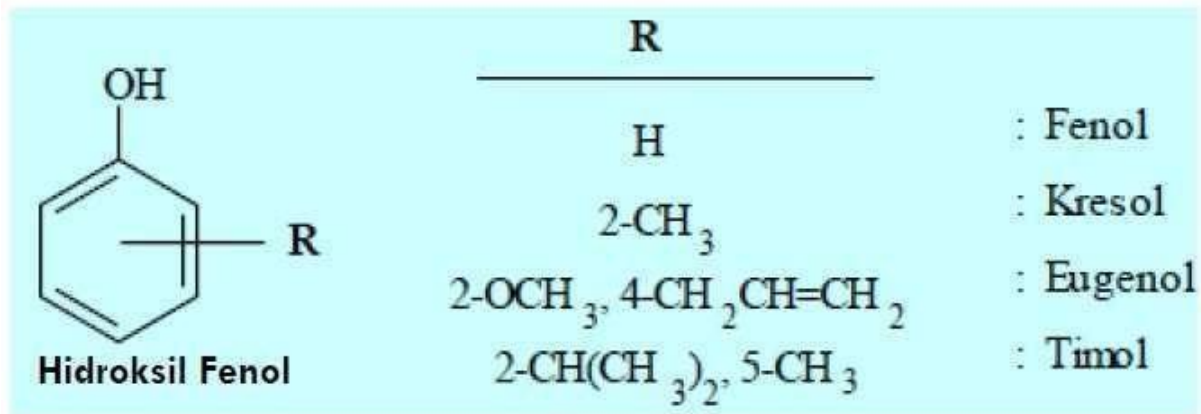
Senyawa Penuntun

1. **Analisis Aktivitas senyawa Multi Poten** → senyawa yang mempunyai kemampuan untuk menyebabkan dua atau lebih tipe aktivitas yang berbeda – beda reseptor
2. **Efek Samping Obat** → efek samping dipandang sebagai efek yang tidak diinginkan karena mempengaruhi Kesehatan individu.
3. **Hasil antara Sintesis Obat** → senyawa lain disamping produk yang terjadi pada reaksi sintesis
4. **Merancang struktur baru dan penapisan biologis** → melakukan sistesis senyawa kimia murni kemudian dilakukan penapisan aktivitas biologis secara acak

Struktur - Aktivitas

Struktur kimia obat ternyata dapat menjelaskan sifat obat dan terlihat bahwa gugus molekul obat berkaitan dengan aktivitas biologisnya

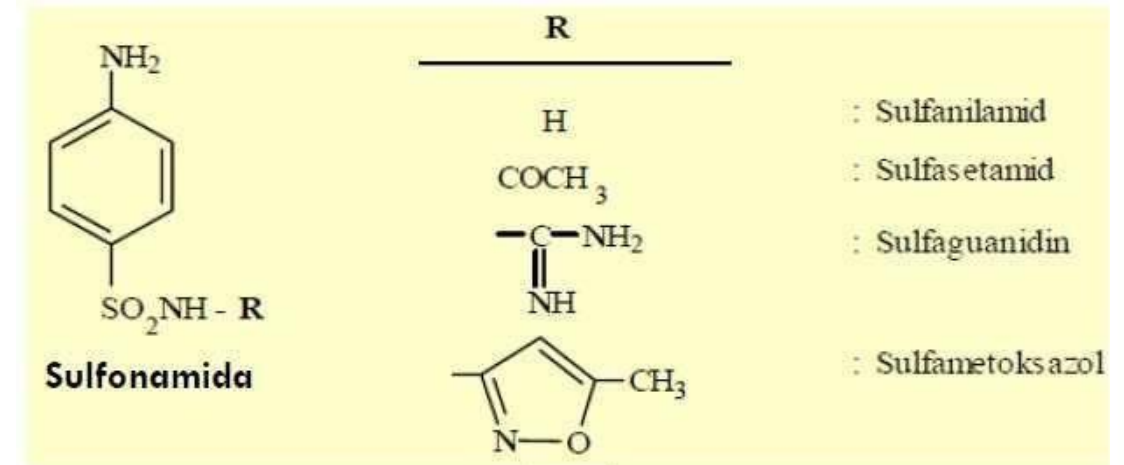
- Senyawa dengan gugus fungsional yang sama dan mempunyai aktivitas biologis yang sama → bekerja pada reseptor yang sama atau mempengaruhi proses biokimia yang sama pula



Reseptor atau proses biokimia SAMA

ANTIBAKTERI

Koagulasi dan denaturasi protein sel bakteri



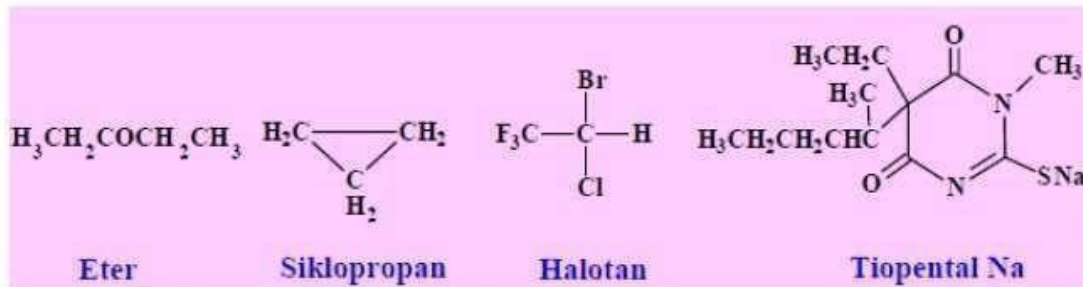
Reseptor atau proses biokimia SAMA

ANTIBAKTERI

Menghambat asam p-aminobenzoat (suatu senyawa untuk pembentukan asam dihidropteroat → utk pertumbuhan bakteri)

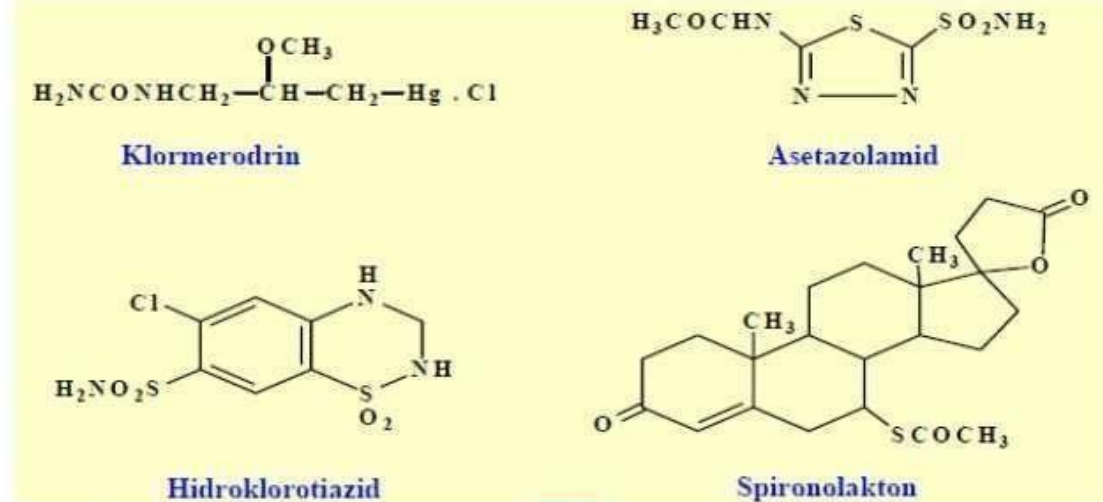
Struktur - Aktivitas

- senyawa dengan gugus fungsional yang berbeda dan mempunyai aktivitas biologis yang sama
→ aktivitas turunan tersebut tidak tergantung pada struktur kimia spesifik, tetapi lebih tergantung pada sifat kimia fisik, seperti kelarutan dan aktivitas termodinamika



Lebih tergantung pada sifat kimia fisika
(kelarutan dan aktivitas termodinamika)

ANESTESI SISTEMIK

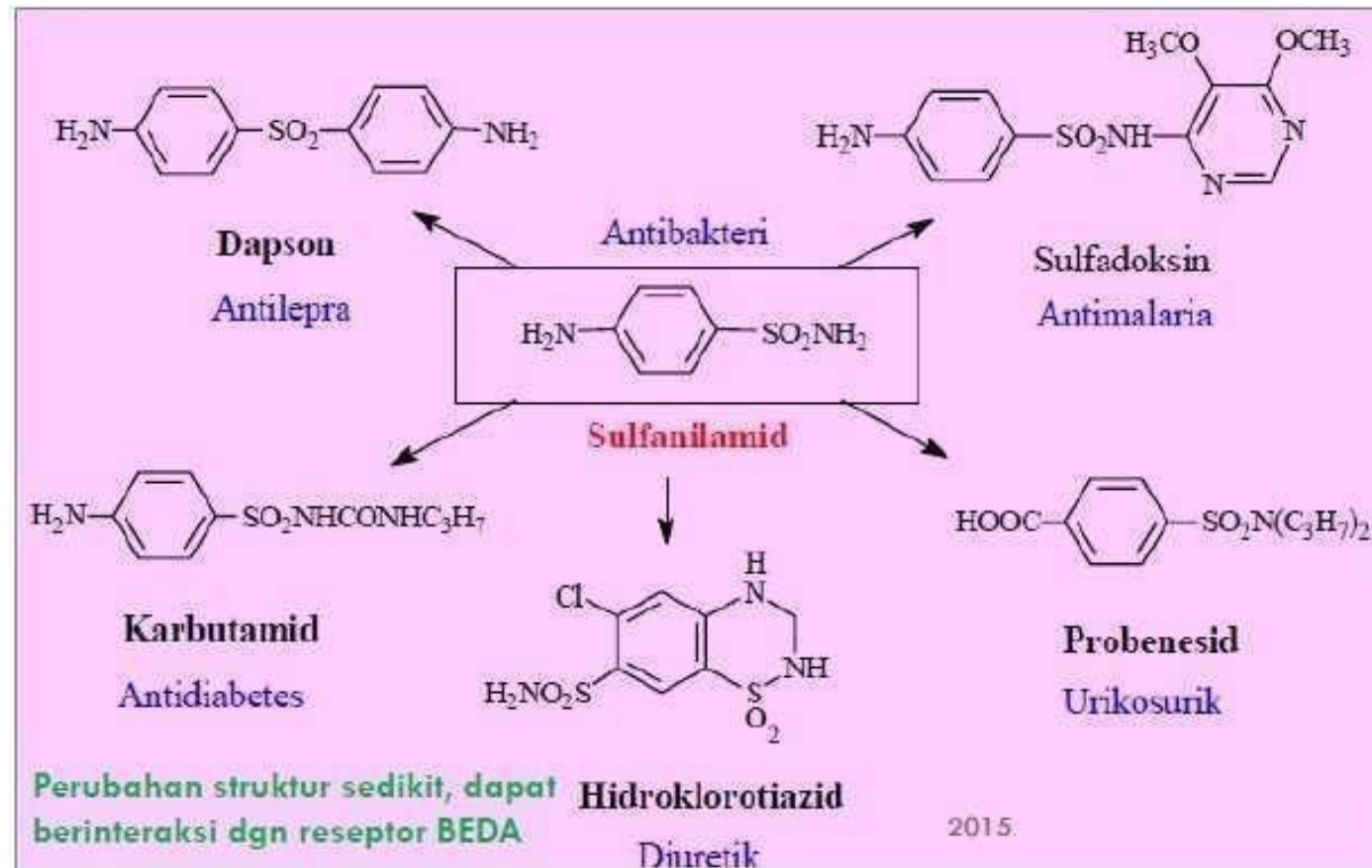


Proses biokimia BEDA (mekanisme
kerjanya beda), efek biologisnya SAMA

DIURETIK 2015

Struktur - Aktivitas

Senyawa dengan unit struktur yang sama tetapi dapat memberikan aktivitas biologi yang bermacam-macam → dengan sedikit perubahan struktur akan berinteraksi dengan reseptor yang berbeda sehingga menimbulkan respon biologis yang berbeda pula



Kesimpulan

- Drugs are compounds that interact with a biological system to produce a biological response.
- No drug is totally safe. Drugs vary in the side effects they might have.
- The dose level of a compound determines whether it will act as a medicine or as a poison.
- The principle of selective toxicity means that useful drugs show toxicity against foreign or abnormal cells but not against normal host cells.
- Drug targets are macromolecules that have a binding site into which the drug fits and binds.

*Thank
You*

2. Hubungan Sifat Fisika- Kimia Obat dan Interaksi Reseptor

Kimia Medisinal

Prodi Sarjana Farmasi
Semester Gasal
2025/2026



Hubungan Sifat Fisika Kimia Obat dengan Aktivitas Biologis Obat

- Sifat Fisika Kimia → mempengaruhi distribusi obat dalam tubuh dan proses interaksi obat-reseptor
- Sifat fisika kimia yg berhubungan dengan aktivitas biologi :
 - A. Ionisasi
 - B. Pembentukan khelat
 - C. Potensial redoks
 - D. Tegangan permukaan

Ionisasi dan Aktivitas Biologis

- OBAT AKTIF DALAM BENTUK TIDAK TERION

Sebagian besar obat bersifat asam atau basa lemah, bentuk tidak terionnya dapat memberikan efek biologis. Hal ini dimungkinkan jika kerja obat terjadi di membran sel atau di dalam sel.

- Fenobarbital - asam lemah

Turunan asam barbiturat, dapat menembus sawar darah otak dan menimbulkan efek penekanan fungsi SSP dan pernafasaan dalam bentuk tidak terion

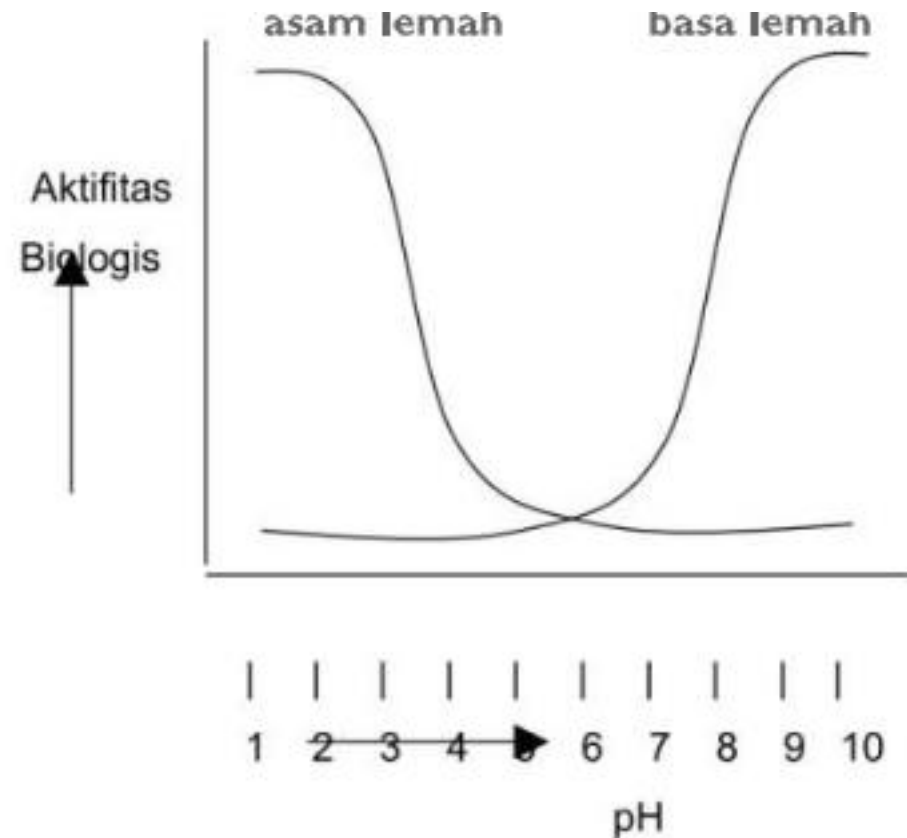
- Bagaimana pengaruh pH pada obat bersifat asam dan basa lemah?
 - ✓ pH dapat berpengaruh terhadap sifat kelarutan dan koefisien partisi obat
 - ✓ Bentuk molekul obat - mudah larut dalam lemak - mudah menembus membrane biologis - jumlah reseptor besar - aktivitas biologis besar

Ionisasi dan Aktivitas Biologis

Bagaimana pengaruh pH pada obat bersifat asam/basa lemah ?

- Contoh: Asam benzoate, asam salisilat dan asam mandelate

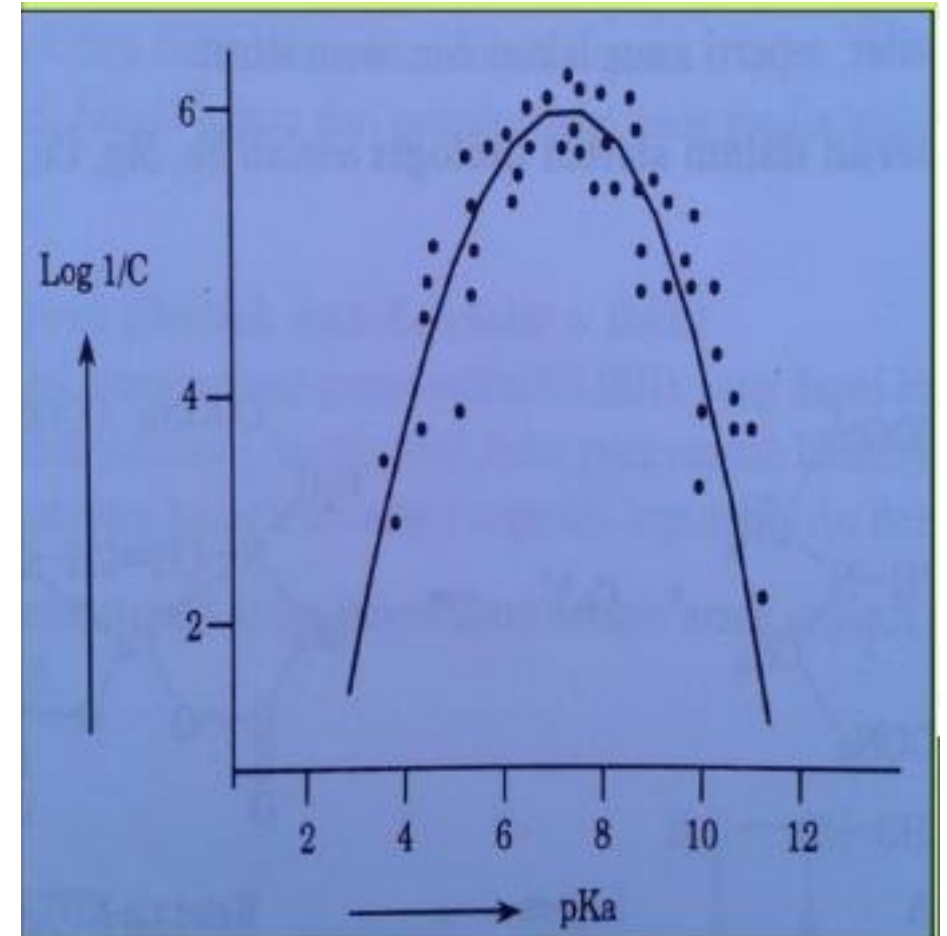
Aktivitas antibakteri bertambah besar pada suasana asam. pH = 3 aktivitas antibakteri 100 kali lebih besar pada suasana netral



Ionisasi dan Aktivitas Biologis

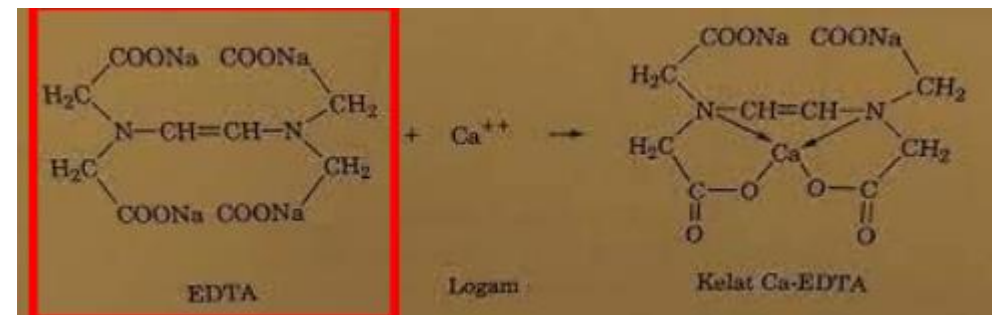
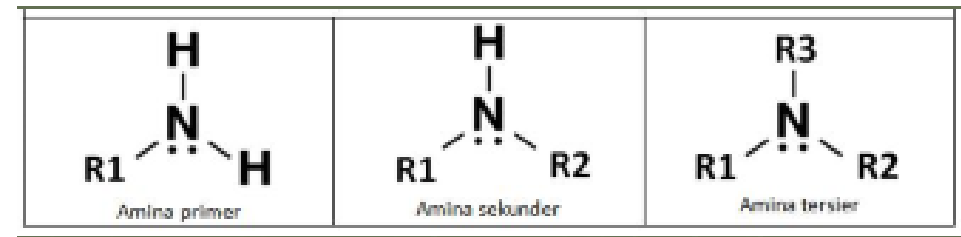
OBAT AKTIF DALAM BENTUK ION

- Beberapa senyawa obat menunjukkan aktivitas biologis yang meningkat bila derajat ionisasinya meningkat.
- Senyawa ion - sulit menembus membran biologis - efek biologis diluar sel
- Postulat Bell dan Robin (1942) mengenai sulfonamida :



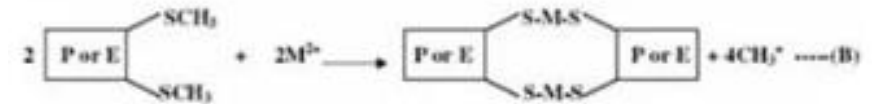
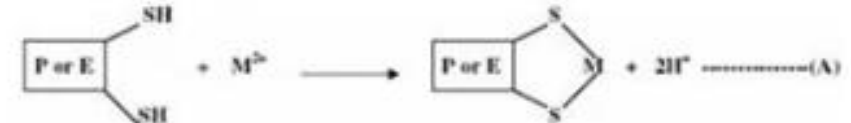
Pembentukan Khelat dan Aktivitas Biologis

- Khelat adalah senyawa yang dihasilkan oleh kombinasi senyawa yang mengandung gugus electron donor dengan ion logam, membentuk suatu struktur cincin
- Gugus yang dapat membentuk kelat a.l:
Gugus amin primer, sekunder dan tersier, Oksim, Imin, Imin tersubstitusi, Tioter, Keto, Tioketo, Hidroksil, Tioalkohol, Karboksilat, fosfonat dan Sulfonat.
- Contoh: kelat antara etilen diamin tetra asetat dengan Ca
- Ligan = senyawa yang dapat membentuk Struktur cincin dengan ion logam karena Mengandung atom yang bersifat electron Donor, seperti N, S, dan O



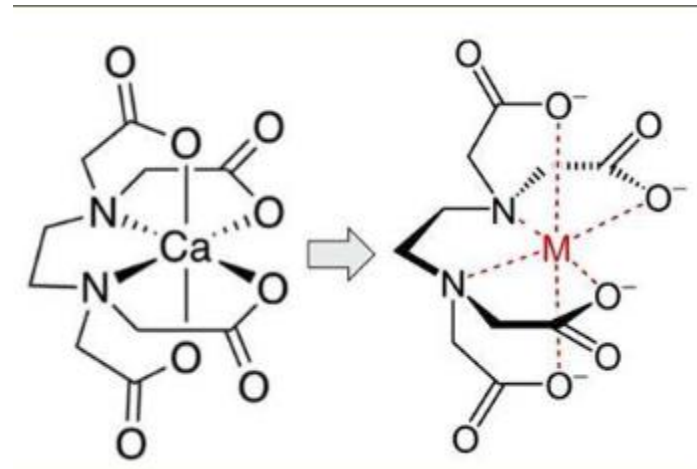
Penggunaan Ligan di Bidang Farmasi

- Membunuh MO dengan cara membentuk kelat dengan logam esensial yang diperlukan untuk pertumbuhan sel (bakterisida, fungisida dan virisida)
- Untuk menghilangkan logam yang tidak diinginkan atau membahayakan (antidotum keracunan logam)
- Untuk studi logam dan metaloenzim pada media biologis



Where: (A) = Intramolecular bonding; (B) = Inter-molecular bonding; P = Protein; E = Enzyme; M = Metal

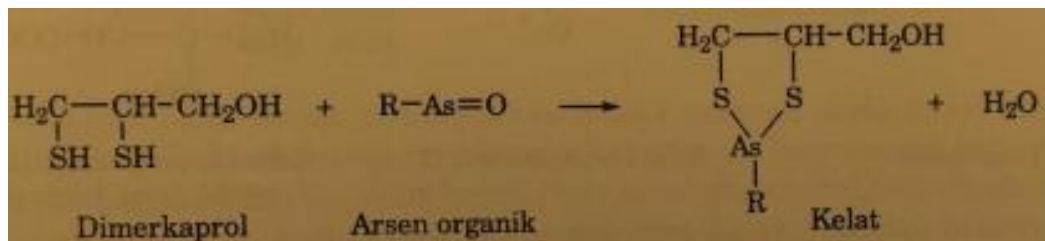
From Durulbe et al., 2007



Antidotum keracunan logam

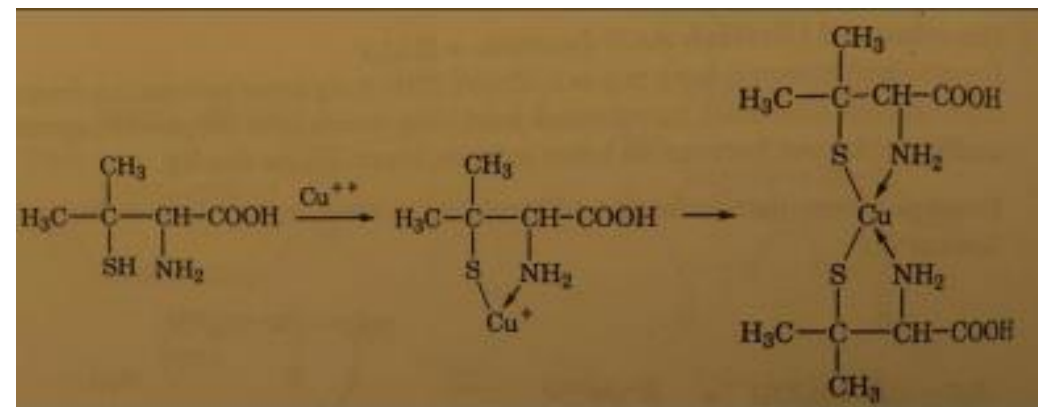
Dimerkaprol

- Dimerkaprol mengandung gugus sulfhidril (SH) yang dapat berinteraksi dengan arsen organik (lewisite). membentuk kelat yang mudah larut. Spesifik untuk antidotum keracunan arsen organik, logam Sb. Au dan Hg.



Penisilamin

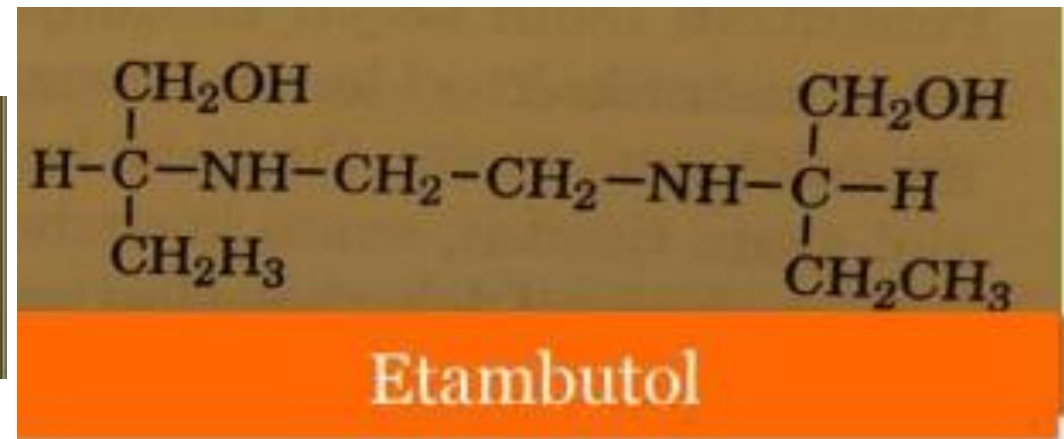
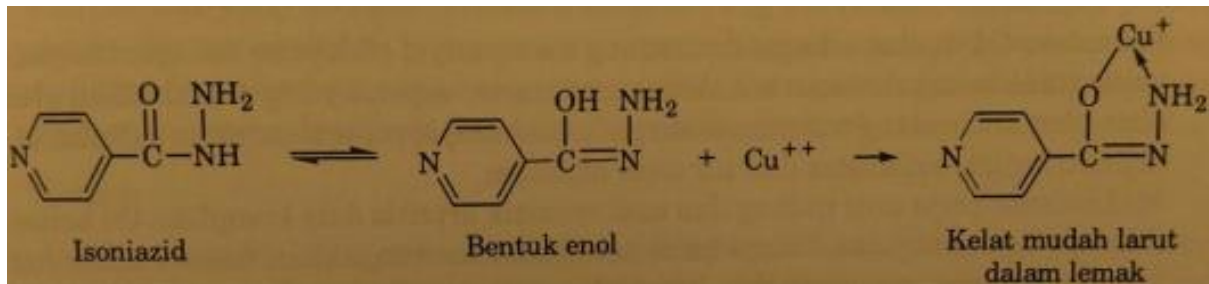
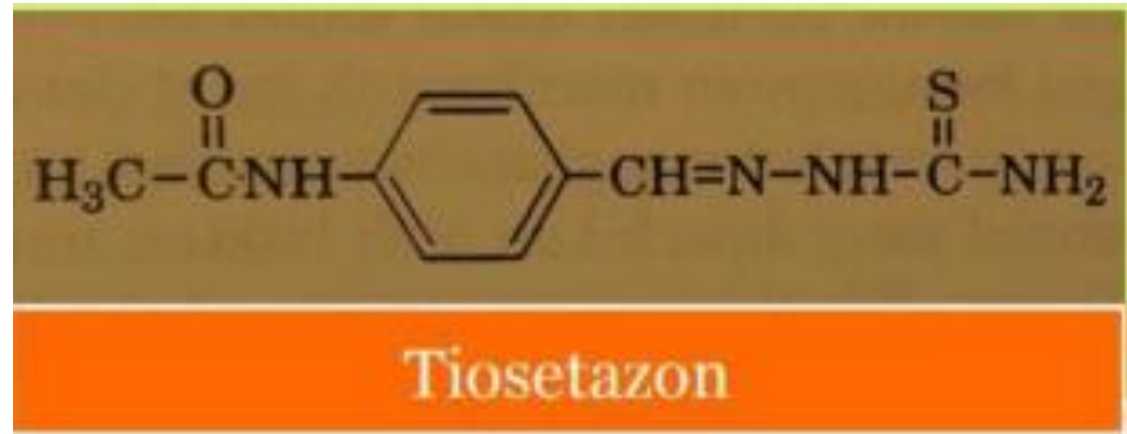
- Merupakan senyawa hasil hidrolisis penisilin dalam suasana asam, digunakan untuk antidotum keracunan logam Cu. Au dan Pb. Digunakan juga untuk pengobatan penyakit wilson, penyakit genetik yang menyebabkan gangguan ekskresi Cu → kadar Cu di dalam darah >> Penisilamin+Cu++ → kelat yang mudah larut air



Antimikroba

Isoniazid, Tioasetazon dan Etambutol

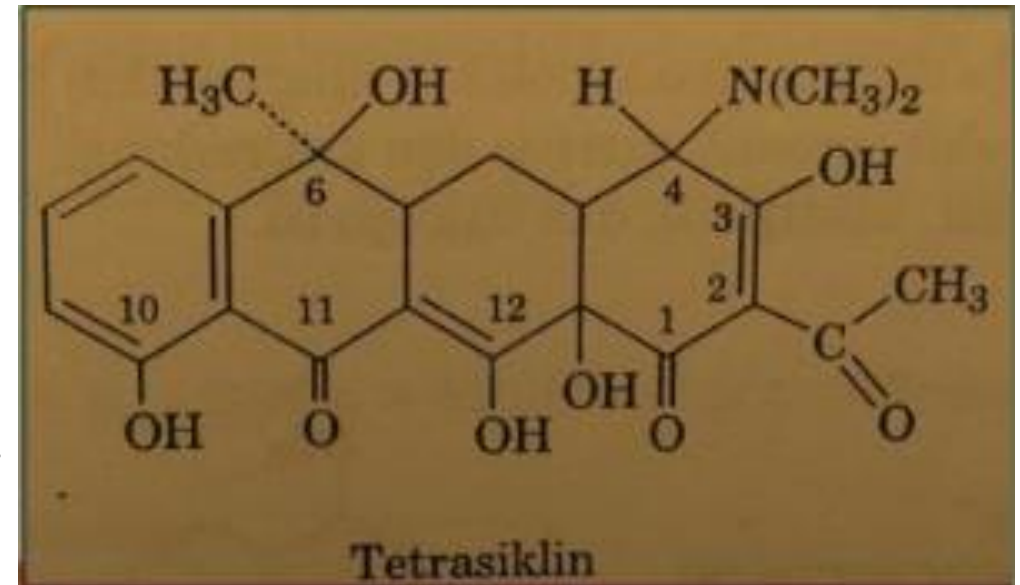
- Ketiganya dapat berinteraksi dengan ion Cu^{++} membentuk kelat yang larut dalam lemak sehingga mudah menembus membran sel bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.



Antimikroba

Tetrasiklin

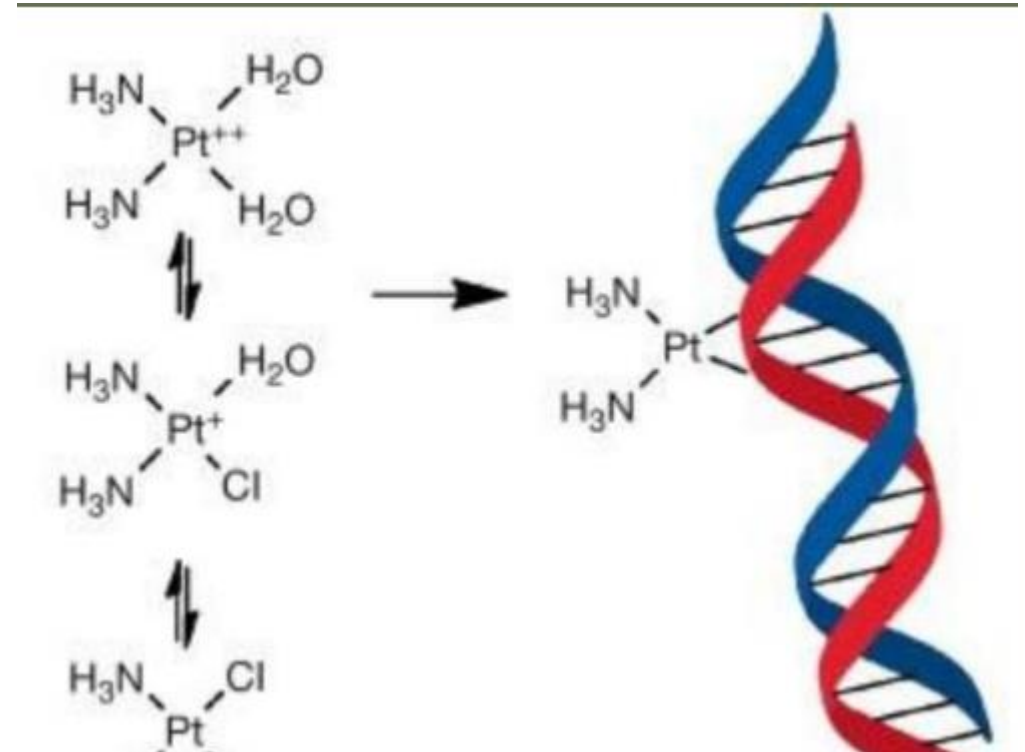
- AB spektrum luas mengandung gugus hidroksil (C3) yang bersifat asam dan amin tersier (C4) yang bersifat basa dapat membentuk kelat dengan ion Mg^{++} bakteri.
- Tetrasiklin juga dapat membentuk kelat dengan logam-logam lain → aktivitas menurun bila diberikan bersama susu yang mengandung Ca^{++} , antasida yang ion mengandung Ca, Mg dan Al, atau sediaan yang mengandung Fe → Tetrasiklin dapat menyebabkan gigi berwarna kuning pada anak



Anticancer

Sisplatin

Cis-dikloroetilendiaminplatium (II)
Adalah senyawa kompleks turunan platinum yang digunakan sebagai antikanker. Isomer trans tidak menunjukkan aktivitas. → Bekerja dengan membentuk ligan reaktif kemudian Pt membentuk crosslink diantara atom N dari 2 buah guanin DNA → hambatan sintesis DNA sel kanker



Pembentukan Khelat dan Aktivitas Biologis

Ligan-ligan yang digunakan pengobatan dapat menimbulkan toksisitas yang besar karena mengikat logam lain yang diperlukan untuk fungsi fisiologis, contoh:

- ✓ Tiasetazon, difeniltiokarbazon, oksin dan aloksan dapat menimbulkan awal penyakit DM karena obat-obat tsb dapat membentuk kelat dengan Zn pada sel beta pankreas sehingga menghambat produksi insulin.
- ✓ Hidralazin (apresolin) penurun TD dapat menyebabkan anemia karena dapat berikatan dengan Fe darah
- ✓ Dimerkaprol dan INH cenderung menimbulkan efek seperti histamin karena membentuk kelat dengan logam Cu yang berfungsi sebagai katalisator enzim merusak histamin (histaminase)

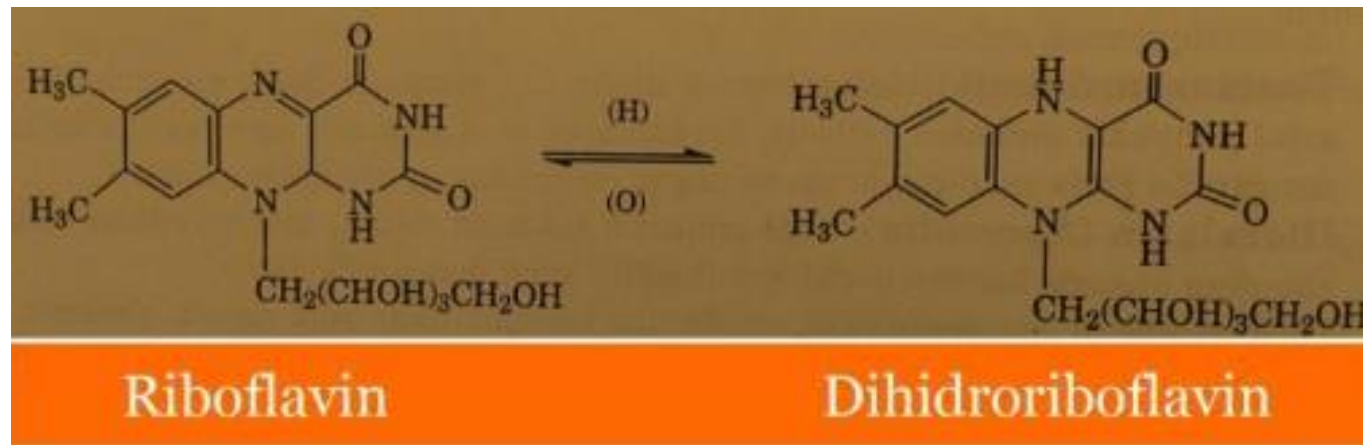
POTENSIAL REDOKS DAN AKTIVITAS BIOLOGIS

- Potensial redoks merupakan kecenderungan senyawa untuk memberi dan menerima electron
- Reaksi redoks adalah perpindahan electron dari satu atom ke atom molekul yang lain.
- Tiap reaksi pada organisme hidup terjadi pada potensial redoks yang optimum, dengan kisaran yang bervariasi, sehingga diperkirakan bahwa potensial redoks senyawa tertentu berhubungan dengan aktivitas biologisnya.
- Pengaruh potensial redoks tidak dapat diamati secara langsung karena hanya berlaku untuk system keseimbangan ion tunggal yang bersifat reversibel.

POTENSIAL REDOKS DAN AKTIVITAS BIOLOGIS

Riboflavin

- Merupakan koenzim faktor vitamin, aktivitas biologisnya berdasar pada kemampuan untuk menerima elektron sehingga tereduksi menjadi bentuk dihidronya



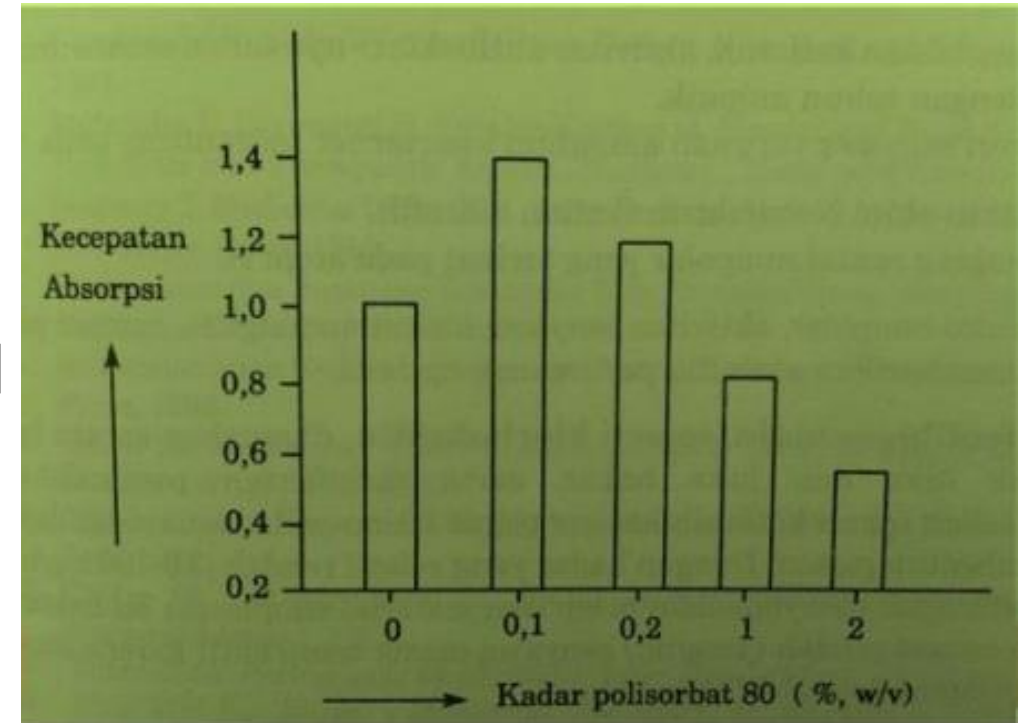
AKTIVITAS PERMUKAAN DAN AKTIVITAS BIOLOGIS

- Senyawa untuk menurunkan tegangan permukaan → surfaktan
- Surfaktan mempengaruhi absorpsi obat. Aktivitasnya terhadap absorpsi obat tergantung pada:
 - ✓ Kadar surfaktan
 - ✓ Struktur kimia surfaktan
 - ✓ Efek surfaktan terhadap membran biologis
 - ✓ Efek farmakologis surfaktan
 - ✓ Adanya interaksi antara surfaktan dengan bahan-bahan pembawa atau bahan obat

AKTIVITAS PERMUKAAN DAN AKTIVITAS BIOLOGIS

Pengaruh surfaktan polisorbat 80 terhadap absorpsi sekobarbital

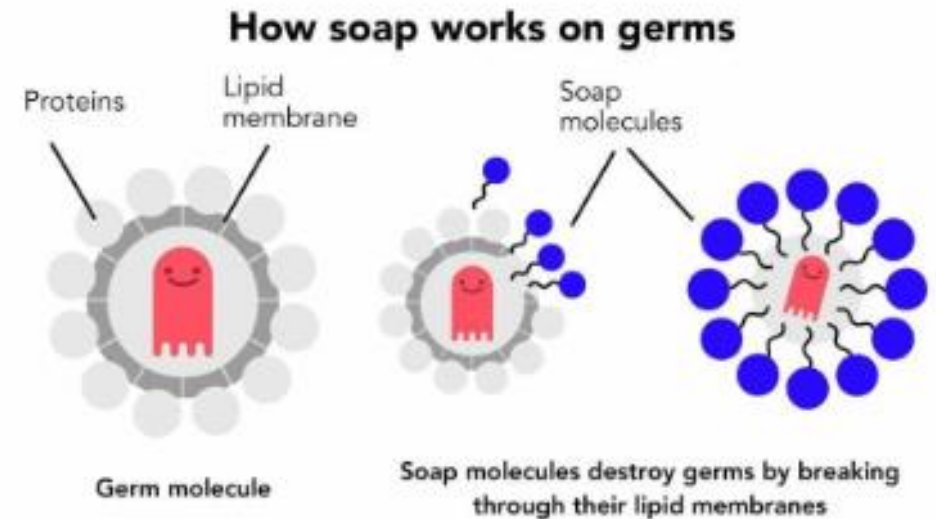
- Pada kadar rendah surfaktan akan meningkatkan absorpsi sekobarbital karena mempengaruhi membran biologis sehingga penetrasi sekobarbital meningkat
- Pada kadar tinggi, menyebabkan partisi obat ke dalam fasa air dan misel. Obat yang berada dalam fasa misel sukar menembus membran → kecepatan absorpsi menurun



AKTIVITAS PERMUKAAN DAN AKTIVITAS BIOLOGIS

Surfaktan memiliki aktivitas yang nyata terhadap permeabilitas membran sel bakteri

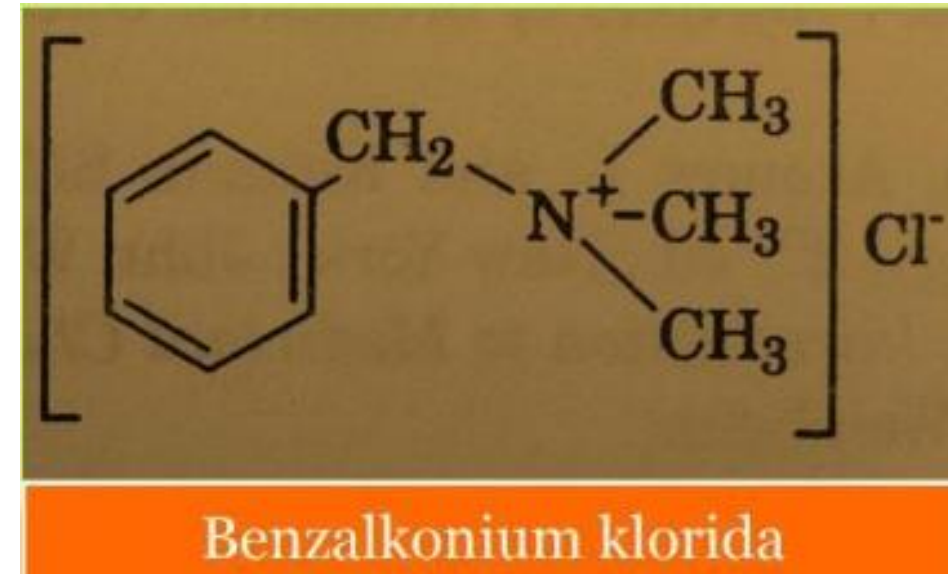
- Surfaktan dengan aktivitas ringan → diabsorpsi 1 lapis pada permukaan membran sel bakteri sehingga menghalangi absorbs bahan-bahan yang dibutuhkan oleh sel.
- Surfaktan dengan aktivitas kuat → dapat mengubah struktur dan fungsi membran, menyebabkan denaturasi protein membran sel bakteri lisis sel
- Karena dapat menyebabkan ketidakteraturan membrane sel, umumnya tidak digunakan secara invivo → biasanya untuk pemakaian lokal atau sterilisasi alat.



AKTIVITAS PERMUKAAN DAN AKTIVITAS BIOLOGIS

Turunan amonium kuarterner, ex: benzalkonium klorida dan dekualinium klorida

- Memiliki kation hidrofil dan gugus nonpolar yang panjang
- Termasuk golongan antibakteri yang bersifat tidak spesifik, aktivitasnya tergantung pada:
 - ✓ Kerapatan muatan atom N asimetrik (kation hidrofil)
 - ✓ Ukuran dan panjang rantai nonpolar : makin panjang rantai makin besar aktivitas sampai titik optimalnya.



Drug-Target Interaction

- Obat akan bekerja pada target kerja pada level molekul
- Molekul target umumnya berupa protein (enzim, reseptor, dan protein transport), atau asam nukleat (DNA, RNA)
- Target kerja biasanya disebut makromolekul, karena molekul berukuran besar tersebut terdiri atas ratusan atom dan jauh lebih besar dibandingkan molekul obat.
- Obat berinteraksi dengan target melalui pengikatan (binding) pada situs pengikatan (binding site)
- Ikatan obat dengan target umumnya terbentuk oleh ikatan ikatan yang lemah dalam intermolekuler bonds.

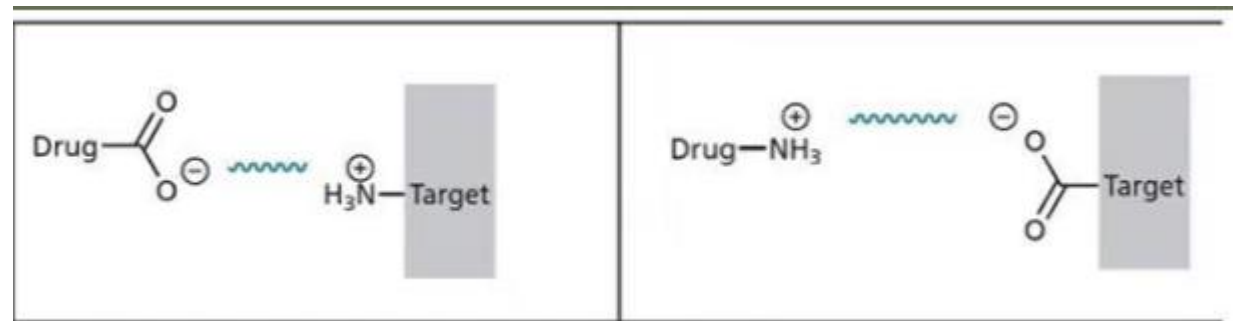
Ikatan Intermolekuler

- Ikatan Kovalen

Ikatan kovalen merupakan ikatan yang paling kuat. Ikatan kovalen jarang terlibat dalam pembentukan ikatan antara obat dengan reseptor, kecuali dengan enzim dan DNA

- Ikatan ionic

Adalah ikatan yang dihasilkan oleh daya tarik menarik antar ion-ion yang muatannya berlawanan.



Ikatan Intermolekuler

- Interaksi dipol-dipol dan ion-dipol

Sifat elektronegatifitas dari atom-atom seperti O, N, S, dan halogen yang lebih besar dibandingkan elektronegatifitas dari atom karbon akan berpengaruh terhadap ikatan obat dengan reseptor. Ikatan C-X (X adalah atom-atom elektronegatif) yang terdapat pada obat maupun yang terdapat pada reseptor akan mengakibatkan distribusi elektron yang tidak simetris.

Hal ini akan menghasilkan suatu dipol elektronik. Suatu dipol yang terbentuk di dalam molekul obat dapat berinteraksi dengan ion (interaksi ion-dipol) atau dipol lain (interaksi dipoldipol) yang bermuatan berlawanan yang terdapat pada reseptor

Ikatan Intermolekuler

- Interaksi dipol-dipol dan ion-dipol

Momen dipol adalah jumlah vector dari momen ikatan dan momen pasangan electron bebas dalam suatu molekul. Momen dipol pada beberapa molekul bersifat permanen seperti keton, akibat adanya perbedaan elektronegativitas

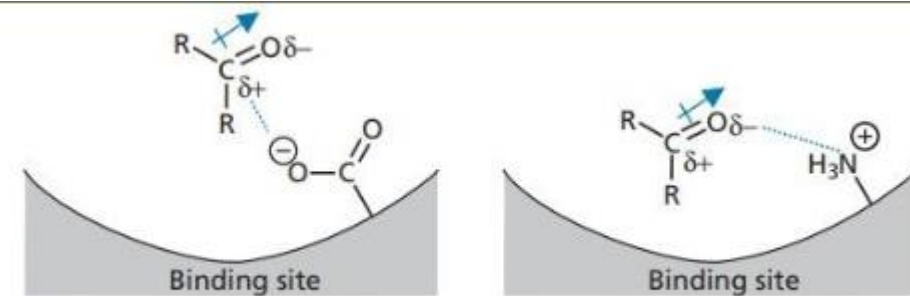
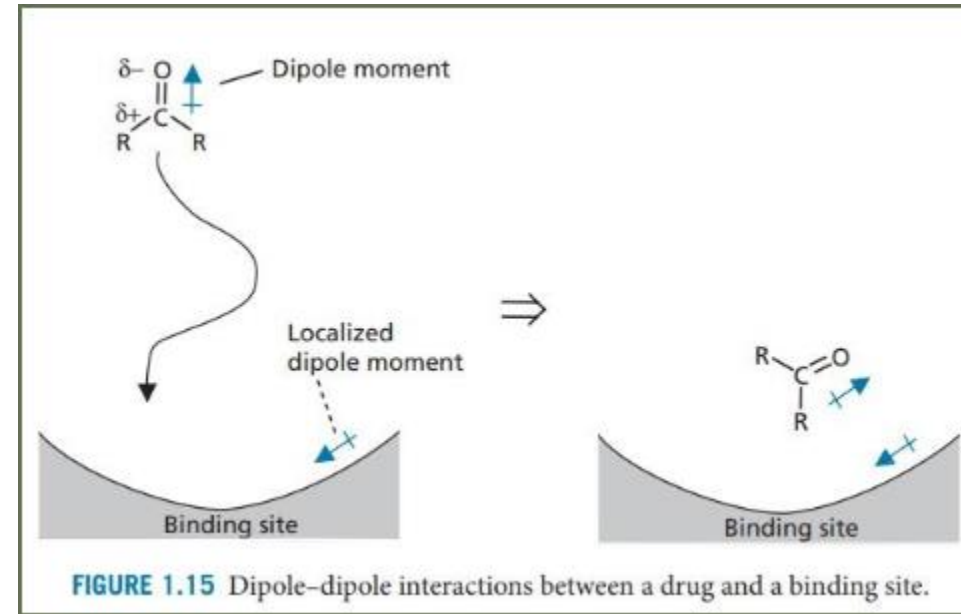


FIGURE 1.16 Ion-dipole interactions between a drug and a binding site.

Ikatan Intermolekuler

- Ikatan Hidrogen

Adalah suatu ikatan antara atom H yang memiliki muatan parsial positif dengan atom lain yang bersifat elektronegatif dan memiliki sepasang electron bebas dengan octet lengkap seperti, O, N, F



FIGURE 1.6 Hydrogen bonding shown by a dashed line between a drug and a binding site (X, Y = oxygen or nitrogen; HBD = hydrogen bond donor, HBA = hydrogen bond acceptor).

Ikatan Intermolekuler

Ikatan Hidrogen

- Ikatan H terbentuk antara H yang miskin electron yang terikat secara kovalen pada atom yang elektronegatif. HBD → Hidrogen bond donor. HBA → Hidrogen bond acceptor
- Beberapa gugus fungsi dapat berperan sebagai HBD atau HBA = --OH, NH, gugus tersebut disebut hydrogen flip-flop
- Ikatan hydrogen dapat dipandang sebagai interaksi elektrostatik lemah antara heteroatom yang sedikit negative dan atom H yang sedikit positif
- Kekuatan ikatan H sangat bervariasi antara 16-60 kJ/mol
- Jarak ikatan H antara 1,5 - 2,2 Å
- Kekuatan ikatan H tergantung kekuatan HBD dan HBA

Ikatan Intermolekuler

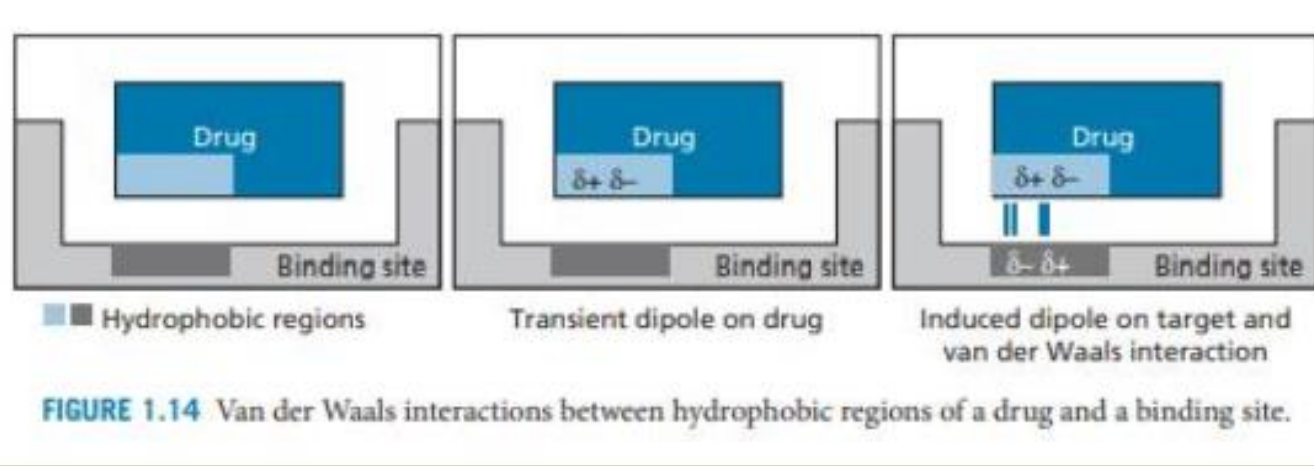
- Ikatan Interaksi Van der Waals

- ✓ Atom-atom pada molekul nonpolar secara temporal mempunyai distribusi kerapatan elektron nonsimetris yang merupakan akibat dari pembentukan dipol sementara. Ketika atom dari molekul lain (seperti molekul obat atau reseptor) saling mendekat, dipol sementara dari suatu molekul menginduksi dipol yang berlawanan dari molekul yang mendekat
- ✓ Interaksi van der Waals adalah interaksi yang sangat lemah

Ikatan Intermolekuler

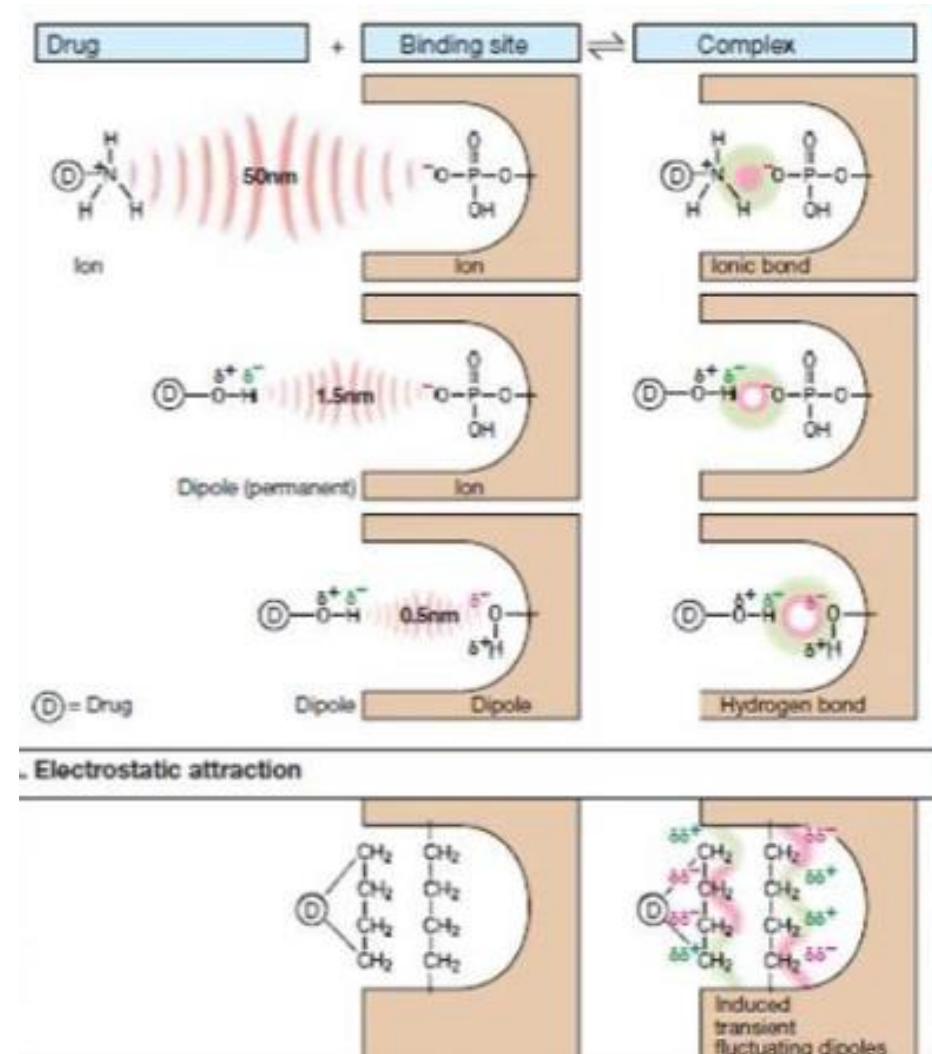
- Interaksi Van der Waals

- ✓ Interaksi ini melibatkan daerah-daerah hidrofobik antar 2 molekul.
- ✓ Interaksi ini disebut juga gaya London
- ✓ Meski kekuatan interaksinya sangat lemah, namun kontribusi total dari seluruh interaksi cukup penting dalam interaksi obat-target



Ikatan Intermolekuler

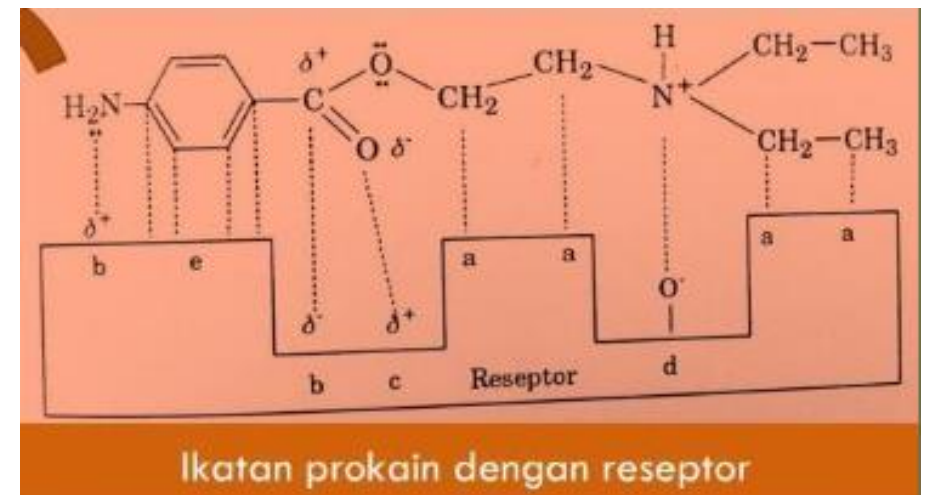
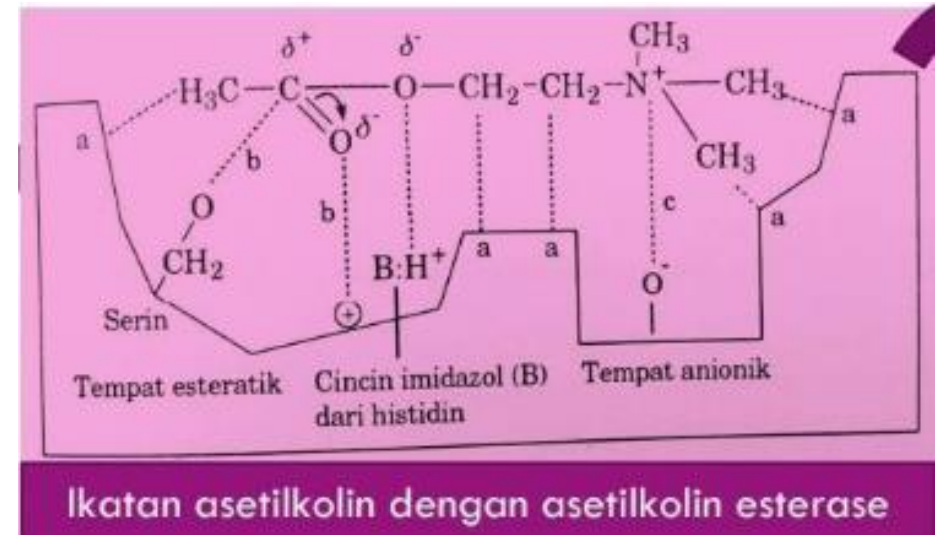
- Pada umumnya ikatan obat-reseptor bersifat reversibel sehingga obat akan segera meninggalkan reseptor jika kadar obat dalam cairan luar sel menurun
- Pada interaksi obat reseptor, senyawa dapat menggabungkan beberapa ikatan yang lemah → secara total menghasilkan ikatan yang kuat dan stabil (untuk obat antikanker dan AB)



Ikatan Intermolekuler

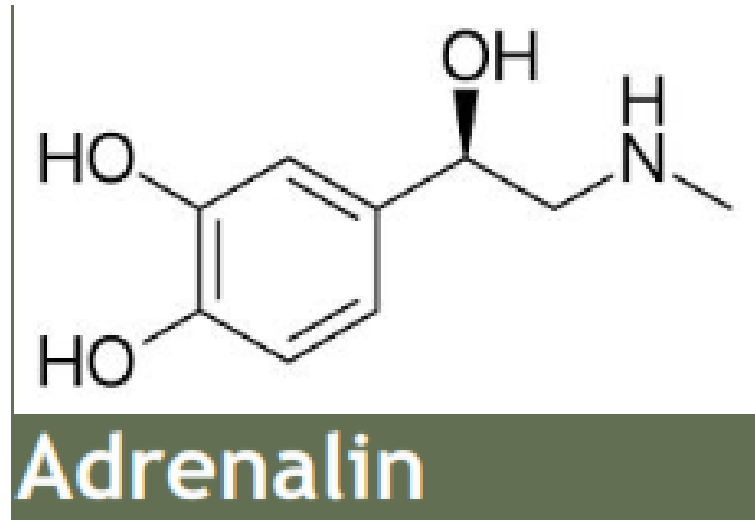
- Senyawa dengan derajat spesifitas tinggi dapat memadukan beberapa ikatan lemah, seperti ikatan ikayan hydrogen, ion, ion dipol, dipol dipol dan ikatan vanderwals, pada interaksinya dengan reseptor sehingga secara total akan menghasilkan ikatan yang kuat dan stabil
Contoh:

- ✓ Ikatan asetilkolin dengan enzim asetilkolin esterase
- ✓ Ikatan prokain dengan reseptor



Ikatan Intermolekuler

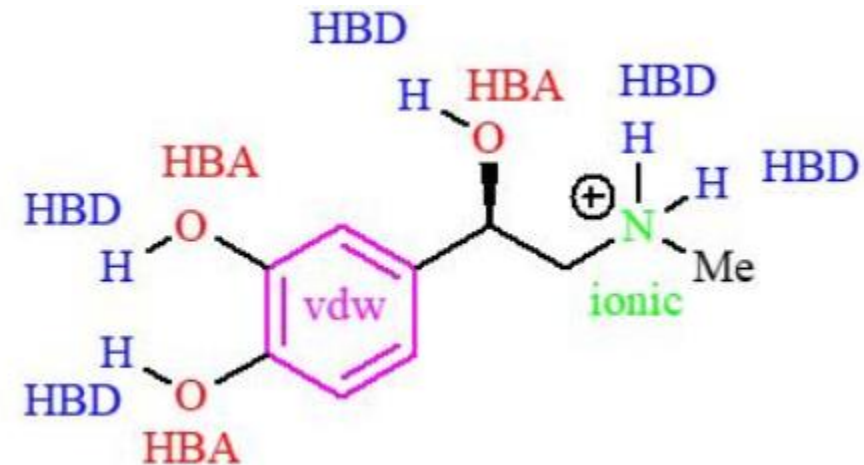
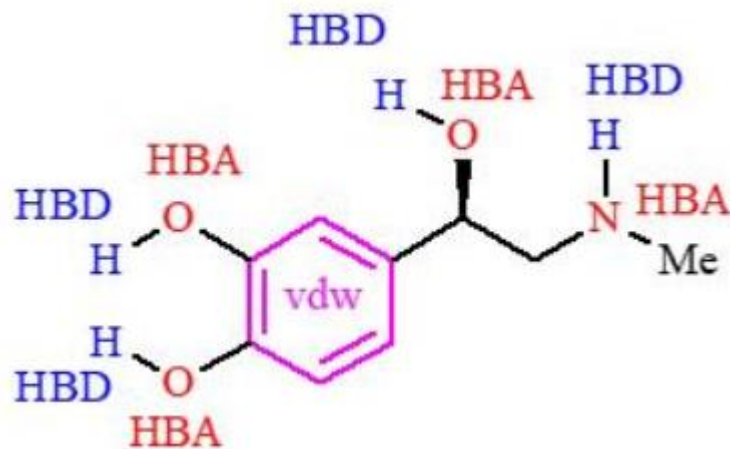
Perhatikan struktur adrenalin berikut ini!



- Jenis ikatan antarmolekuler apa yang mungkin terjadi pada molekul tersebut dan dimana letaknya?

Ikatan Intermolekuler

- Adrenalin juga bisa ada dalam bentuk terionisasi, menghasilkan interaksi potensial yang ditunjukkan
- Sisa kerangka karbon pada setiap molekul berpotensi untuk berinteraksi dengan molekul hidrofobik lainnya melalui interaksi van der Waals.



*Thank
You*



3. Hubungan Struktur Kimia dan ADME

Kimia Medisinal

Prodi Sarjana Farmasi
Semester Gasal
2025/2026



PENDAHULUAN

Obat masuk kedalam tubuh, Obat akan mengalami absorpsi

Kemungkinan obat mengalami perubahan fisika → bentuk sediaan atau formulasi obat
modifikasi kimia → struktur molekul obat.



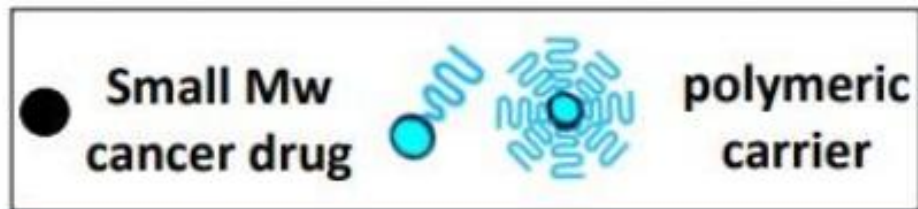
mempengaruhi respon biologis

Setelah diabsorbsi, obat masuk ke cairan tubuh dan didistribusikan ke organ dan jaringan.

Sebelum mencapai reseptor, obat melalui bermacam-macam sawar membrane, pengikatan protein plasma, penyimpanan dan metabolisme.

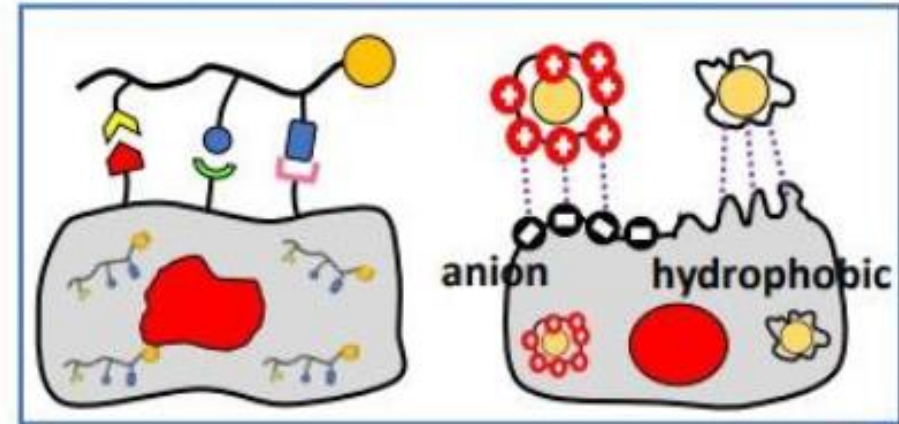
Strategy for Cancer targeted DDS

- Hydrophilic in blood vessel $\rightarrow t_{1/2} \uparrow \uparrow$
- Karakter yang disukai sel di jaringan

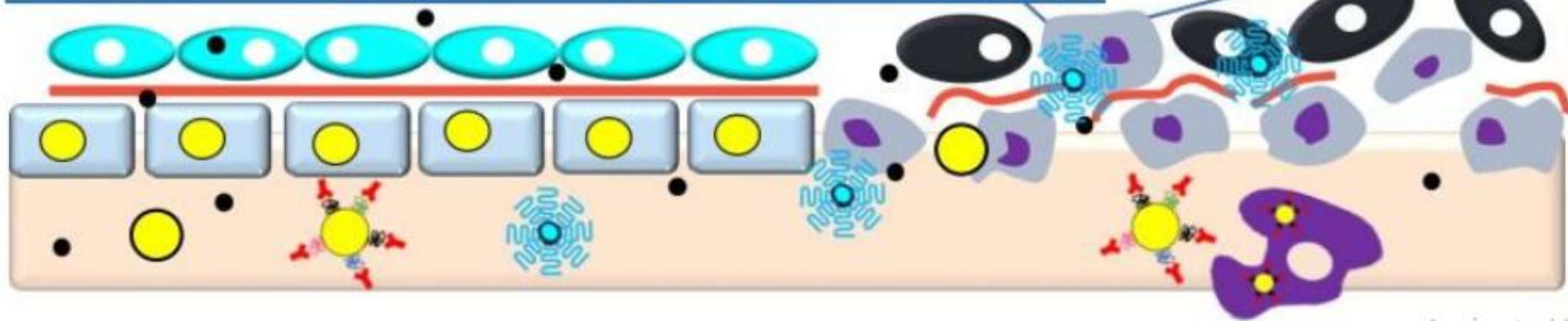


(Active targeting)

(Semi-active targeting)



Enhanced Permeability and Retention (EPR) Effect (*Passive targeting*)



Polymeric NPs can be optimized by the coupling of targeting/responsive ligands, thereby **increasing the selectivity for cancer cells while improving the intracellular drug delivery**, reducing off-target effects, side effects, and drug toxicity.

 <https://www.mdpi.com> › ...



Polymer-Based Drug Delivery Systems for Cancer Therapeutics - MDPI

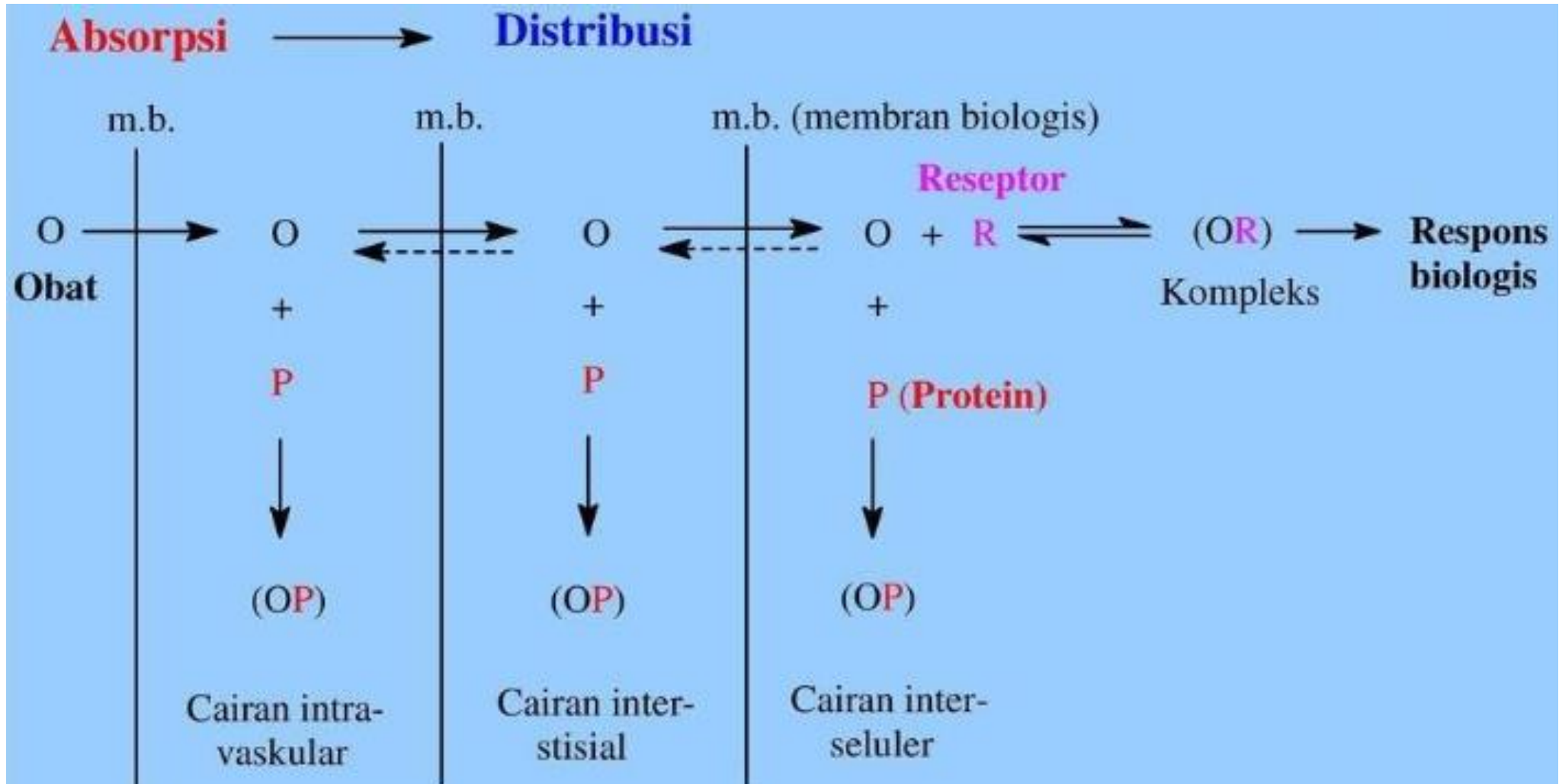


About featured snippets



Feedback

PROSES ABSORPSI - DISTRIBUSI

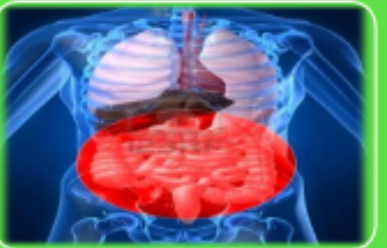


FASA PENENTU AKTIVITAS BIOLOGIS



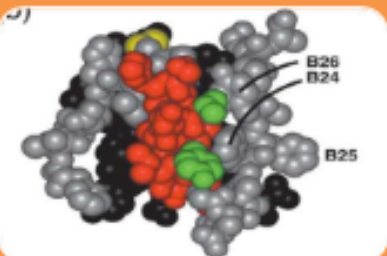
FASA FARMASETIK, meliputi:

- Proses pabrikasi, pengaturan dosis, formulasi, bentuk sediaan dan terlarutnya obat aktif
- Berperan dalam: ketersediaan obat untuk dapat diabsorpsi



FASA FARMAKOKINETIK, meliputi:

- Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi (ADME)
- Berperan dalam: ketersediaan obat untuk dapat mencapai jaringan sasaran (target)/reseptor → timbul respon biologis



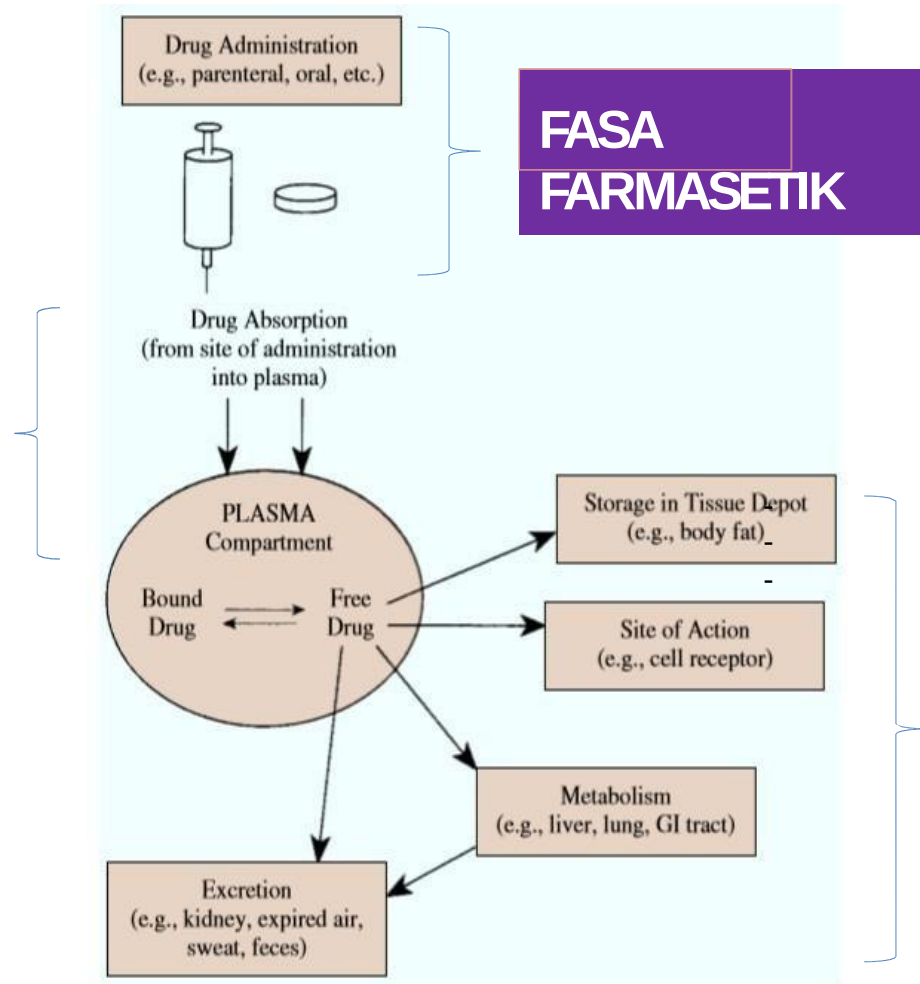
FASA FARMAKODINAMIK

- Adalah fasa terjadinya interaksi obat-reseptor dalam jaringan target
- Berperan dalam: timbulnya respon biologis obat



FASA PENENTU AKTIVITAS BIOLOGIS

FASA FARMAKOKINETIK



FASA FARMASETIK

Metabolisme

- Bioaktivasi
- Bioinaktivasi
- Biotoksifikasi

FASA FARMAKODINAMIK

HUBUNGAN STRUKTUR - ABSORPSI

Proses absorpsi merupakan dasar penting dalam menentukan aktivitas farmakologi obat. Kegagalan atau kehilangan obat selama proses absorpsi akan mempengaruhi efek obat dan menyebabkan kegagalan pengobatan

Pemberian obat → melibatkan proses absorpsi yang berbeda

Pemberian secara parenteral → tidak mengalami proses absorpsi

HUBUNGAN STRUKTUR - ABSORBSI

1. ABSORBSI MELALUI SALURAN CERNA



HUBUNGAN STRUKTUR - ABSORBSI

1. BENTUK SEDIAAN

Berpengaruh terhadap **kecepatan absorpsi** obat → secara tidak langsung dapat **mempengaruhi intensitas respon biologis**

Pil, tablet, kapsul, suspensi, emulsi, serbuk dan larutan → proses absorpsi obat memerlukan waktu yang berbeda-beda dan ketersediaan hayati kemungkinan juga berbeda

Makin kecil ukuran partikel → luas permukaan yang bersinggungan dengan pelarut >>
→ **kecepatan melarut semakin besar**

Bahan tambahan: pengisi, pelicin, penghancur, pembasah dan emulgator dapat mempengaruhi waktu hancur dan melarut obat → **berpengaruh pada kecepatan absorpsi**

HUBUNGAN STRUKTUR - ABSORPSI

2. SIFAT KIMIA FISIKA OBAT

- *Yang berpengaruh terhadap absorpsi a.l.:*
 - Bentuk asam atau Basa
 - Ester atau garam
 - kompleks atau hidrat
 - kristal atau polimorf
 - kelarutan dalam lemak atau air
 - derajat ionisasi
- *Contoh:*
 - penisilin V (bentuk garam K) lebih mudah larut daripada penisilin G (bentuk basa)
 - Novobiosin bentuk amorf lebih cepat larut daripada bentuk kristalnya

HUBUNGAN STRUKTUR - ABSORBSI

3. FAKTOR BIOLOGIS

Yang berpengaruh terhadap absorpsi a.l.:

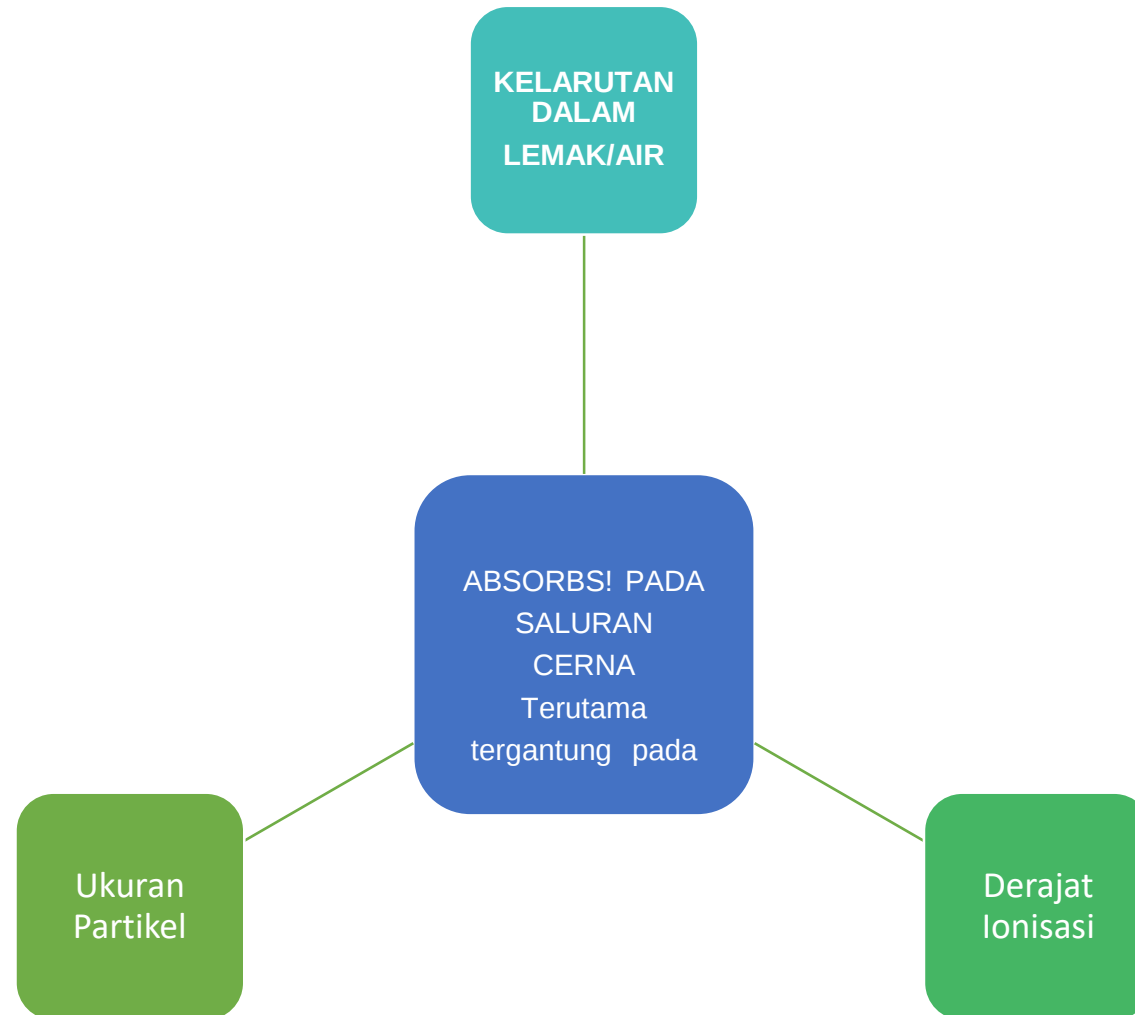
- Variasi keasaman (pH) saluran cerna
- Sekresi cairan lambung
- Gerakan saluran cerna
- Luas permukaan saluran cerna
- Waktu pengosongan lambung dan waktu transit dalam usus
- Jumlah pembuluh darah pada tempat absorpsi

HUBUNGAN STRUKTUR - ABSORBSI

4. LAIN-LAIN

Yang berpengaruh terhadap absorpsi a.l.:

- Umur
- Diet (makanan)
- Interaksi obat dengan senyawa lain
- Penyakit tertentu



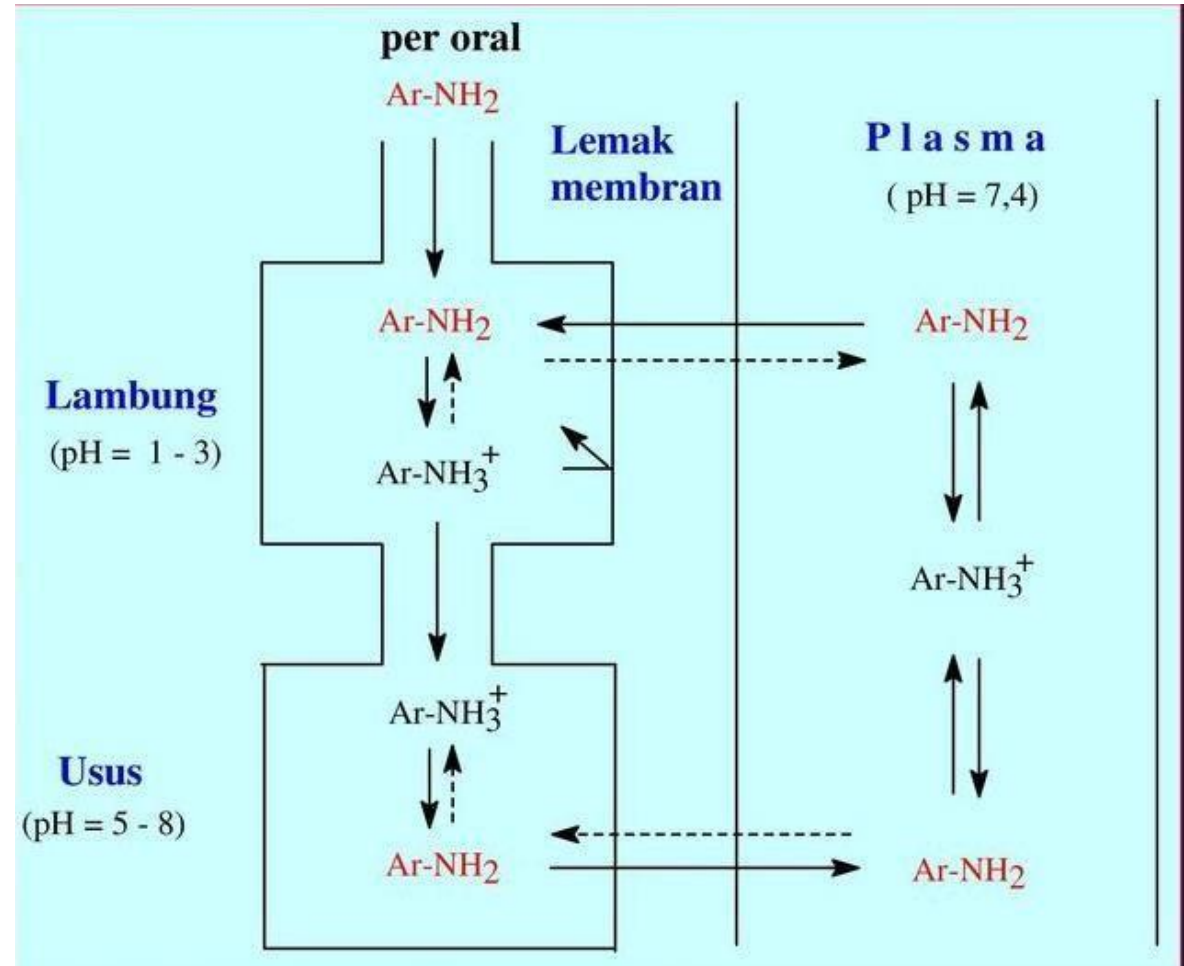
HUBUNGAN STRUKTUR - ABSORPSI

Derajat ionisasi

- Obat **BASA LEMAH**
 - Seperti: amin aromatik [Ar-NH₂], aminopirin, asetanilid, kafein dan kuinin → bila diberikan secara oral, **di dalam lambung yang asam** (pH 1-3,5) → **sebagian besar** akan **menjadi bentuk ionnya** [Ar-NH₃⁺] → **kelarutan pada lemak sangat kecil** → sukar menembus membran lambung
 - Bentuk ion [Ar-NH₃⁺] masuk ke **usus halus yang agak basa** (pH 5-8) → berubah menjadi bentuk tak terion kembali [Ar-NH₂] → **kelarutan dalam lemak besar**.
- Obat **ASAM LEMAH**
 - Seperti: asam salisilat, asetosal, fenobarbital, dan asam benzoat → **pada lambung** yang bersifat asam akan terdapat **dalam bentuk tidak terionisasi** → mudah larut dalam lemak → mudah menembus membran lambung

HUBUNGAN STRUKTUR - ABSORBSI

Saluran cerna bersifat permeabel selektif terhadap bentuk tidak terdisosiasi obat yang bersifat mudah larut dalam lemak



HUBUNGAN STRUKTUR - ABSORPSI

Derajat ionisasi... con't

- *Senyawa yang TERIONISASI SEMPURNA*
 - Umumnya bersifat **asam atau basa kuat**, mempunyai **kelarutan pada lemak yang sangat rendah** → **sukar menembus saluran cerna**
 - Contoh: asam sulfonat, turunan amonium kuarterner
- *Senyawa yang SANGAT SUKAR LARUT DALAM AIR*
 - **Tidak diabsorpsi oleh saluran cerna**
 - Contoh: BaSO_4 , MgO dan $\text{Al}(\text{OH})_3$

HUBUNGAN STRUKTUR - ABSORBSI

Studi tentang masalah yang berhubungan dengan absorpsi turunan amonium kuartener pada saluran cerna

- Contoh :

Pemberian secara oral anthelmintic pyvinium pamoat (Povan) dan ditiazanin iodide, ternyata obat tidak diabsorpsi oleh saluran cerna dan bersifat toksik terhadap cacing usus. Bila diserap, senyawa menimbulkan toksisitas sistemik yang tidak diharapkan

HUBUNGAN STRUKTUR - ABSORBSI

2. ABSORBSI MELALUI MATA

- Bila obat diberikan secara lokal pada mata, obat **diabsorbsi melalui konjungtiva dan kornea**
- **Kecepatan penetrasi** dipengaruhi oleh: **derajat ionisasi** dan **koefisien partisi**
- Bentuk yang **tidak terion** akan lebih cepat **diabsorbsi** oleh membran mata

HUBUNGAN STRUKTUR - ABSORBSI

3. ABSORBSI MELALUI PARU

Anestesi **sistemik** yang diberikan secara **inhalasi** akan diabsorbsi melalui epitel paru dan membran mukosa saluran nafas, karena **luas permukaan** yang besar → absorbs melalui pembuluh darah paru berjalan dengan cepat

Absorpsi obat melalui paru tergantung pada :

- Kadar obat dalam alveoli
- **Koefisien partisi gas/darah**
- Kecepatan aliran darah paru
- Ukuran partikel obat, hanya obat dengan **ukuran < 10 μ m** yang dapat masuk peredaran aliran paru

HUBUNGAN STRUKTUR - ABSORBSI

4. ABSORBSI MELALUI KULIT

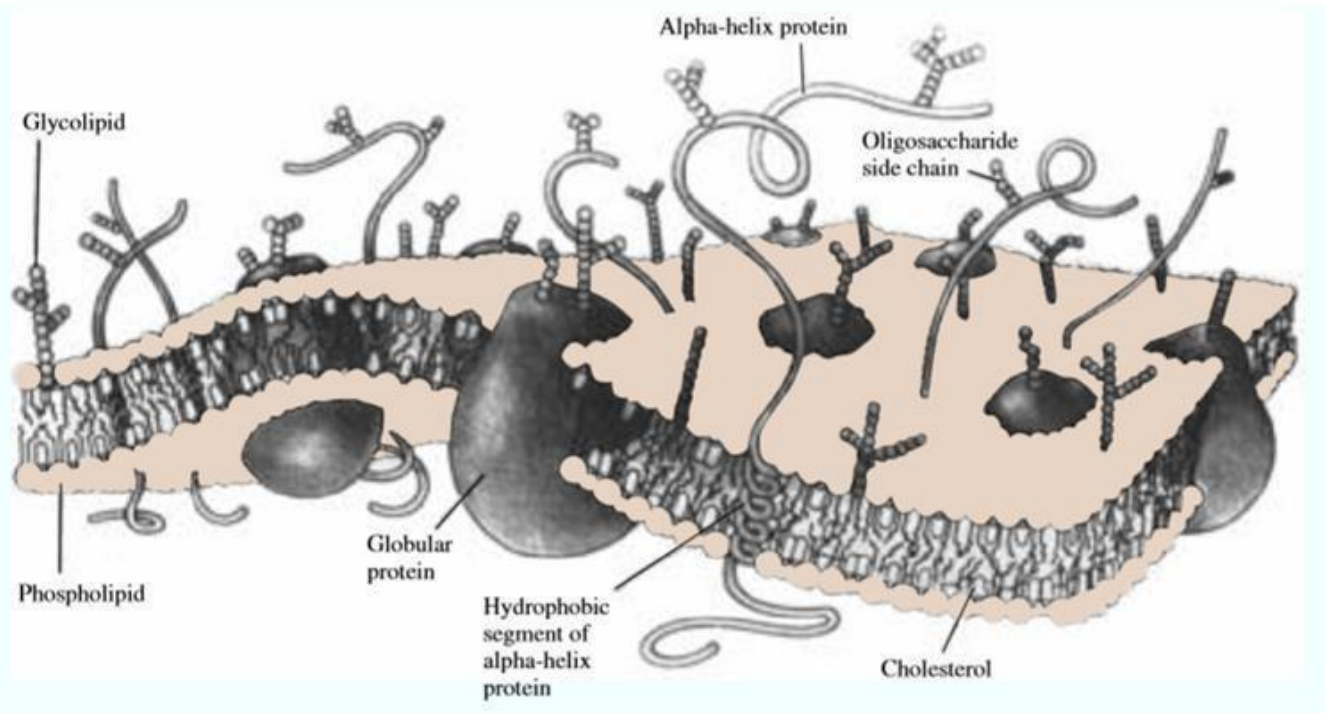
- Absorpsi obat melalui kulit sangat tergantung pada **kelarutan obat dalam lemak** karena epidermis berperan sebagai membran lemak biologis

HUBUNGAN STRUKTUR - DISTRIBUSI

1. Sifat fisika kimia obat, terutama kelarutan dalam lemak
2. Sifat membran biologis
3. Kecepatan distribusi aliran darah pada jaringan dan organ tubuh
4. Ikatan obat dengan sisi kehilangan
5. Adanya pengangkutan aktif dari bbrp obat
6. Masa atau volume jaringan

HUBUNGAN STRUKTUR - DISTRIBUSI

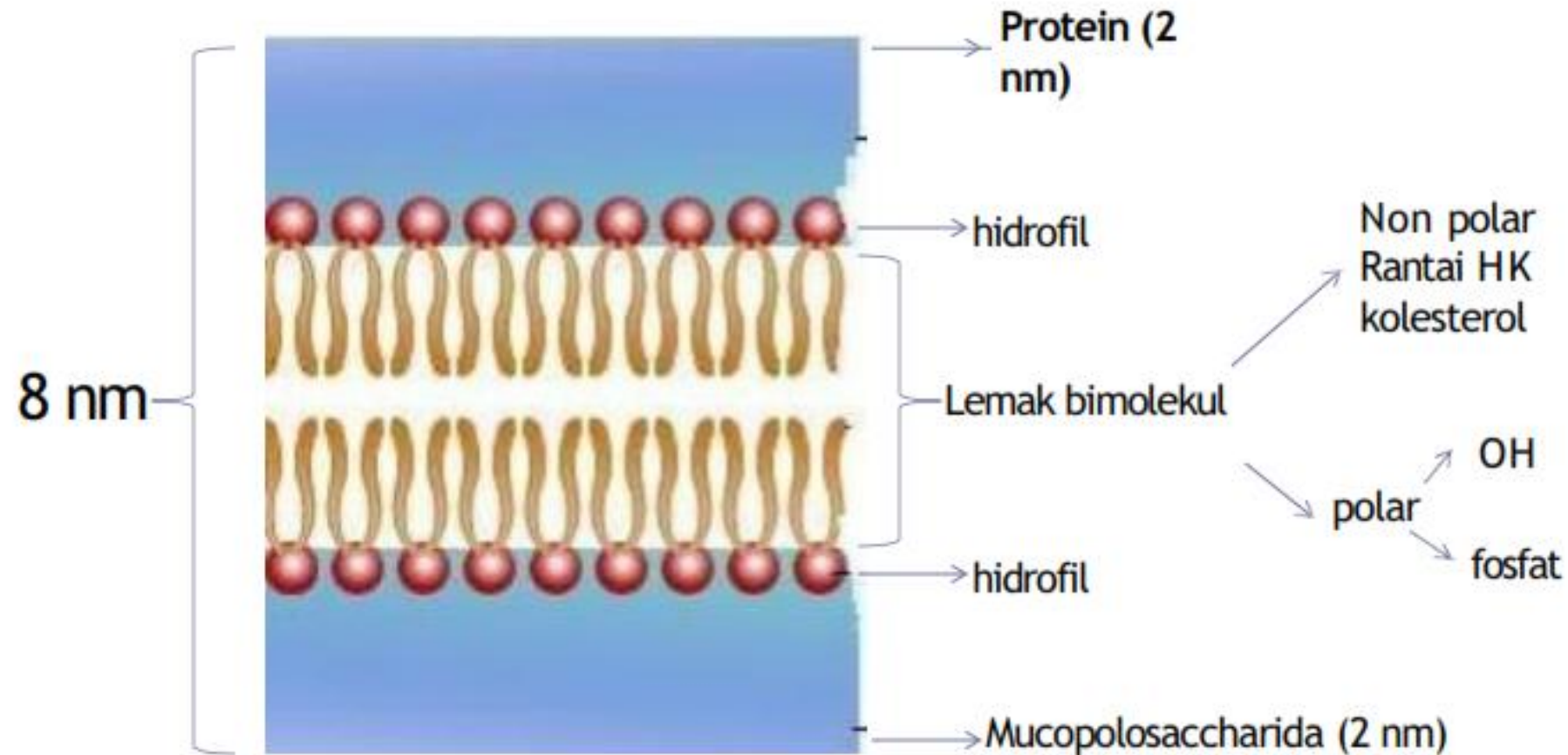
Struktur membran biologis



- Fungsi utama:
 - Sebagai penghalang dengan sifat semipermeabel
 - Sebagai tempat reaksi biotransformasi energi

- Contoh membran biologis:
 - Sel epitel saluran cerna, sel epitel paru, sel endotel pembuluh darah kapiler, sawar darah otak, sawar darah cairan serebrospinal, plasenta, membrane glomerulus, membrane tubulus renalis, sel epidermis kulit

HUBUNGAN STRUKTUR - DISTRIBUSI



HUBUNGAN STRUKTUR - DISTRIBUSI

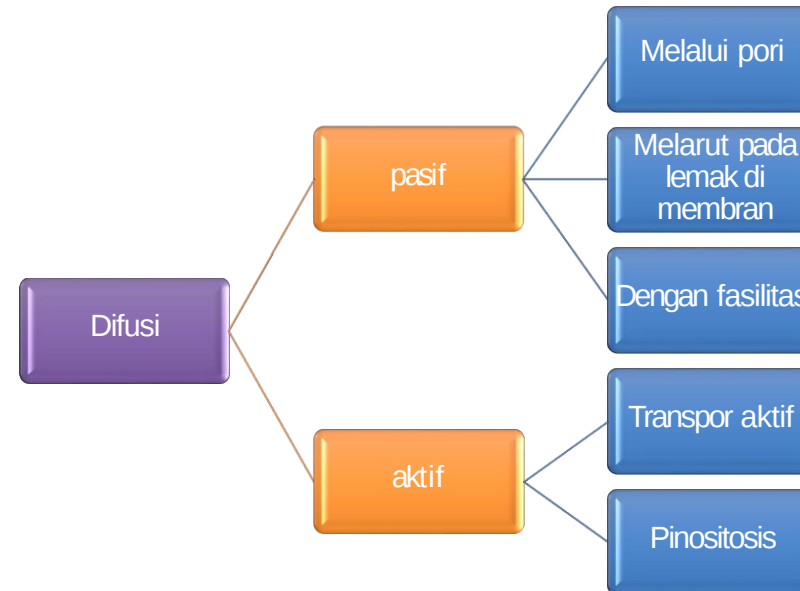
Komponen membran sel terdiri atas:

- Lapisan lemak biomolekul
 - Berdasarkan kepolarannya, lapisan ini terdiri atas bagian **non polar** (hidrokarbon) **dan** bagian **polar** (gugus hidroksil kolesterol dan gugus gliserilfosfat fosfolipid)
- Protein
 - Protein bersifat **ampifil** karena mengandung gugus hidrofil dan hidrofob
- Mukopolisakarida
 - Jumlahnya kecil dan strukturnya tidak dalam keadaan bebas tetapi dalam bentuk kombinasi dengan lemak. Berperan dalam pengenalan sel dan interaksi antigen-antibodi

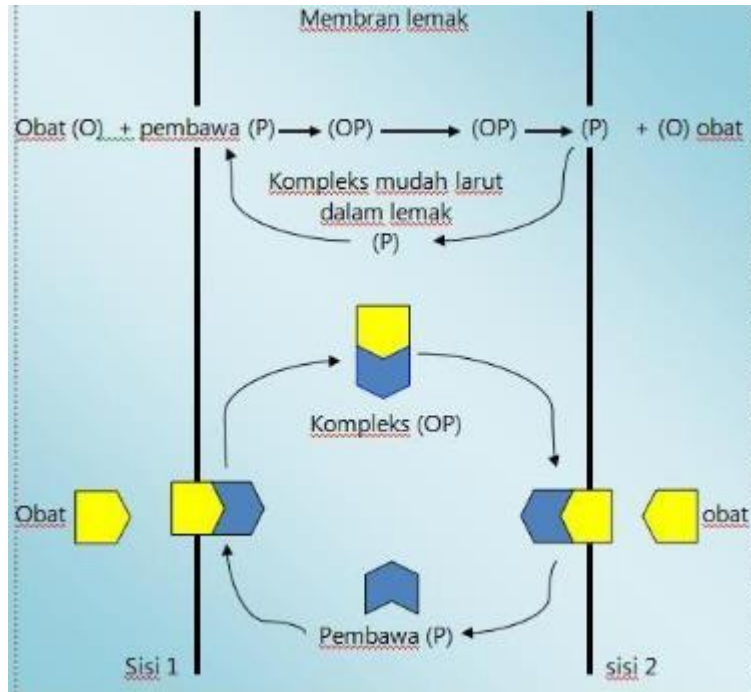
HUBUNGAN STRUKTUR - DISTRIBUSI

HUBUNGAN STRUKTUR, SIFAT FISIKA KIMIA DENGAN PROSES DISTRIBUSI

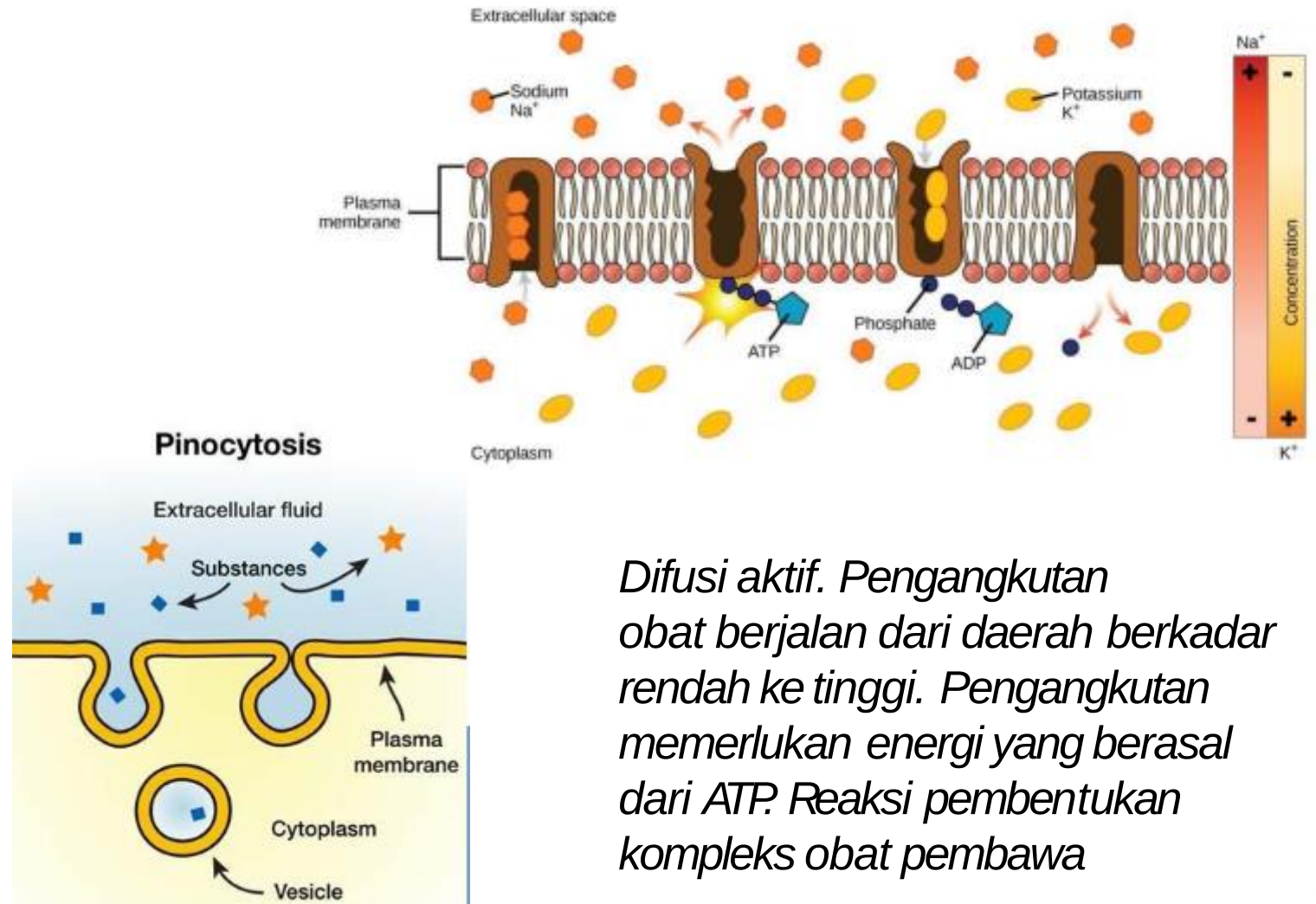
Umumnya **distribusi obat** terjadi dengan cara menembus membran biologis **melalui proses difusi**. Mekanisme difusi dipengaruhi oleh: struktur kimia, sifat fisika kimia obat, dan membran biologis



HUBUNGAN STRUKTUR - DISTRIBUSI



Proses penetrasi molekul obat yang bersifat hidrofил ke membrane biologis dengan bantuan pembawa



Difusi aktif. Pengangkutan obat berjalan dari daerah berkadar rendah ke tinggi. Pengangkutan memerlukan energi yang berasal dari ATP. Reaksi pembentukan kompleks obat pembawa

*Thank
You*



4. Hubungan Struktur Kimia dan ADME (2)

Kimia Medisinal

Prodi Sarjana Farmasi
Semester Gasal
2025/2026



PENDAHULUAN

- Proses **metabolisme** dapat mempengaruhi:
 - Aktivitas biologis obat
 - Masa kerja obat
 - Toksisitas obat

METABOLISME

Pentingnya studi metabolisme obat

- Menilai **efikasi/kemanjuran** dan **keamanan** obat
- Merancang pengaturan **dosis**
- Menaksir kemungkinan terjadi **resiko atau bahaya toksisitas**
- Mengevaluasi **toksisitas**
- Dasar penjelasan terjadinya **proses toksik**, seperti karsinogenik, teratogenik, dan nekrosis jaringan

METABOLISME

2 jalur obat menimbulkan efek biologis

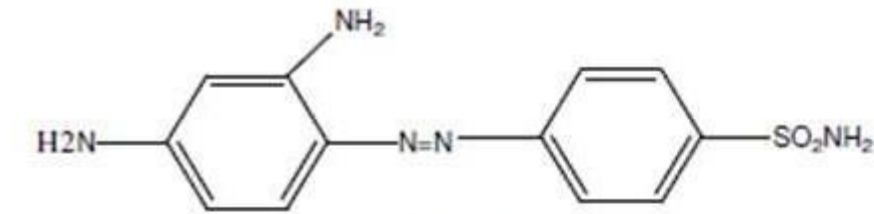
- **Obat aktif** masuk ke peredaran darah, berinteraksi dengan reseptor → respon biologis
- **Prodrug** masuk ke peredaran darah, mengalami metabolisme menjadi obat aktif, berinteraksi dengan reseptor → respon biologis

METABOLISME

Tujuan metabolisme

- Mengubah obat menjadi **metabolit tidak aktif** dan **tidak toksik** (bioinaktivasi atau detoksifikasi), **mudah larut dalam air**, dan dapat diekskresikan dari tubuh.
- Hasil metabolit beberapa obat bersifat **lebih toksik** dibanding senyawa induk (biotoksifikasi).
- Hasil metabolit beberapa obat memberikan **efek farmakologis berbeda** dari senyawa induk.

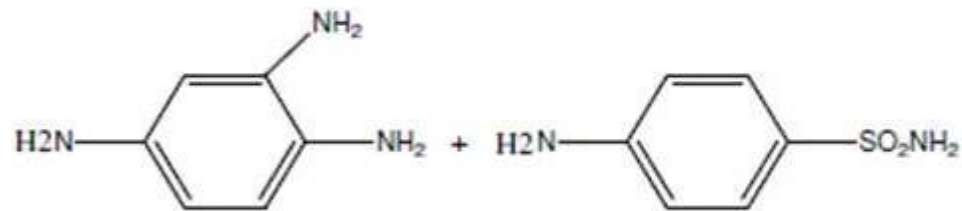
METABOLISME



in vitro : tidak aktif
in vivo : aktif

Protonsil rubrum

reduksi : **bioaktivasi**

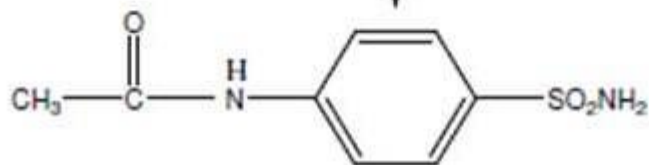


1,2,4-Triaminobenzen

Sulfanilamid

in vitro : aktif
in vivo : aktif

asetilasi : **bioaktivasi**



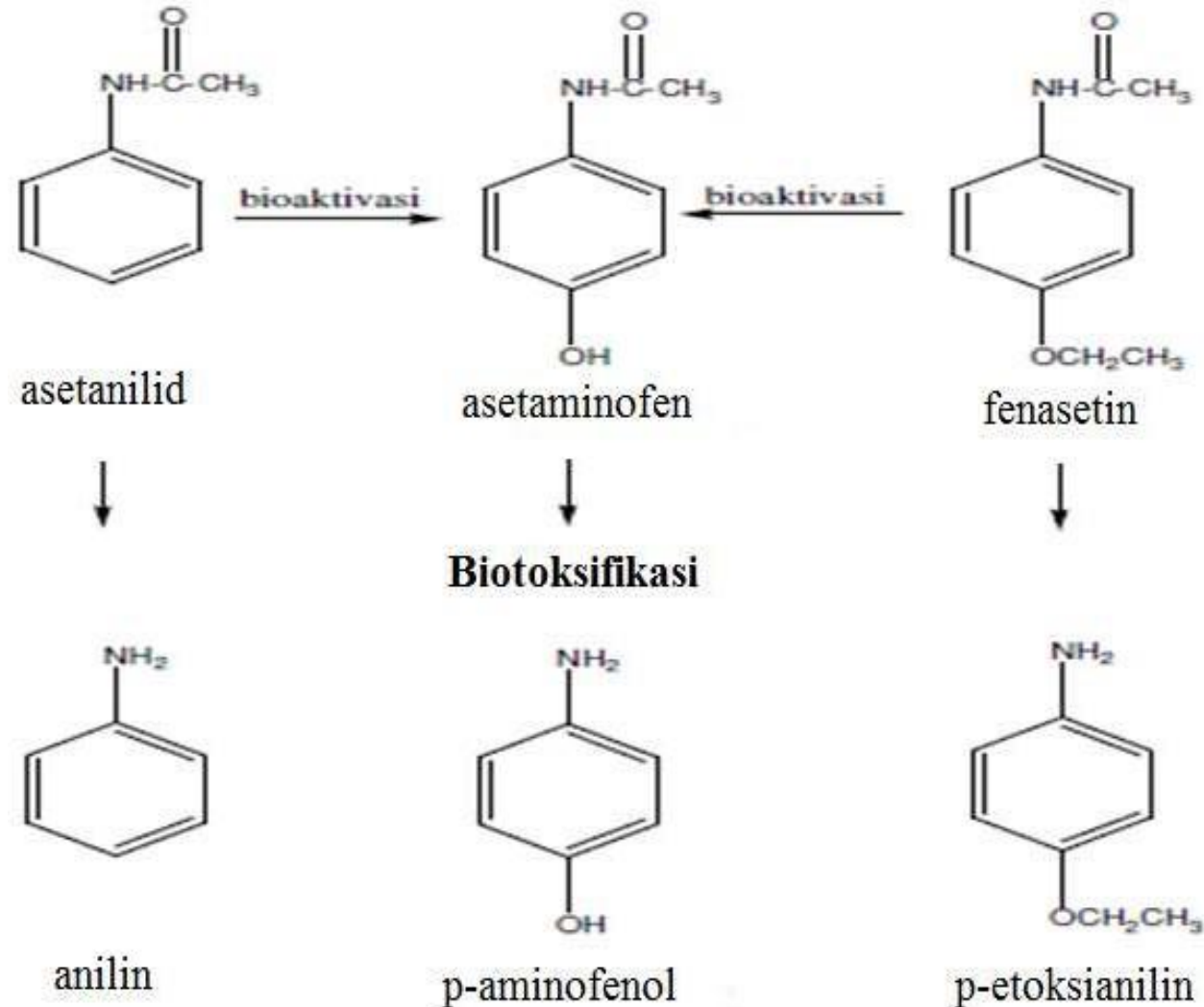
Asetilsulfanilamid

in vitro : tidak aktif
in vivo : tidak aktif

Vitro: uji di luar jaringan hidup
Vivo: uji di dalam jaringan hidup

METABOLISME

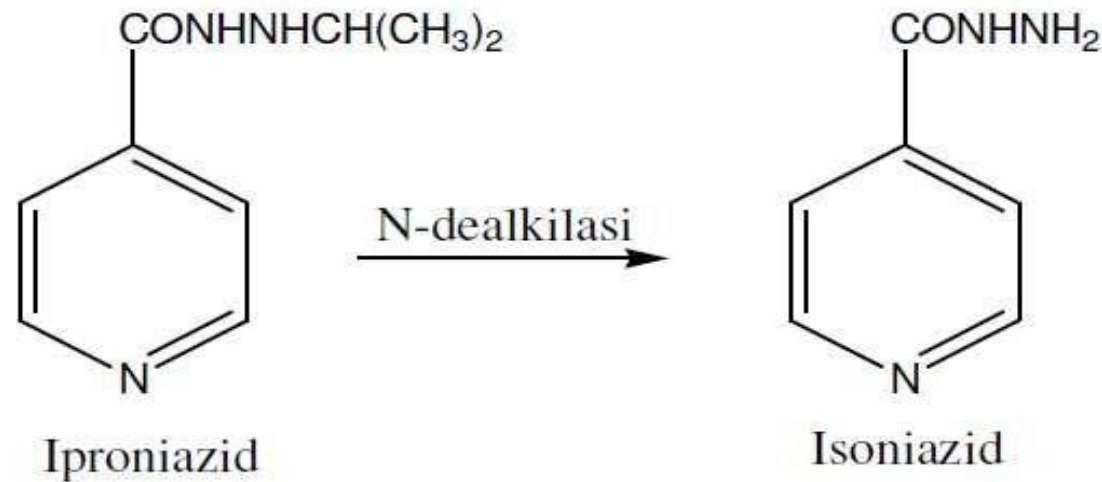
Bioaktivasi dan
biotoksifikasi



METABOLISME

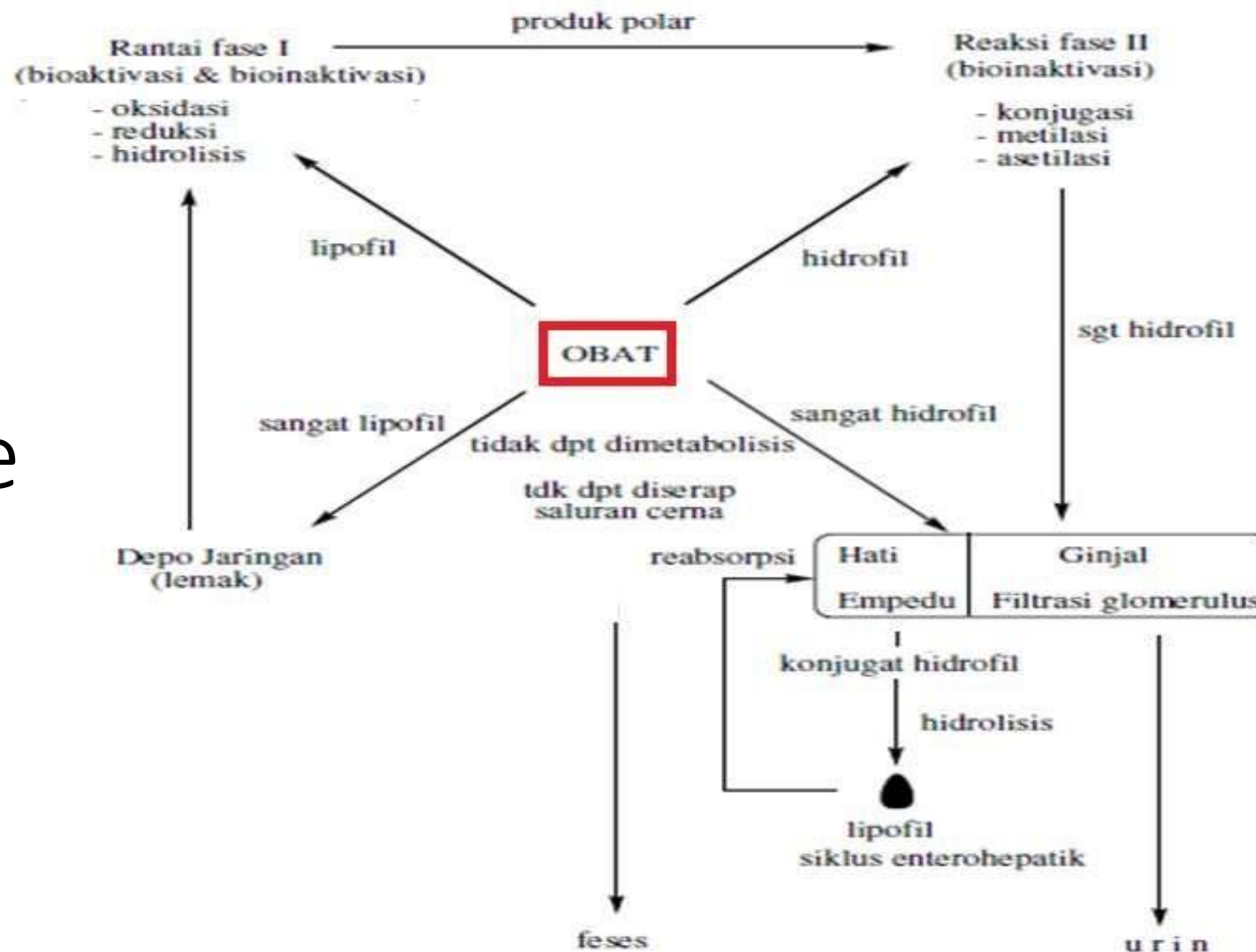
Hasil metabolit efek farmakologis **berbeda** dari senyawa induk

- **Iproniazid** → obat perangsang sistem saraf pusat (SSP), dimetabolisme dalam tubuh menjadi **isoniazid** → antituberkulosis



METABOLISME

Skema metabolisme obat



METABOLISME

Faktor yang mempengaruhi metabolisme obat

Faktor genetik/keturunan

Perbedaan spesies/galur

Perbedaan jenis kelamin

Perbedaan umur

Penghambatan enzim pemetabolisme

Induksi enzim pemetabolisme

Faktor lain: diet makanan, hormon, kehamilan, dll

METABOLISME

Klasifikasi metabolisme

Reaksi Fase I (Reaksi fungsionalisasi)

- a) Reaksi oksidasi
- b) Reaksi reduksi
- c) Reaksi hidrolisis

Reaksi Fase II (Reaksi konjugasi)

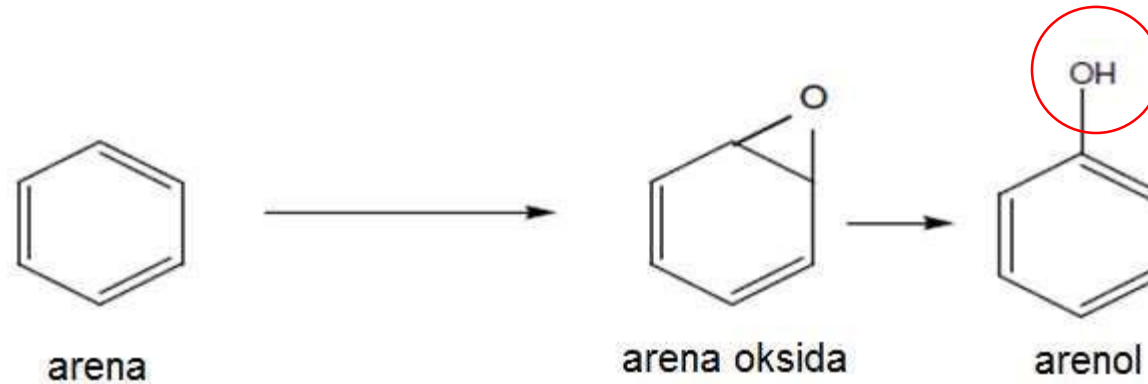
- a) Reaksi konjugasi
 - Konjugasi asam glukuronat
 - Konjugasi sulfat
 - Konjugasi dengan glisin dan glutamin
 - Konjugasi dengan glutathione atau asam merkapturat
- b) Reaksi asetilasi
- c) Reaksi metilasi

METABOLISME

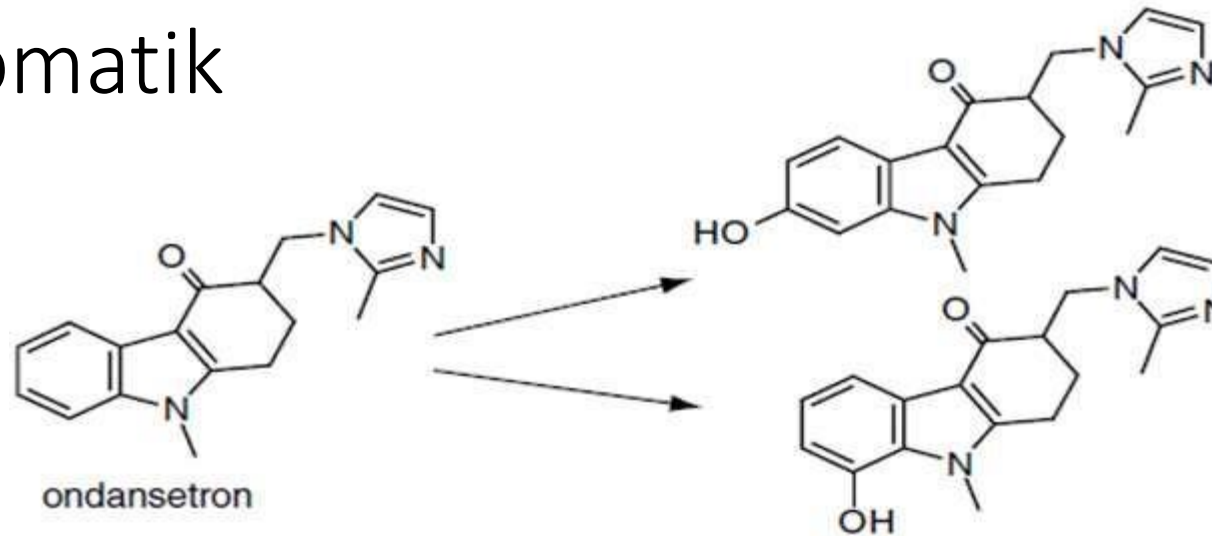
- Banyak obat mengalami reaksi oksidasi dengan bantuan **sitokrom P-450**
- Reaksi oksidasi meliputi:
 - Hidroksilasi aromatik
 - Hidroksilasi alifatik
 - Epoksidasi
 - Dealkilasi
 - Pembentukan oksida
 - Desulfurasi
 - Deaminasi
 - Oksidasi alkohol

Sitokrom P-450/ CYP merupakan keluarga besar enzim berjenis hemoprotein yang berfungsi sebagai katalis oksidator pada lintasan metabolisme steroid, asam lemak, xenobiotik, termasuk obat, racun dan karsinogen

METABOLISME

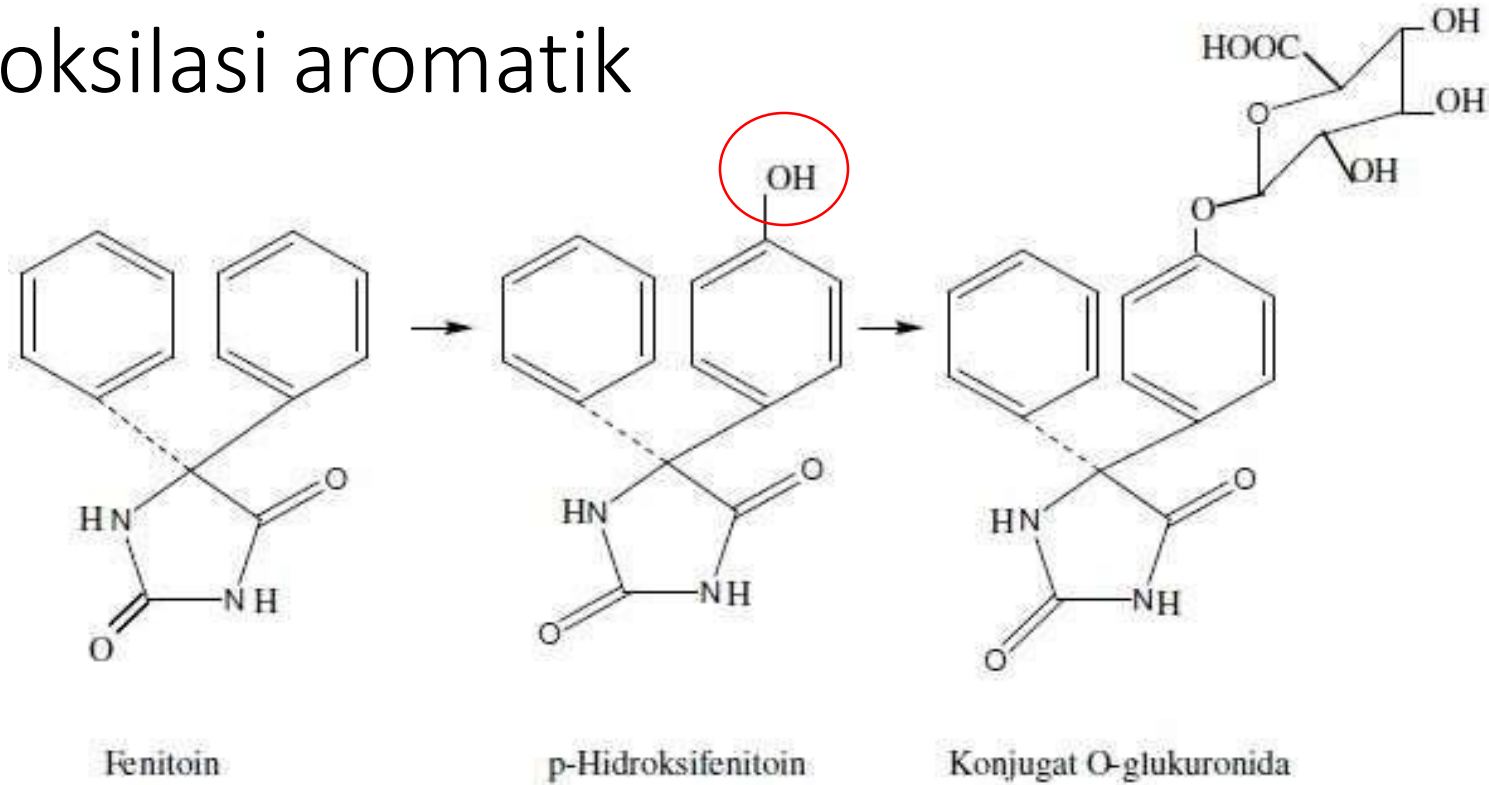


Hidroksilasi aromatik



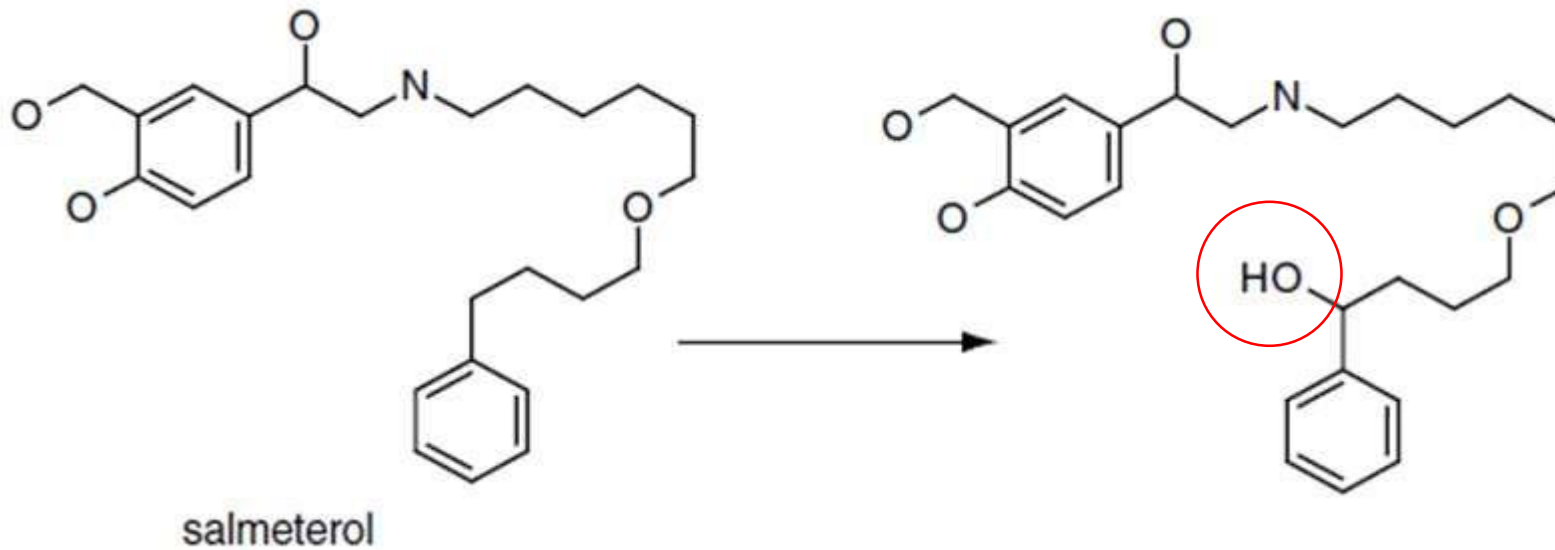
METABOLISME

Hidroksilasi aromatik



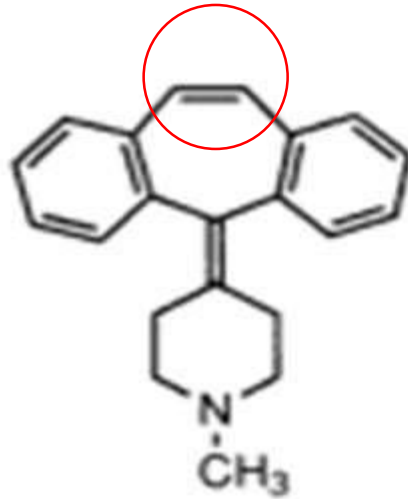
METABOLISME

Hidroksilasi alifatik

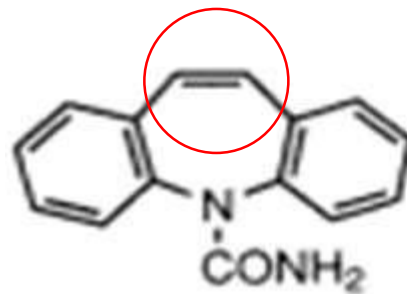
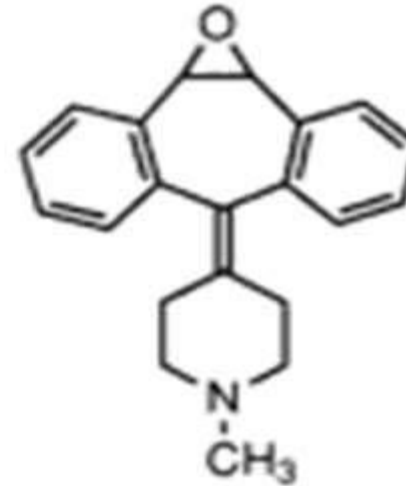


METABOLISME

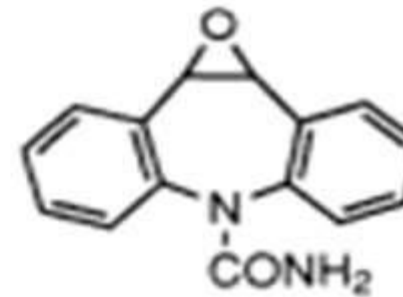
Epoksidasi



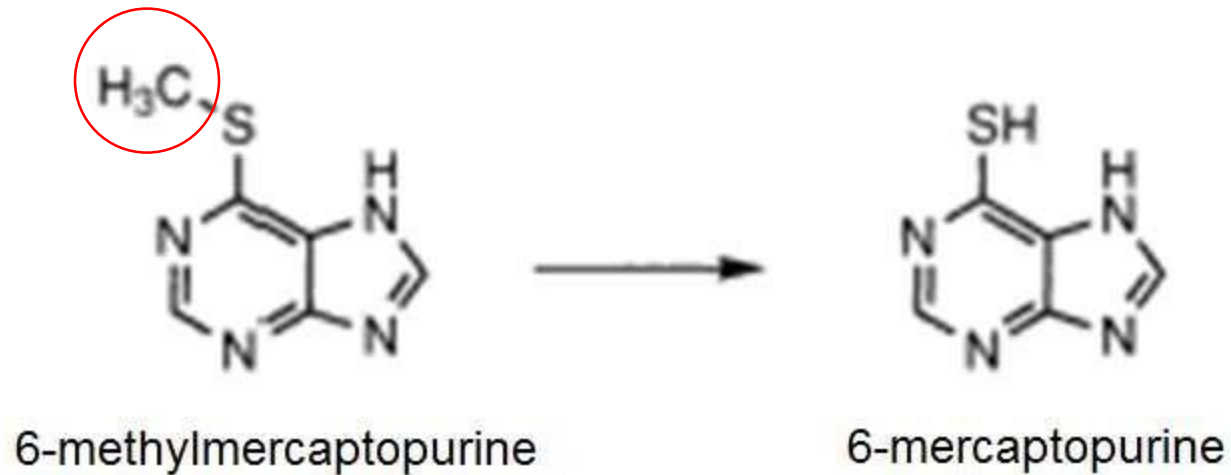
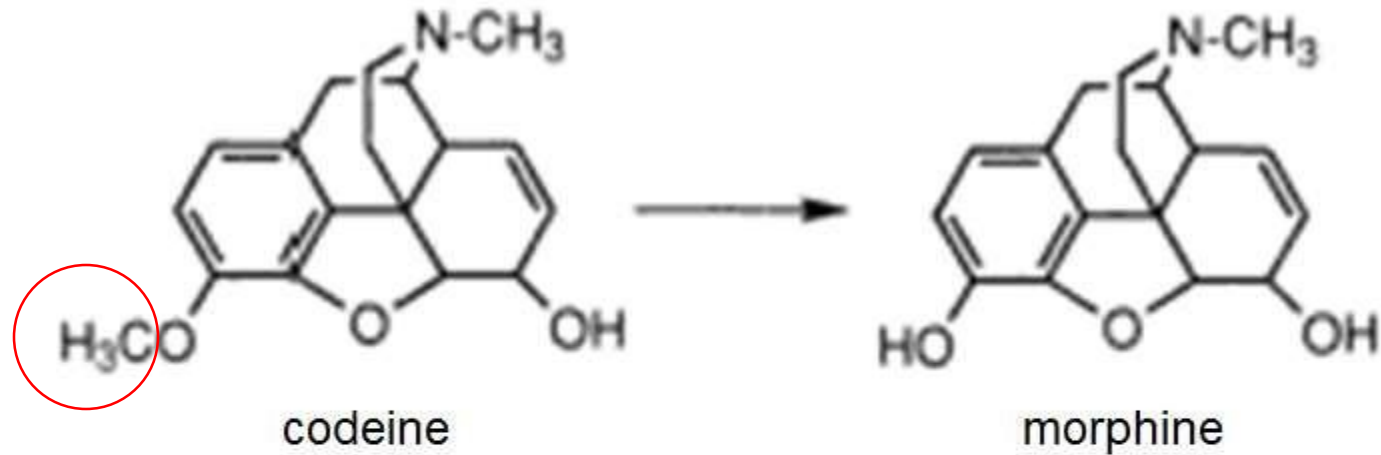
cyproheptadine



carbamazepine



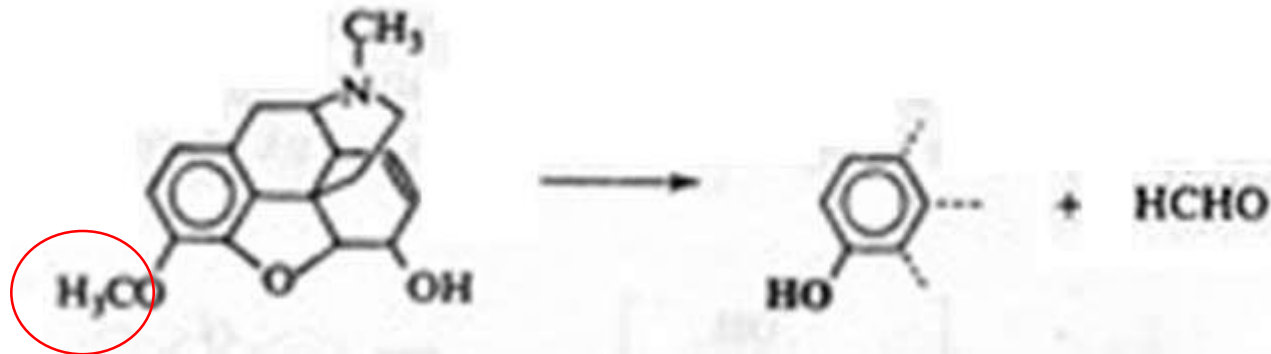
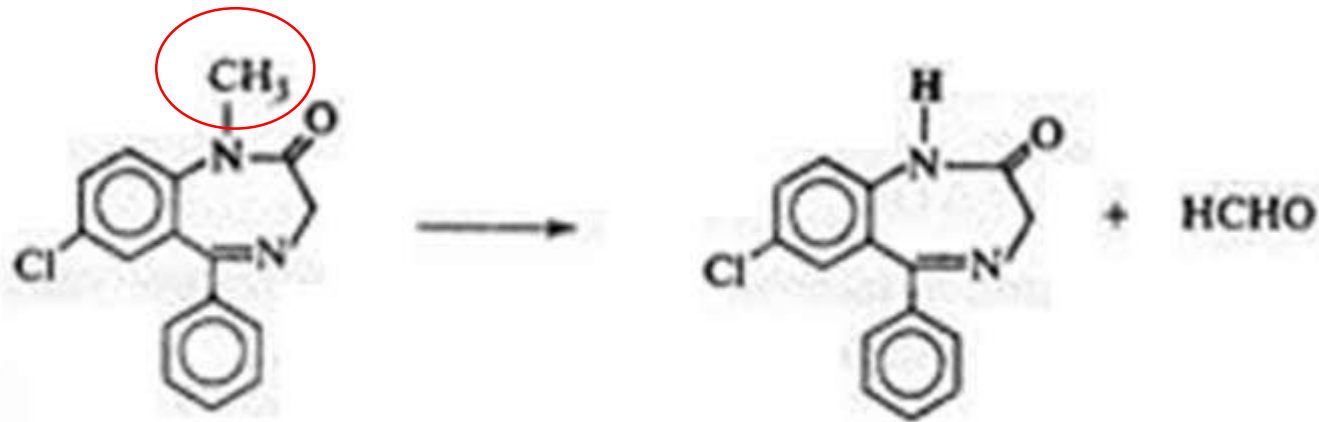
METABOLISME



Dealkilasi

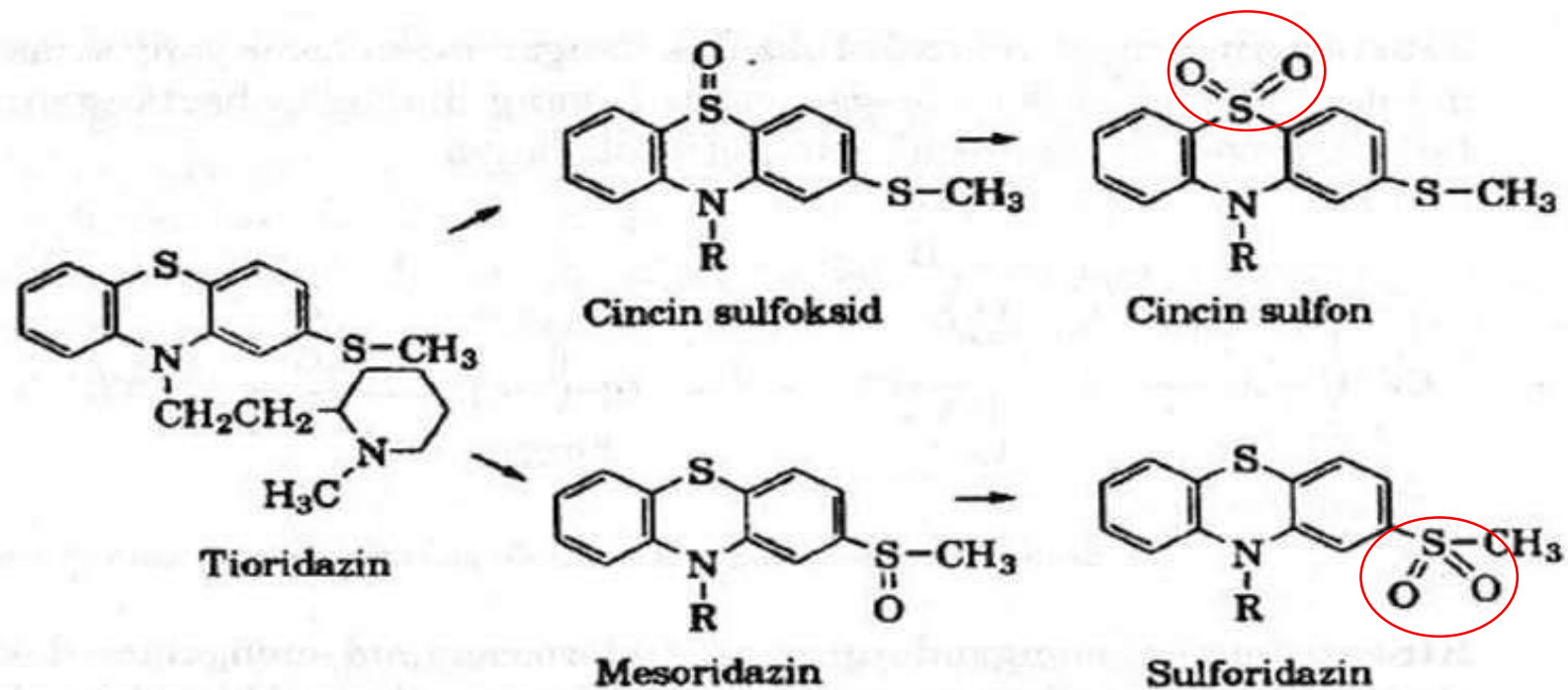
METABOLISME

Dealkilasi



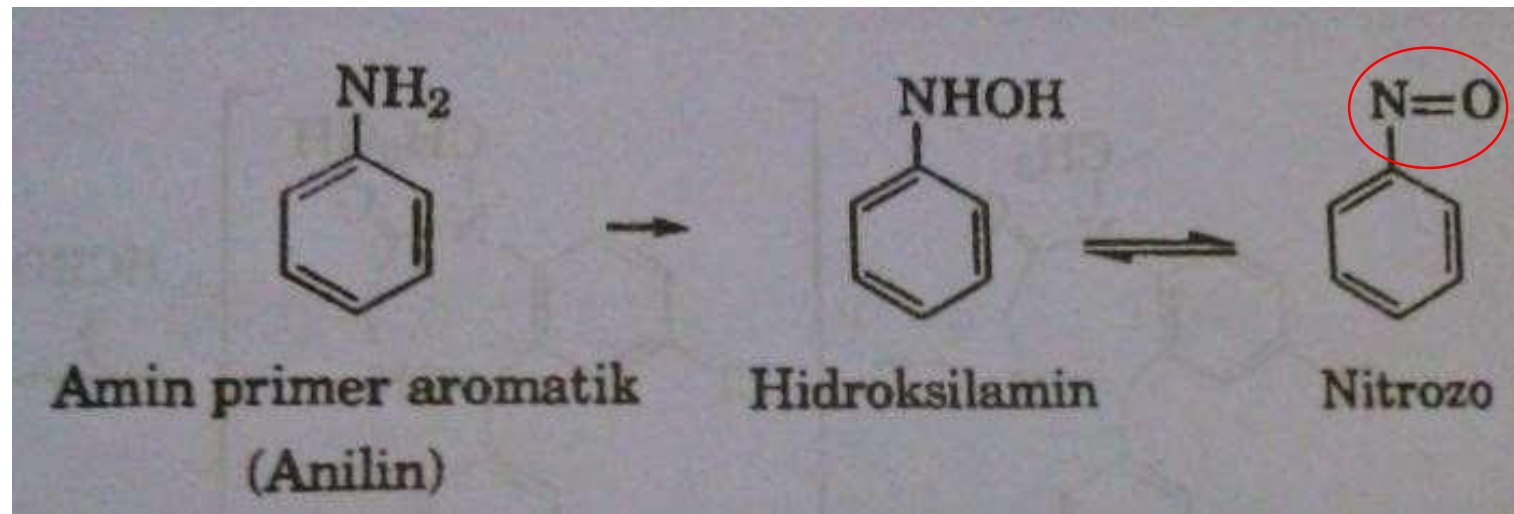
METABOLISME

Pembentukan oksida (S-oksidasi)



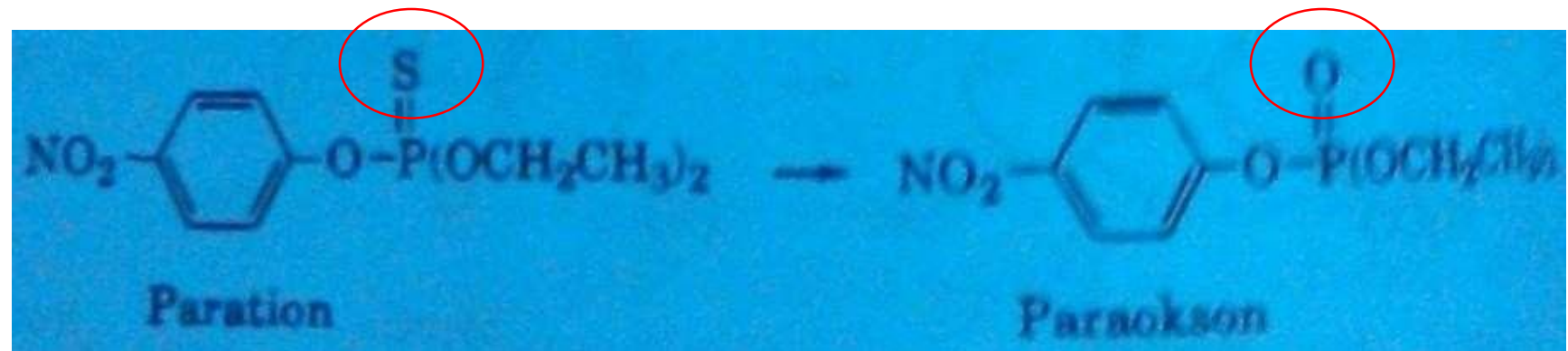
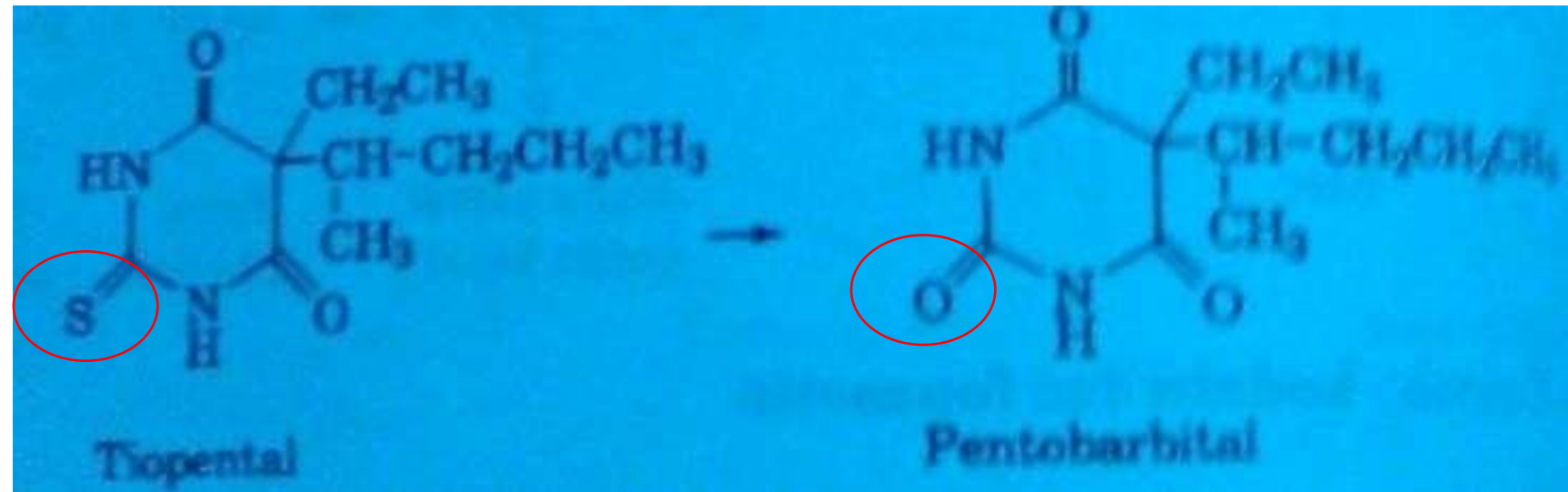
METABOLISME

Pembentukan oksida (N-oksidasi)



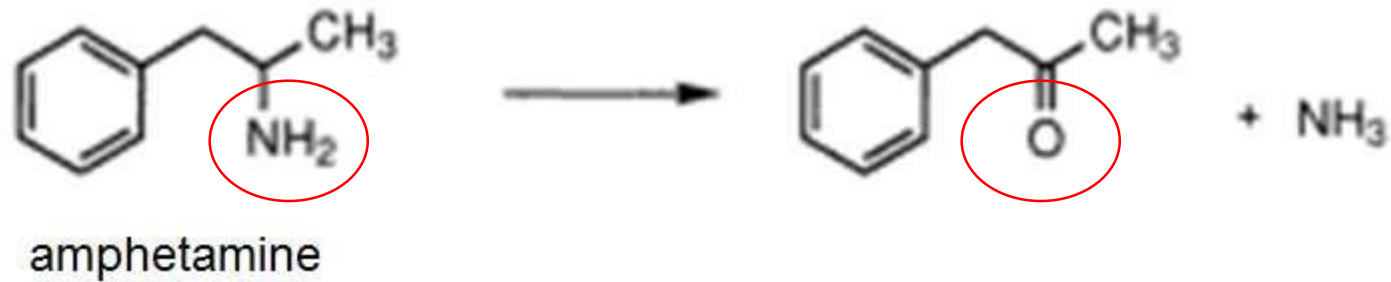
METABOLISME

Desulfurasi



METABOLISME

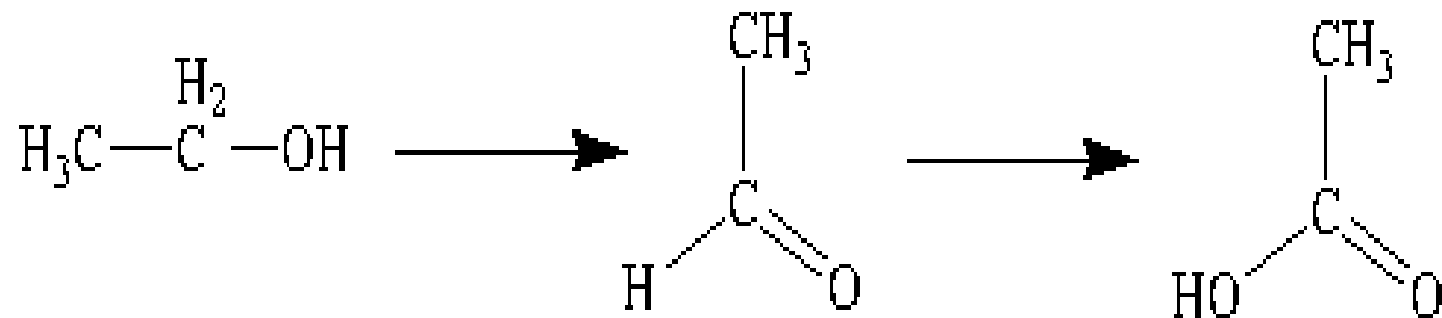
Deaminasi



METABOLISME

Oksidasi alkohol

- Etanol → asetaldehid → asam asetat



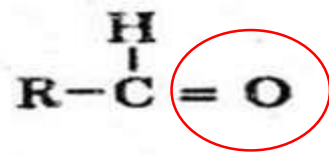
METABOLISME

Fase 1: b. Reaksi reduksi

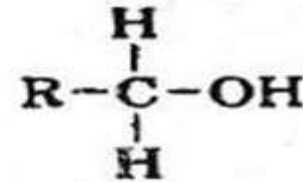
- Mempunyai peran **minor** dibandingkan reaksi oksidasi.
- Banyak melibatkan enzim-enzim **NADPH-CYP-450 reduktase**.
- Berperan penting pada metabolisme senyawa yang mengandung gugus **karbonil** ($R-C=O$, aldehid dan keton), **nitro** (NO_2), dan **azo** ($R-N\equiv N-R$)
- Reaksi reduksi meliputi:
 - ◉ Reduksi aldehid dan keton
 - ◉ Reduksi nitro
 - ◉ Reduksi azo

METABOLISME

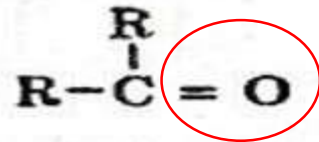
Reduksi
aldehid dan
keton



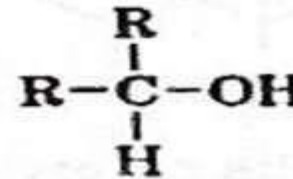
aldehid



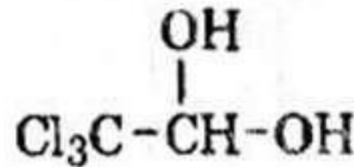
alkohol primer



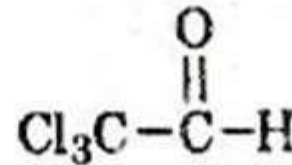
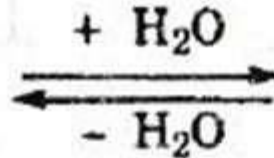
keton



alkohol sekunder



kloralhidrat



kloral

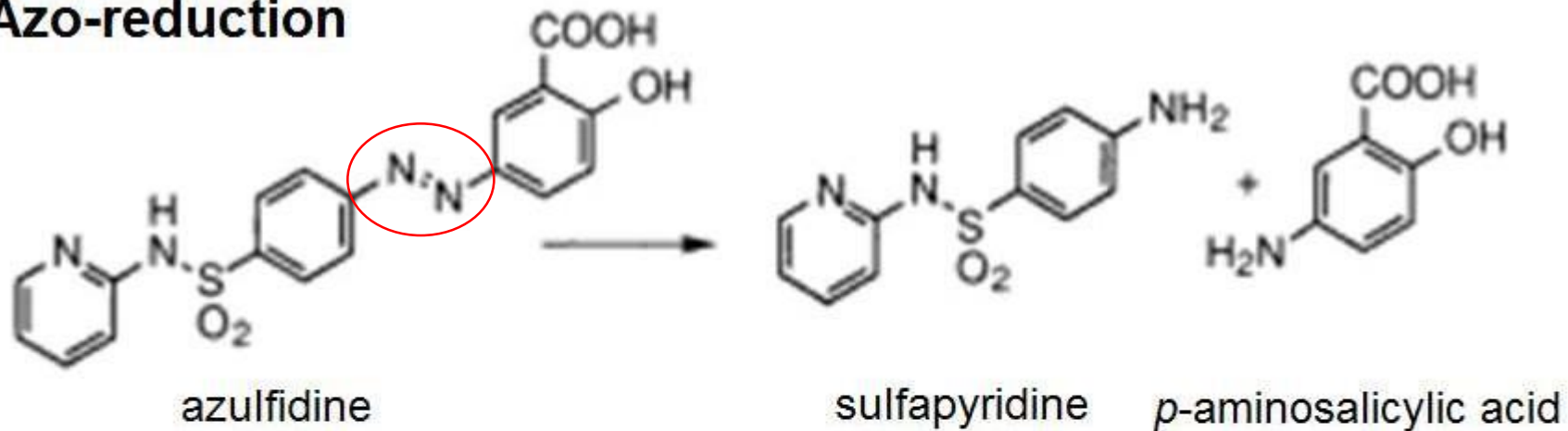


trikloroetanol

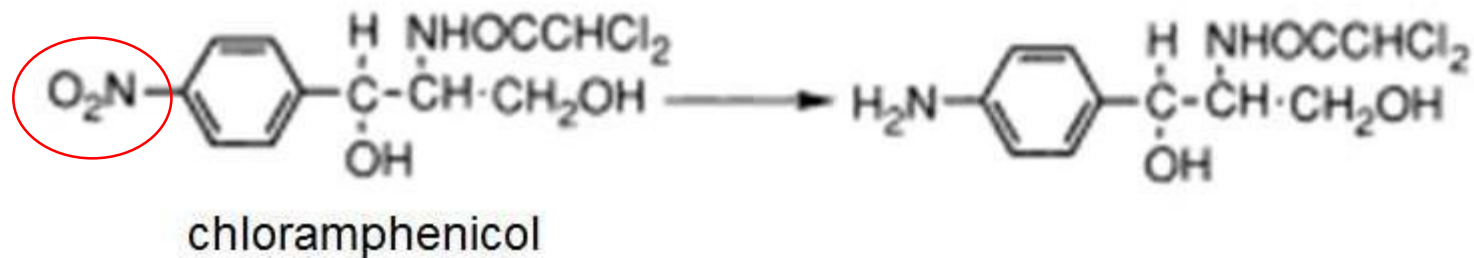
METABOLISME

Reduksi azo dan reduksi nitro

Azo-reduction



Nitro-reduction



METABOLISME

Fase 1: c. Reaksi hidrolisis

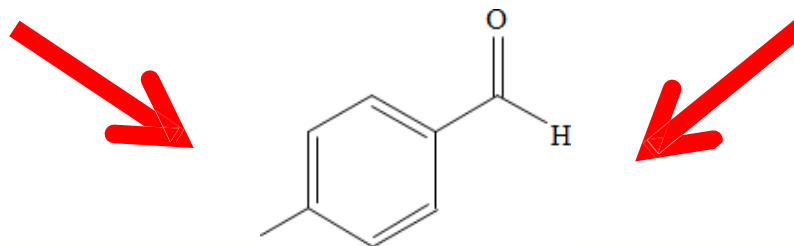
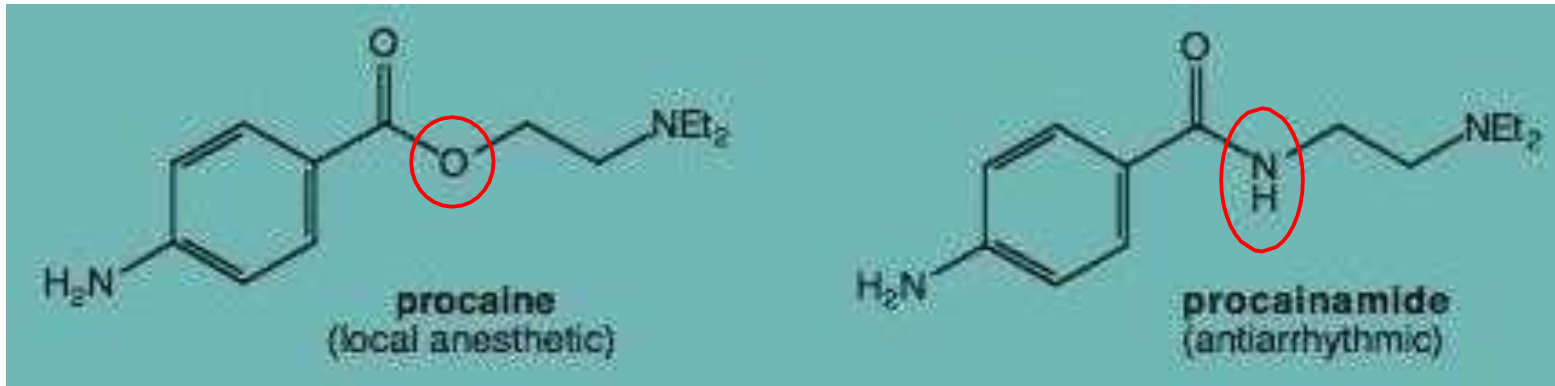
- Pemutusan **ester** atau **amida** menjadi **asam karboksilat** dan **alkohol** (atau amin) melalui esterase atau amidase
- Reaksi hidrolisis meliputi:
 - ⊙ **Deesterifikasi**
 - ⊙ **Deaminasi**

METABOLISME

Fase 1: c. Reaksi hidrolisis

- **Amida** umumnya dihidrolisis **lebih lambat** dari ester

Ex: hidrolisis prokain lebih cepat dibanding prokainamida



METABOLISME

Fase 2: a. Konjugasi

Reaksi konjugasi asam glukuronat

- **Konjugasi** dengan **asam glukuronat** (glukuronidasi) merupakan konjugasi umum dalam metabolisme.
- Hampir semua obat mengalami konjugasi ini, karena:
 - ◉ Sejumlah besar **gugus fungsional** obat dapat berinteraksi secara enzimatik dengan asam glukuronat.
 - ◉ Tersedianya D-asam glukuronat dalam **jumlah cukup** pada tubuh.

METABOLISME

Fase 2: a. Konjugasi

Reaksi konjugasi asam glukuronat

- Pembentukan β -glukuronida melalui 2 tahap reaksi, yaitu:

1. Sintesis UDPGA (asam uridin-r'-difosfo- α - D-glukuronat)

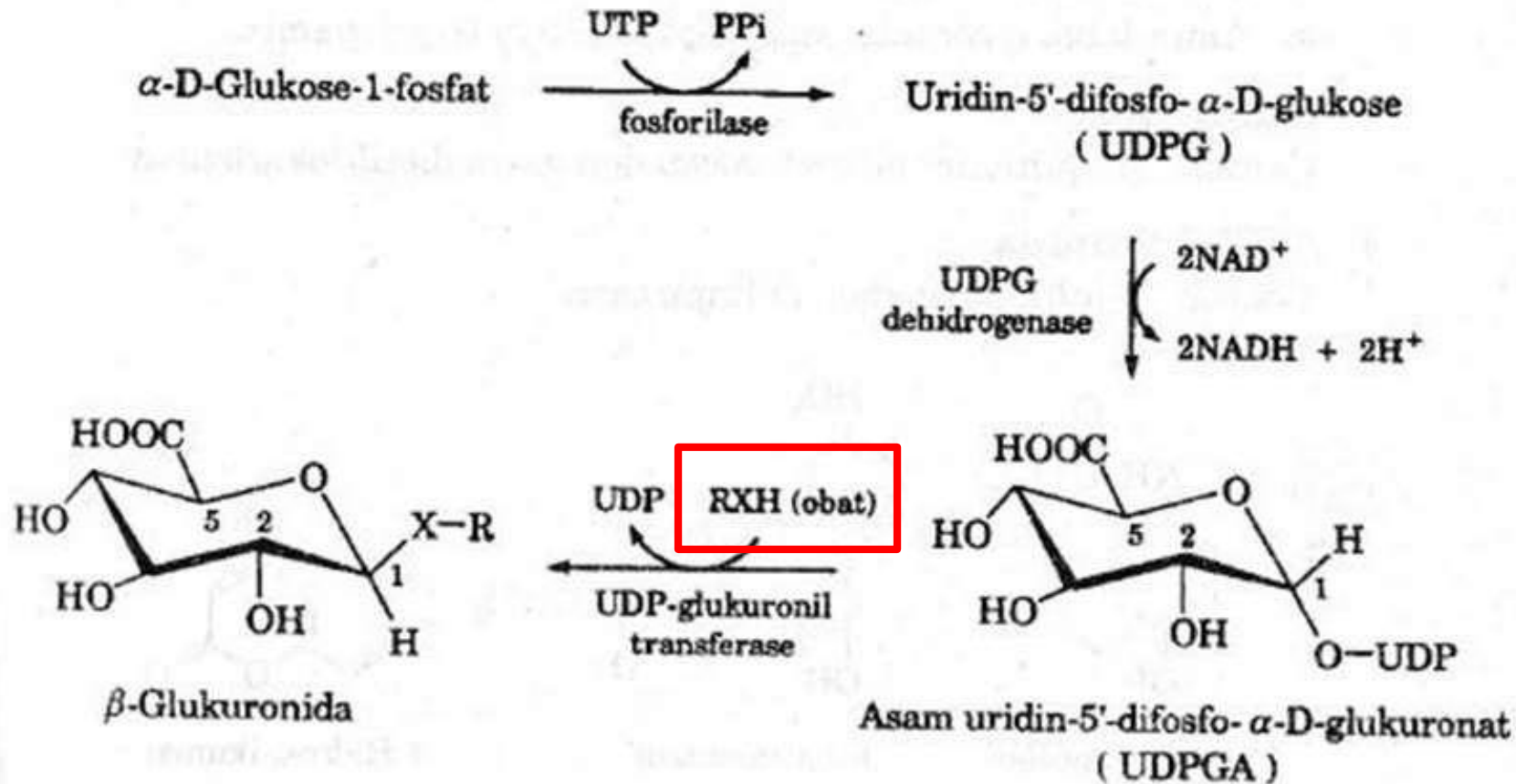
→ merupakan suatu koenzim aktif

2. Pemindahan gugus glukuronil dari UDPGA ke substrat.

→ dikatalisis enzim mikrosom **UDP-glukuronil transferase**, yang terdapat pada hati dan jaringan lain, seperti: ginjal, usus, kulit, paru, dan otak

METABOLISME

Reaksi pembentukan β -glukuronida



METABOLISME

Reaksi konjugasi asam glukuronat

▪ **O-glukoronida**

⊙ **Senyawa hidroksil**

- **Fenol**, ex: asetaminofen, morfin, dan p-hidroksifenitoin
- **Alkohol**, ex: kloramfenikol, trikloretanol, dan propanolol
- **Enol**, ex: 4-hidroksikumarin
- **N-hidroksilamin**, ex: N-hidroksidapson
- **N-hidroksilamid**, ex: N-hidroksi-2-asetilaminofluoren

⊙ **Senyawa karboksil**

- **Asam aril alil**, ex: naproksen, fenoprofen, asam fenilasetat, dan asam sinamat

METABOLISME

Reaksi konjugasi asam glukuronat

▪ **N-glukuronida**

- ◉ **Arilamin**, ex: 7-amino-5-nitroindazol
- ◉ **Alkilamin**, ex: desipramin
- ◉ **Amida**, ex: meproamat
- ◉ **Sulfonamida**, ex: sulfisoksazol, sulfadimetoksin
- ◉ **Amin tersier**, ex: Siproheptadin, tripelenamin

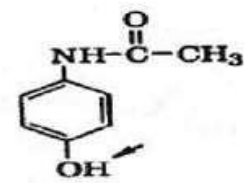
▪ **S-glukuronida**

- ◉ Propolthiourasil, metimazol, dan asam dietiltiokarbamat

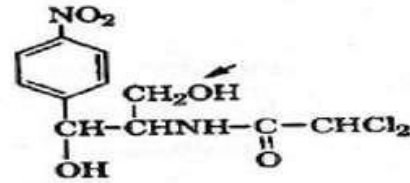
▪ **C-glukuronida**

- ◉ Fenilbutazon dan sulfinpirazon

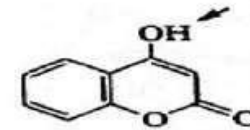
METABOLISME



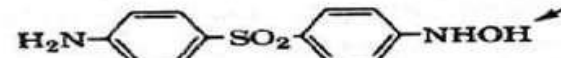
Asetaminofen



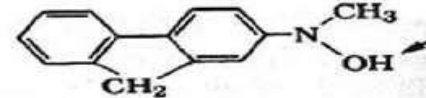
Kloramfenikol



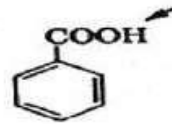
4-Hidroksikumarin



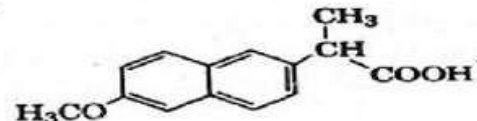
N-Hidroksidapson



N-Hidroksi-2-asetilaminofluoren



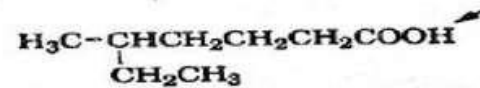
Asam benzoat



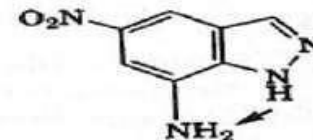
Naproksen



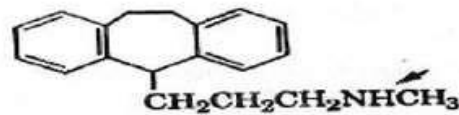
Asam sinamat



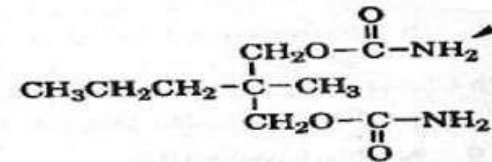
Asam 2-etilheksanoat



7-Amino-5-nitroindazol

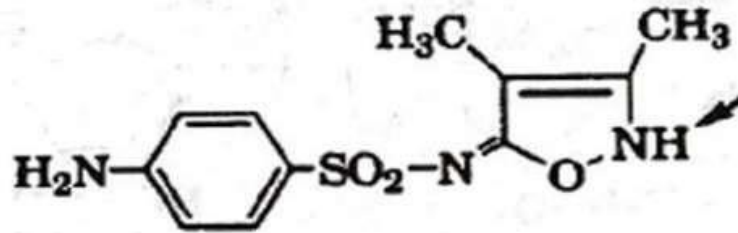


Desipramin

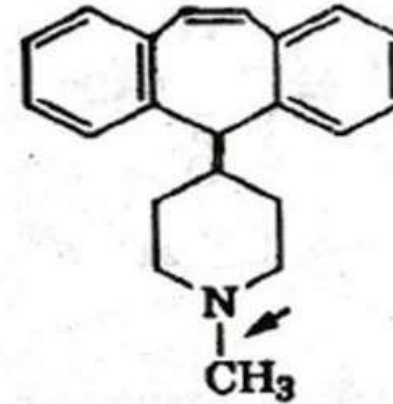


Meproamat

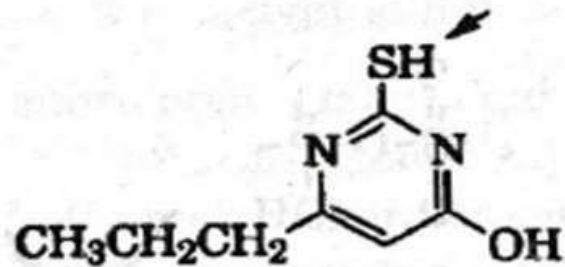
METABOLISME



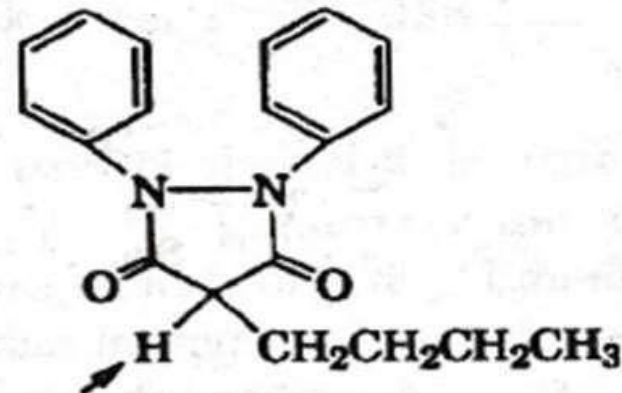
sulfisoksazol



siproheptadin



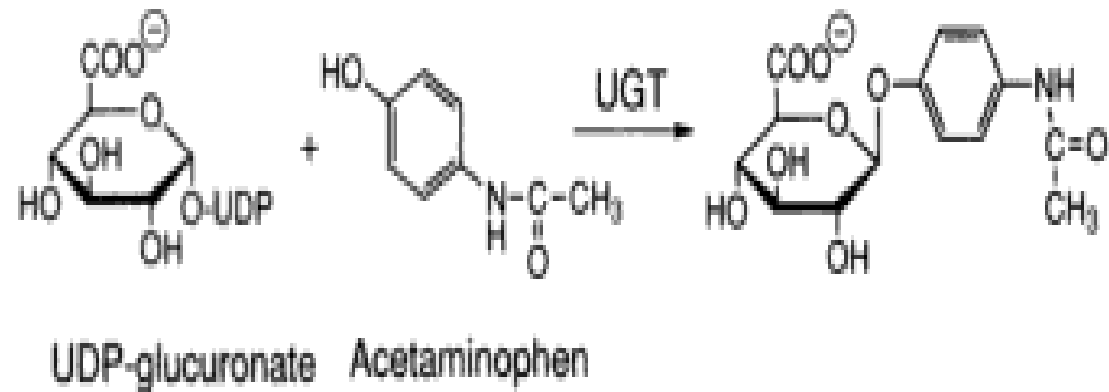
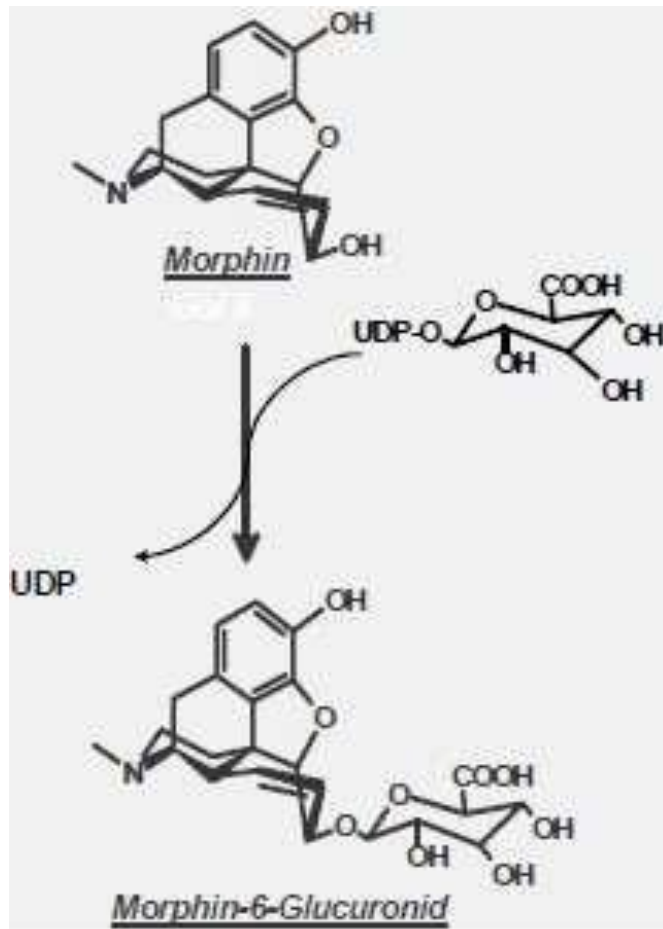
propiltiourasil



fenilbutazon

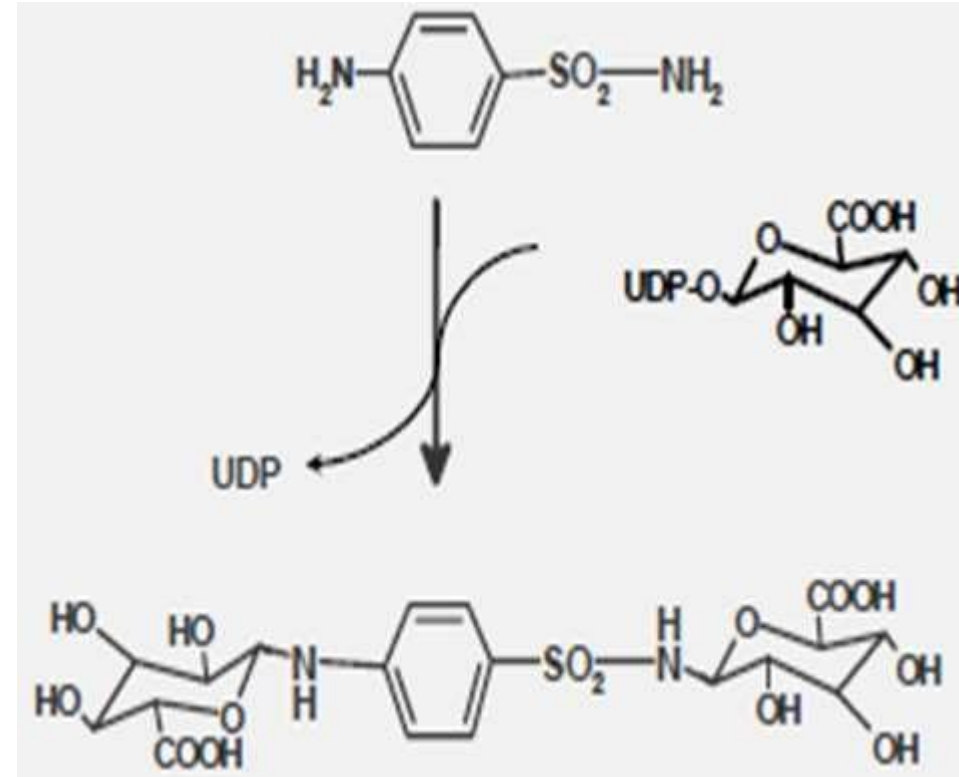
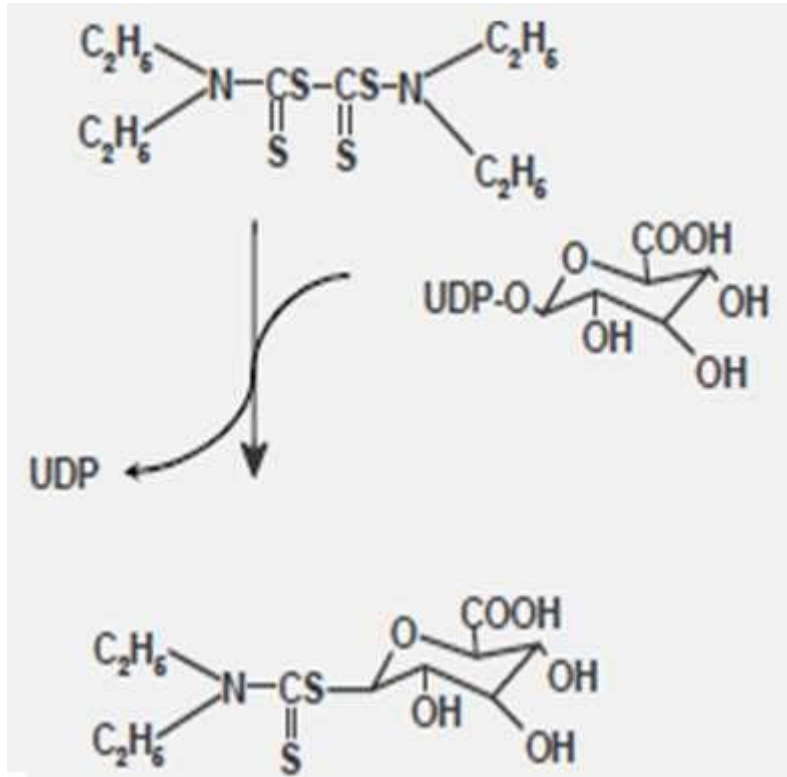
METABOLISME

O-glukuronida



METABOLISME

S-glukuronida, N-glukuronida



METABOLISME

Reaksi konjugasi sulfat

- Utamanya terjadi pada senyawa yang mengandung gugus **fenol** dan kadang terjadi pada senyawa alkohol, amin aromatik, dan senyawa N-hidroksi
- Jumlah sulfat yang tersedia dalam tubuh agak **terbatas** dan digunakan terutama untuk konjugasi beberapa **senyawa endogen**, seperti steroid, katekolamin, dan tiroksin.

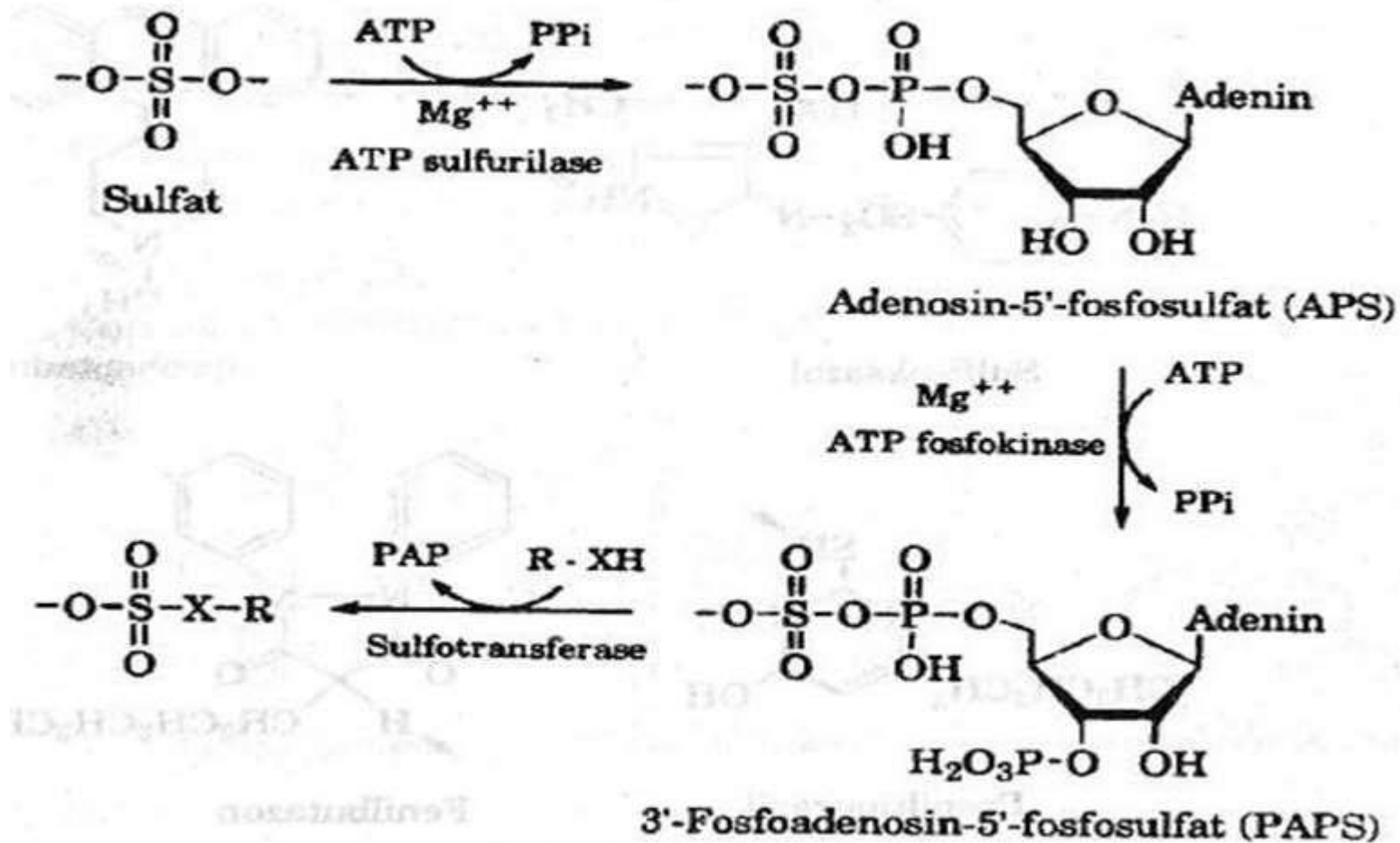
METABOLISME

Reaksi konjugasi sulfat

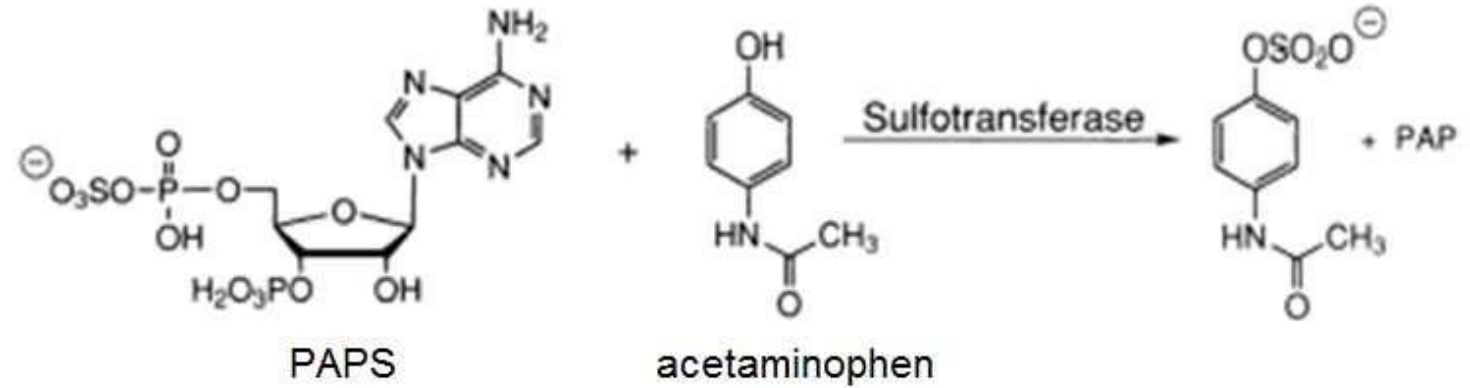
- Proses konjugasi sulfat melalui 2 tahap, yaitu:
 1. **Aktivasi sulfat anorganik menjadi PAPS**
(koenzim 3-fosfo-adenosin-5'-fosfosulfat).
 2. **Pemindahan gugus sulfat** dari PAPS ke substrat dikatalisis oleh enzim sulfotransferase yang terutama terdapat di hati, ginjal, dan usus.

METABOLISME

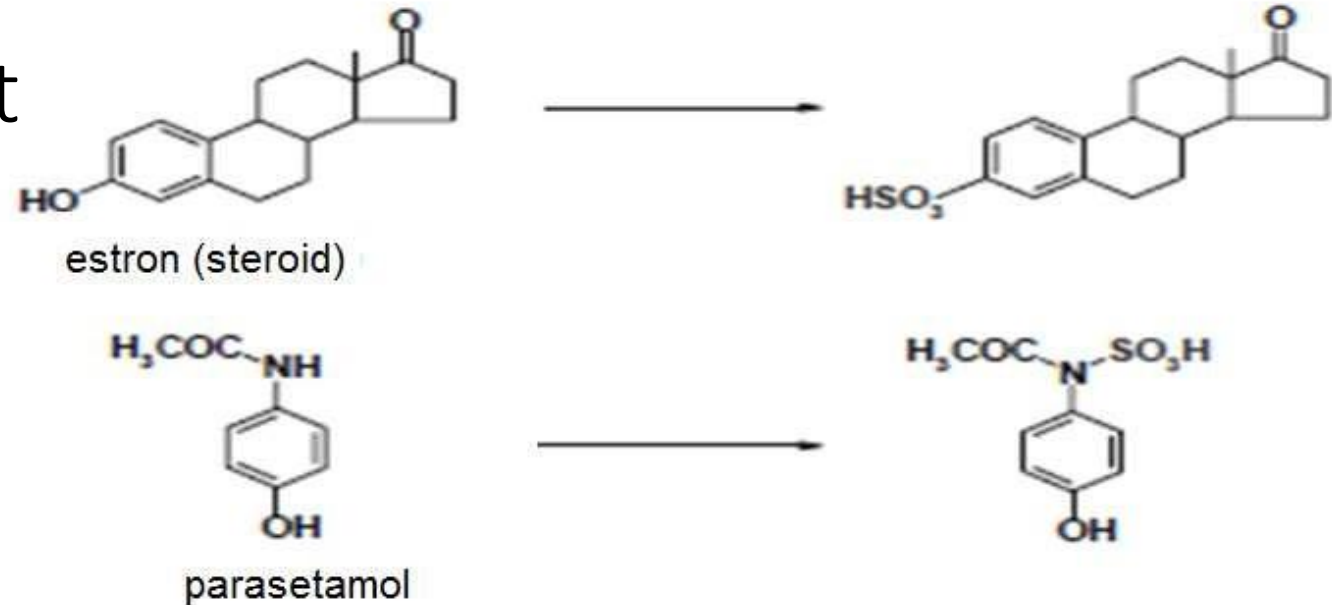
Reaksi konjugasi sulfat dari substrat



METABOLISME



Reaksi konjugasi sulfat

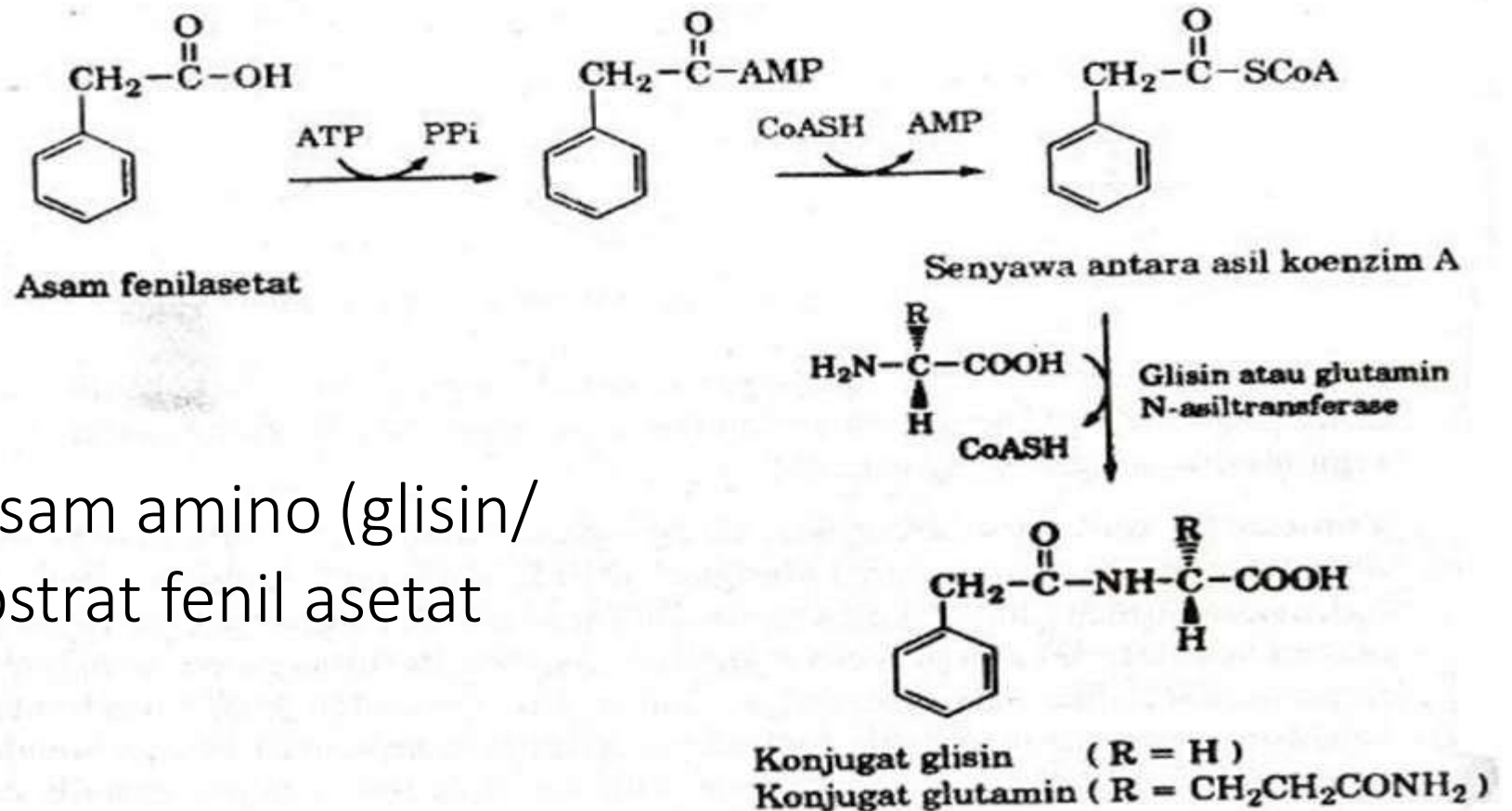


METABOLISME

Reaksi konjugasi glisin/glutamin



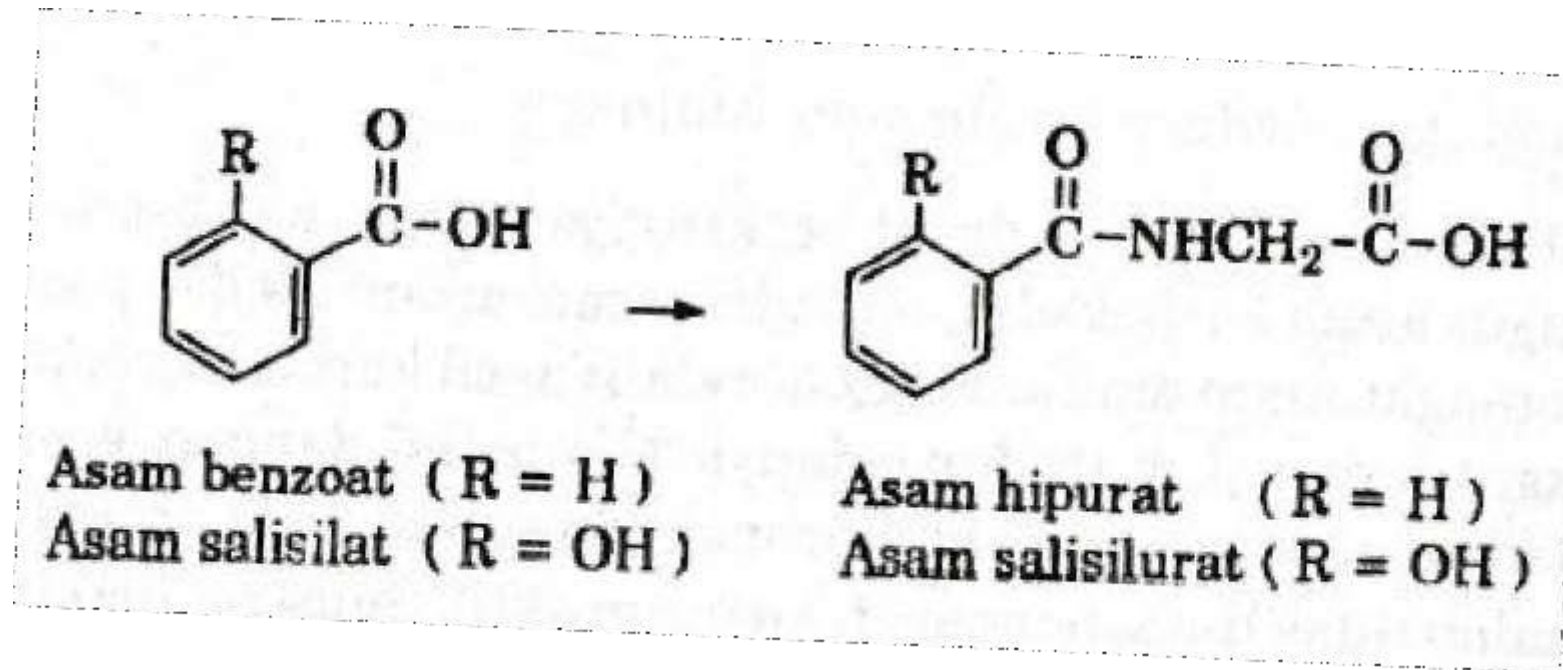
METABOLISME



Reaksi konjugasi asam amino (glisin/ glutamin) dari substrat fenil asetat

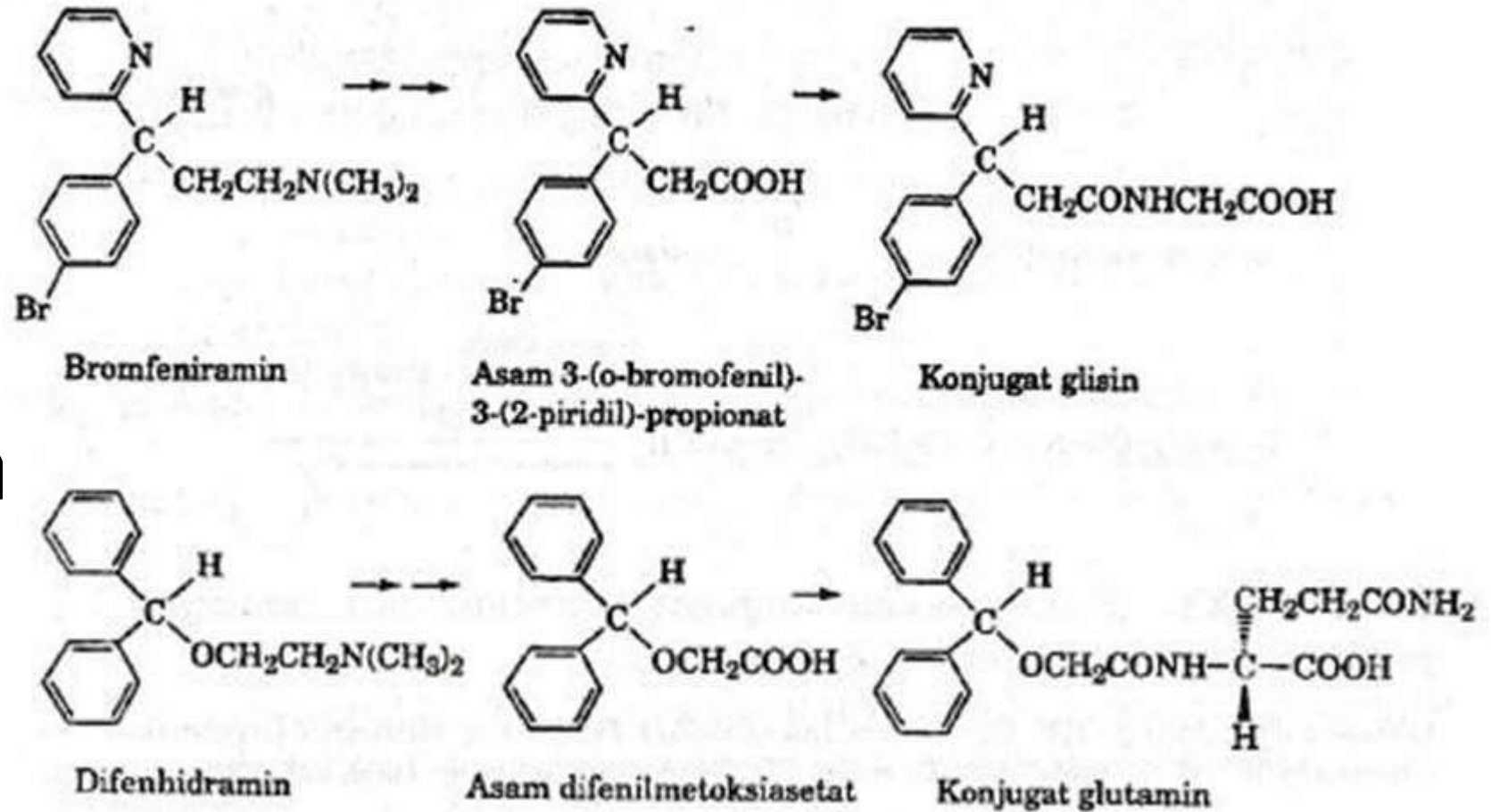
METABOLISME

Reaksi konjugasi glisin/glutamin



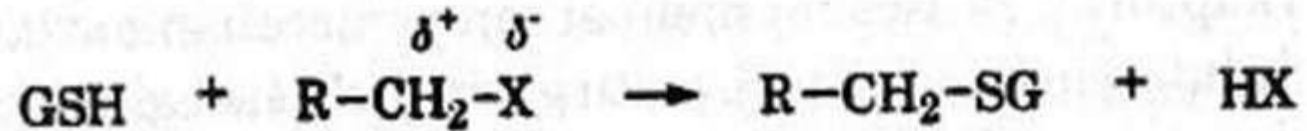
METABOLISME

Reaksi
konjugasi
glisin/glutamin



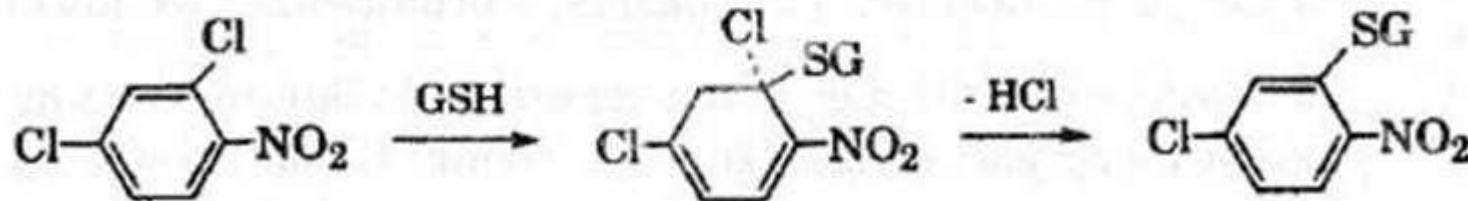
METABOLISME

Reaksi konjugasi glutation/asam merkapturat



R = alkil, aril, benzilik, alilik.

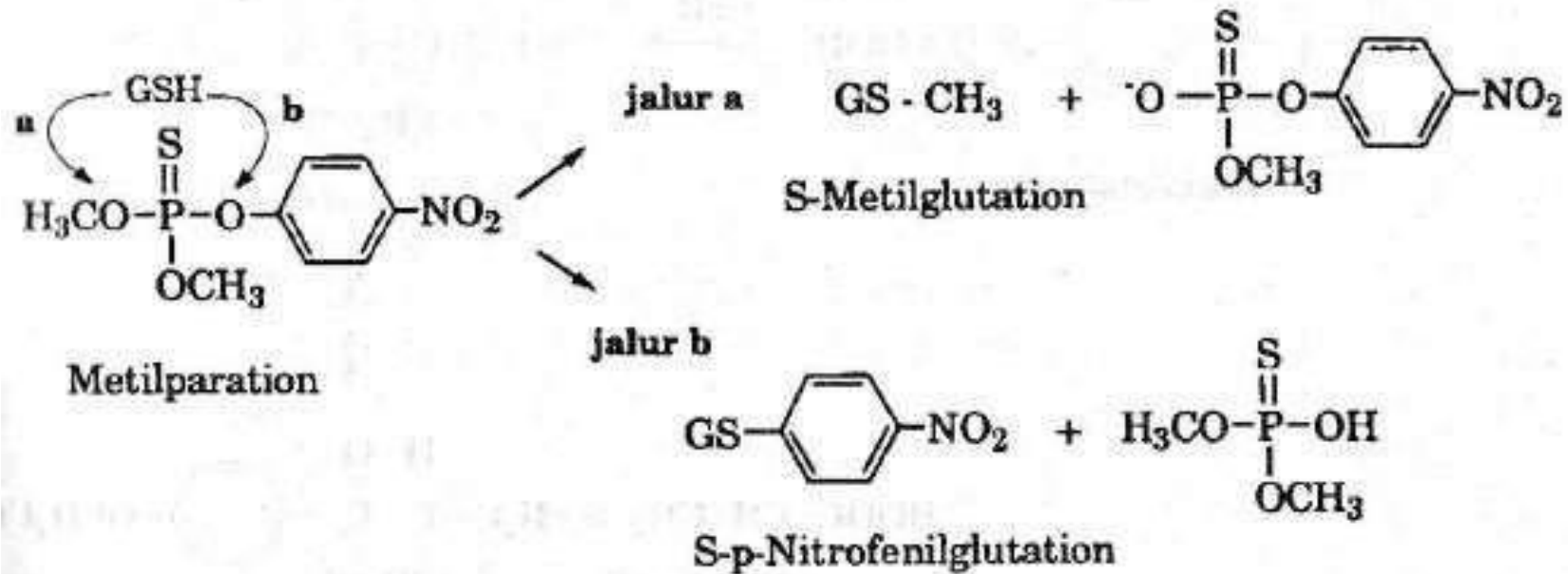
X = gugus penarik elektron yang baik, seperti gugus Br, Cl, I, OSO_3^- .



2,4-Dikloronitrobenzen

METABOLISME

Reaksi konjugasi glutation/asam merkapturat



METABOLISME

Reaksi asetilasi

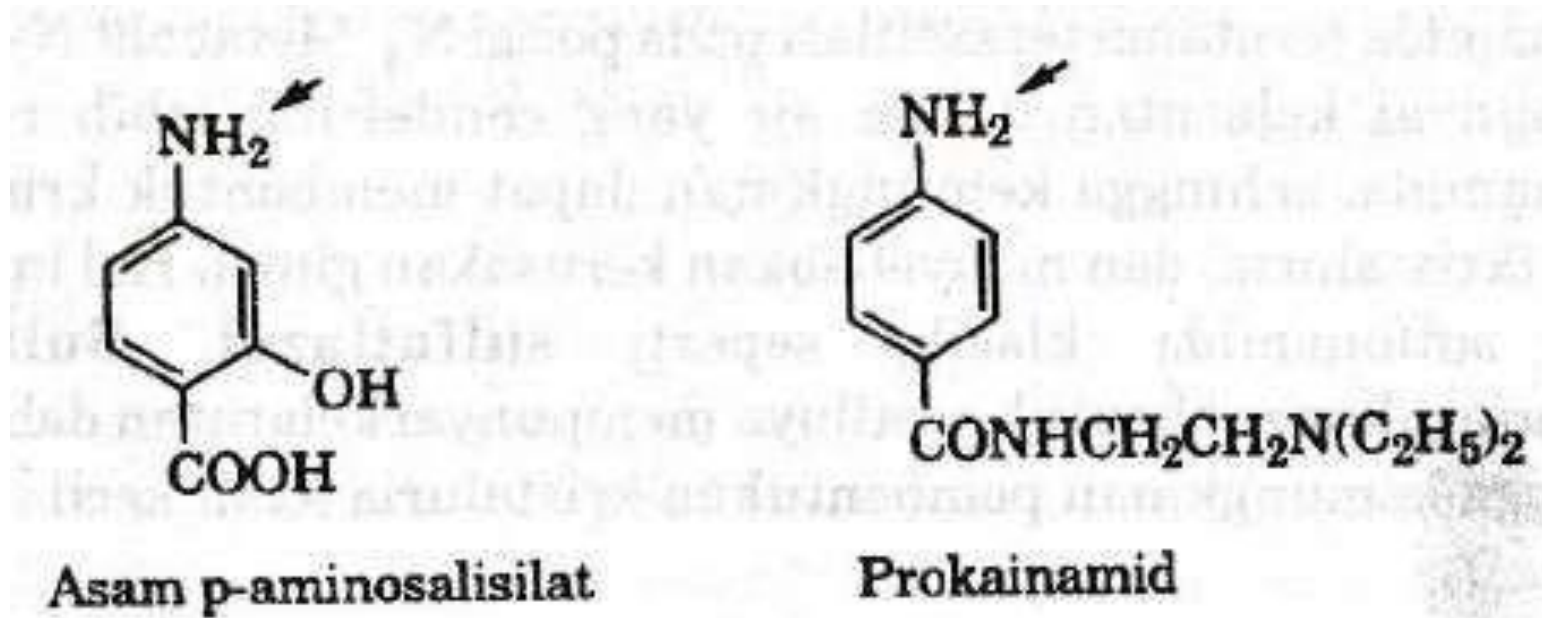
- Jalur metabolisme obat yang mengandung gugus **amin primer**

contoh: amin aromatik primer (AR-NH_2), sulfonamida ($\text{H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-}$), hidrazin (-NH-NH_2), hidrazid (-CONH-NH_2), dan amin alifatik primer (R-NH_2)

- Tidak banyak meningkatkan kelarutan dalam air
- Fungsi utama adalah membuat senyawa **tidak aktif** dan **detoksifikasi**.

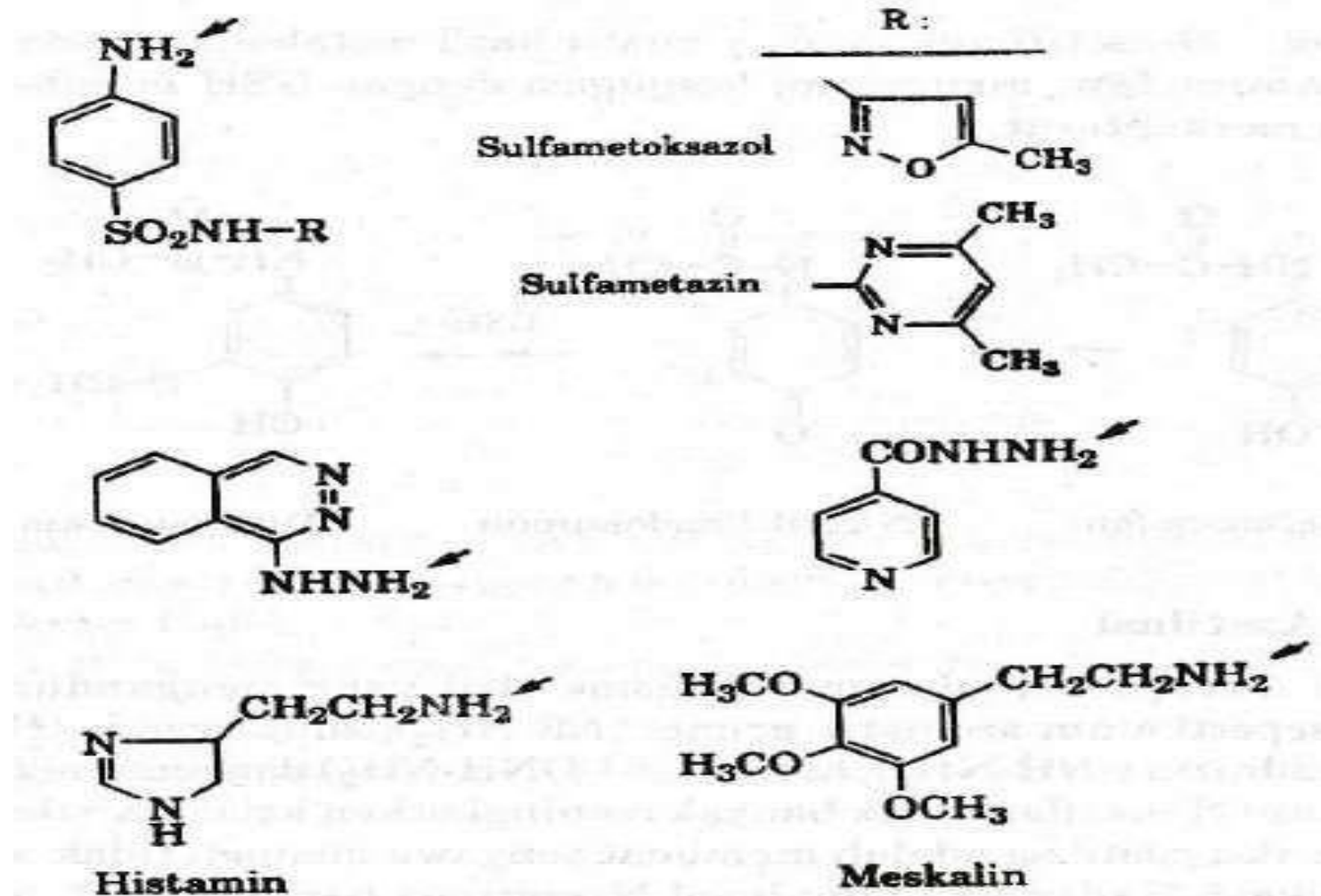
METABOLISME

Obat yang mengalami reaksi asetilasi



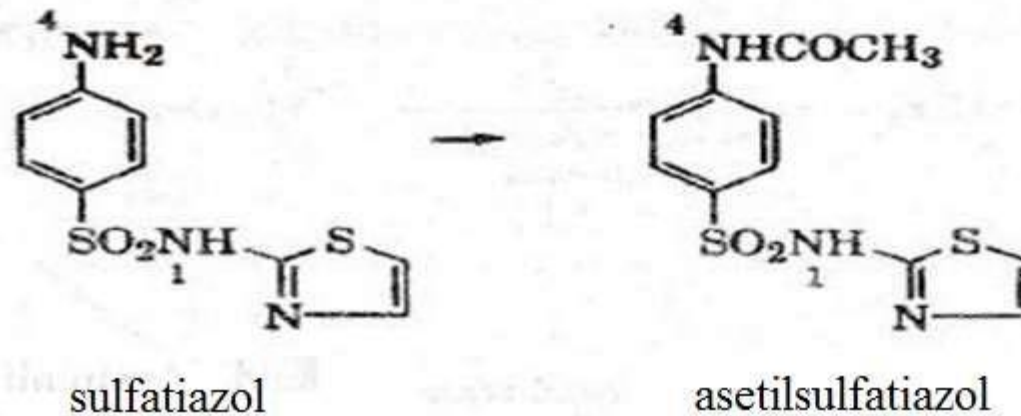
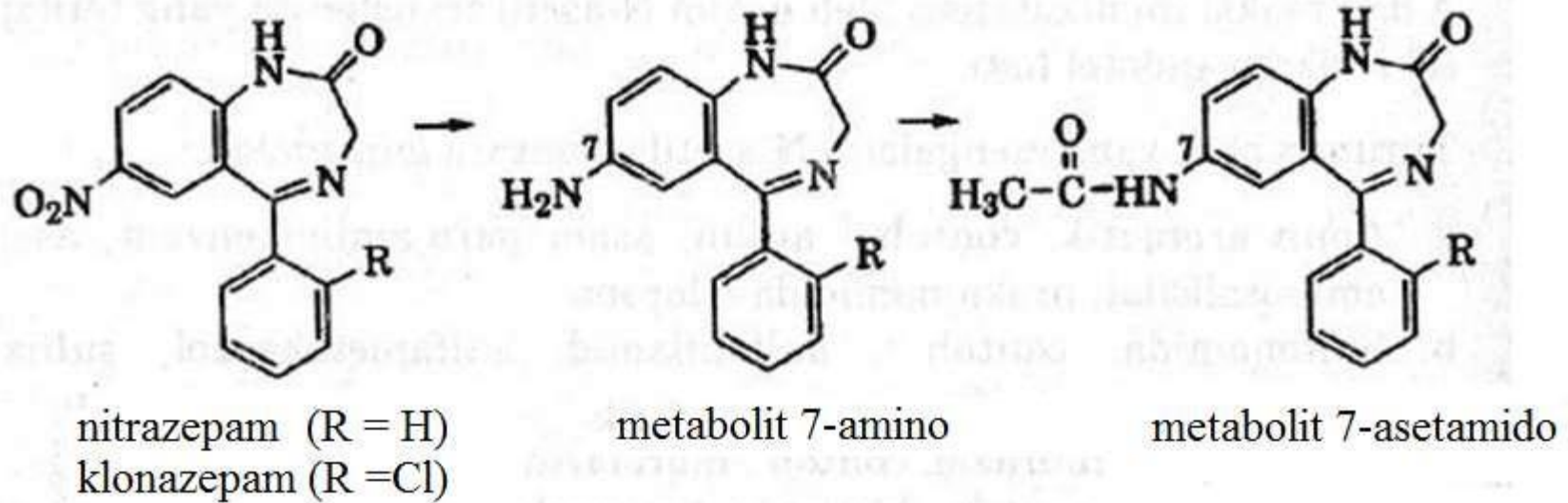
METABOLISME

Obat yang mengalami reaksi asetilasi



METABOLISME

Reaksi asetilasi



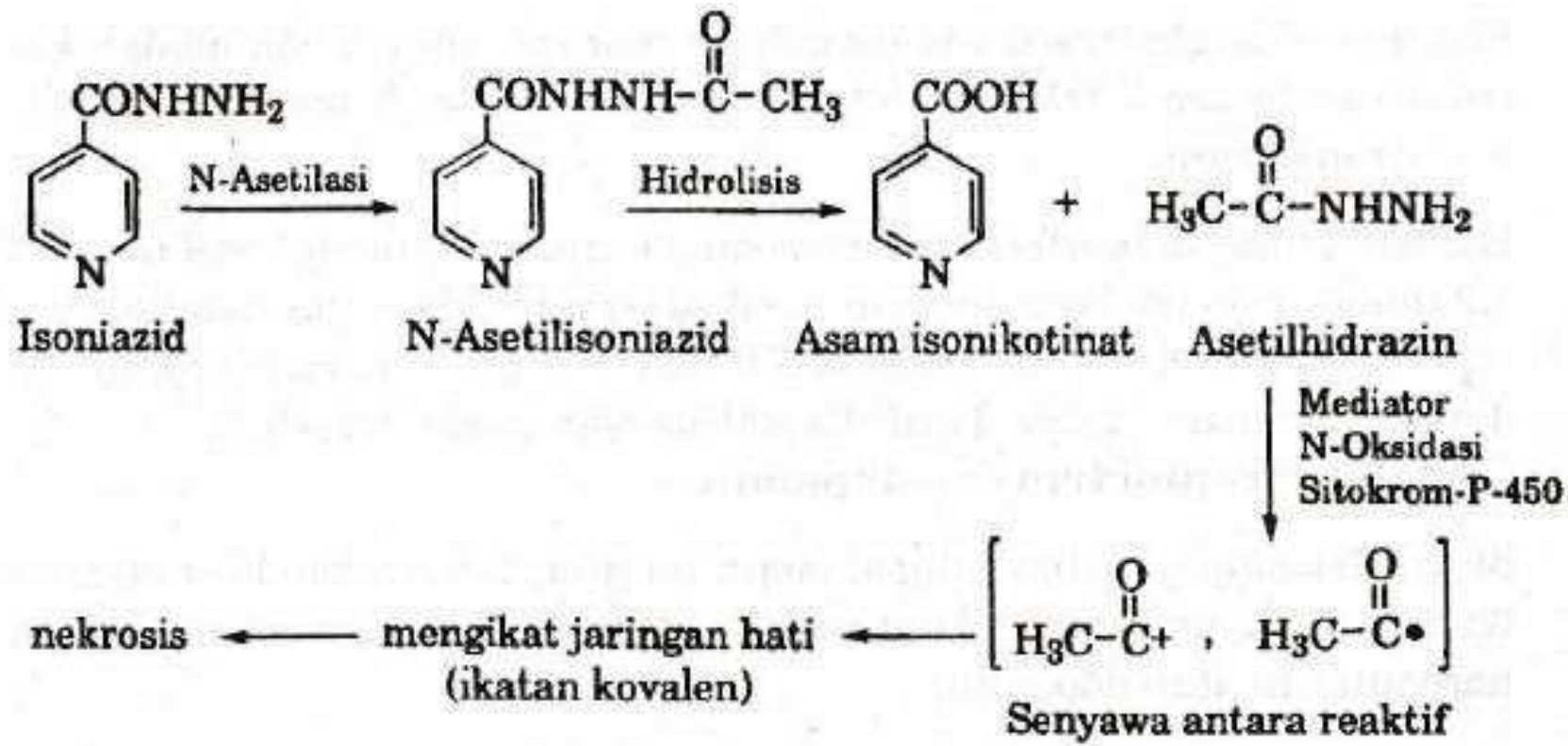
METABOLISME

Polimorfisme asetilasi

- Tipe asetilator **lambat** → konjugasi dengan asetil koenzim A pada individu berjalan lambat.
- Tipe asetilator **cepat** → konjugasi dengan asetil koenzim A pada individu berjalan cepat.
- Variasi tersebut disebabkan adanya **perbedaan aktivitas enzim N-asetiltransferase**
- Contoh obat: isoniazid, hidralazin, dan prokainamid.

METABOLISME

Reaksi asetilasi dan biotoksifikasi isoniazid



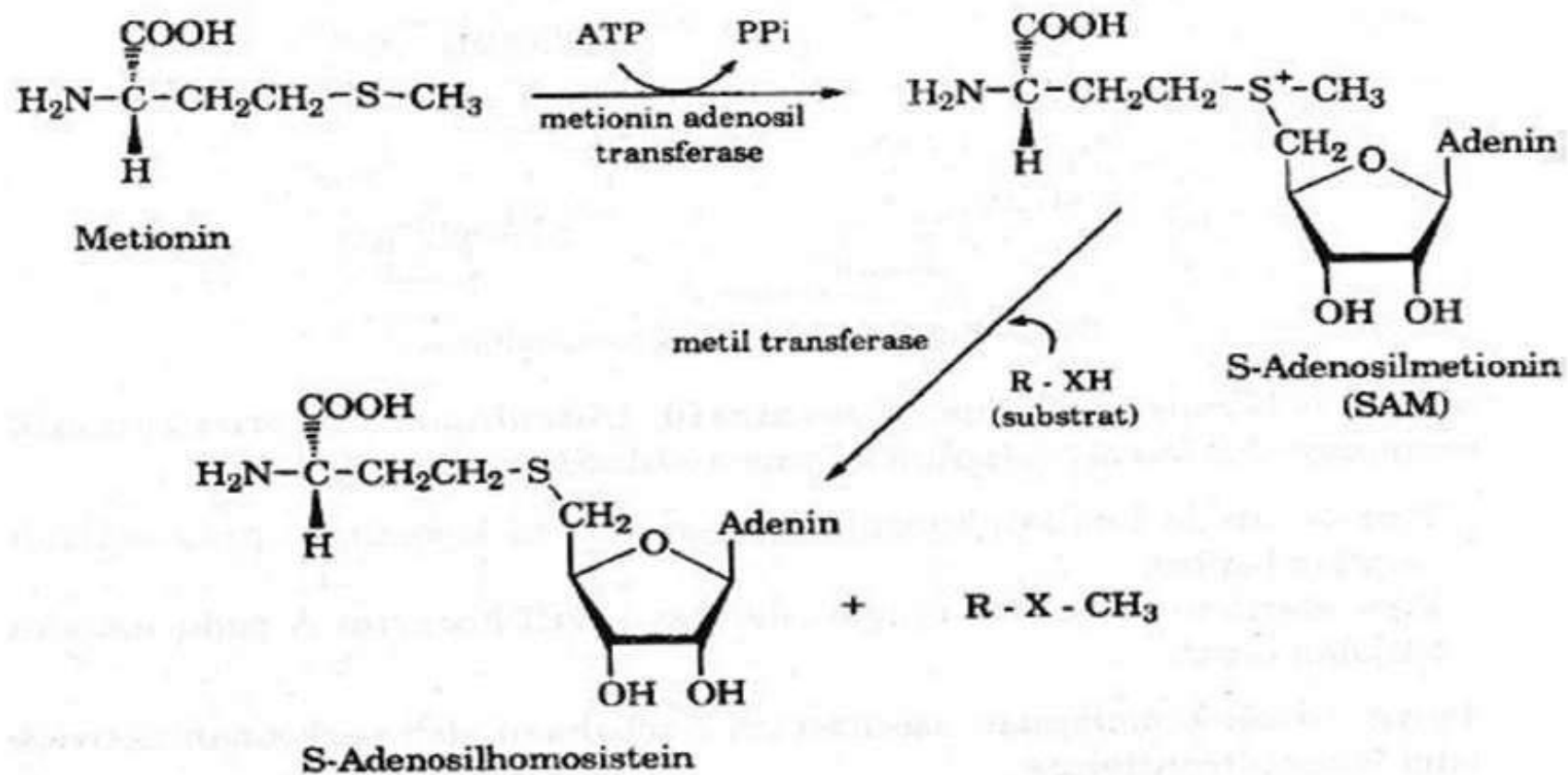
METABOLISME

Reaksi metilasi

- Berperan penting pada proses biosintesis beberapa senyawa **endogen**, seperti: norepinefrin, epinefrin, dan histamin, serta untuk bioinaktivasi obat
- Koenzim yang terlibat adalah **S-adenosil- metionin (SAM)** dan dikatalisis oleh **enzim metiltransferase**

METABOLISME

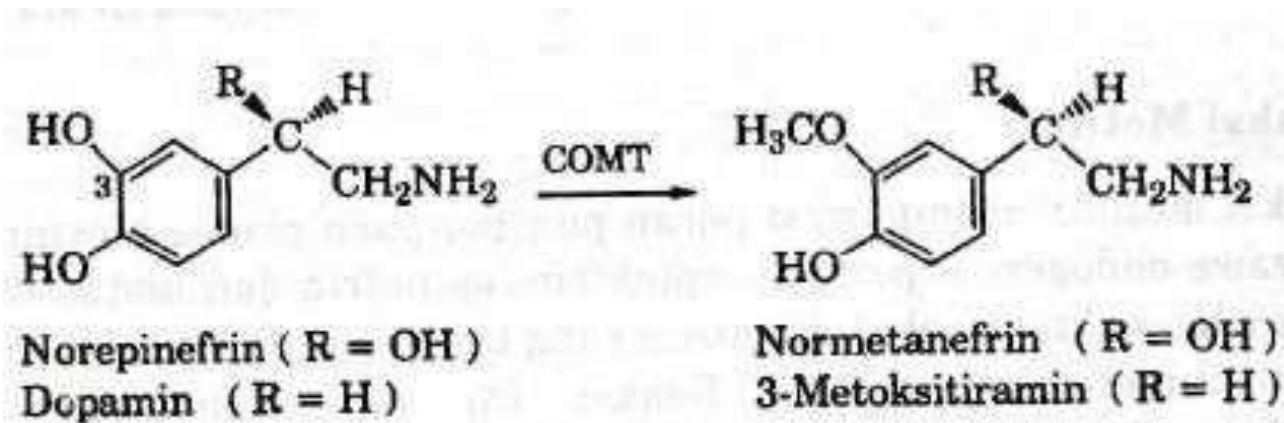
Reaksi metilasi substrat



METABOLISME

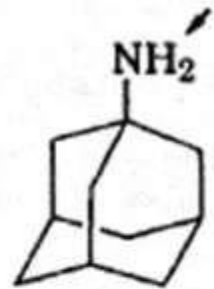
Reaksi metilasi

- **Enzim metiltransferase**, bermacam-macam, antara lain: katekol-O-metiltransferase (COMT), fenil-O- metiltransferase, N-metiltransferase, dan S-metiltransferase.
- COMT selektif thdp gugus **1,2-dihidroksifenol** (katekol) dan metilasi terjadi pada gugus hidroksi fenol posisi **C3**.

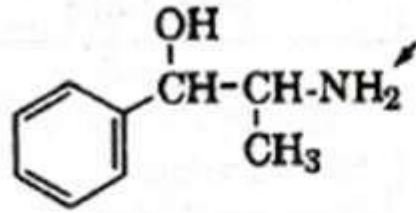


METABOLISME

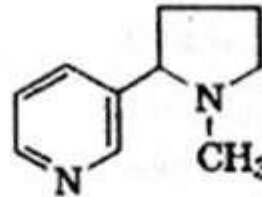
Reaksi metilasi



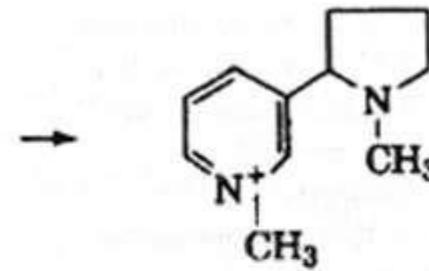
Amantadin



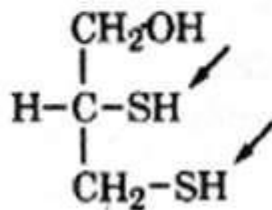
Norefedrin



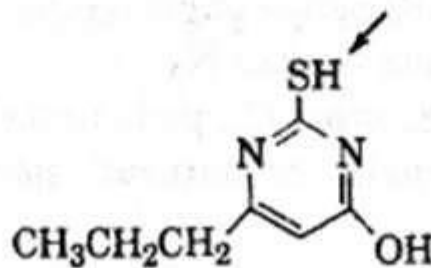
Nikotin



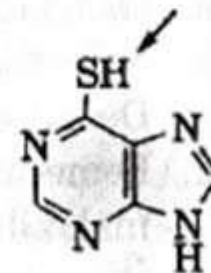
Turunan amonium kuarternier



Dimerkaprol



Propiltiourasil



6-Merkaptopurin

EKSKRESI

HUBUNGAN STRUKTUR DENGAN PROSES EKSKRESI

1. Ekskresi obat melalui PARU

Terutama adalah obat yang digunakan secara **inhalasi**, ex: siklopropan, nitrogen oksida, halotan, eter, dll.

Sifat fisik yang menentukan kecepatan ekskresi obat melalui paru adalah: **koefisien partisi darah-udara**

Obat dengan **koefisien partisi darah-udara KECIL** (ex: siklopropan) → **diekskresikan cepat**

Obat dengan **koefisien partisi darah-udara BESAR** (halotan, eter) → **diekskresikan lambat**

EKSKRESI

2.Ekskresi obat melalui GINJAL

a. FILTRASI GLOMERULUS

Ginjal menerima $\pm 20\text{-}25\%$ dari CO (1,2-1,5 lt), dan $\pm 10\%$ difiltrasi melalui glomerulus. Glomerulus dapat dilewati oleh molekul obat dengan **diameter $\leq 40\text{\AA}$** dengan **BM < 5000** dan obat yang **larut dalam cairan plasma** atau obat yang bersifat **hidrofil**

EKSKRESI

b. REABSORBSI PASIF TUBULUS GINJAL

Sebagian besar obat akan direabsorbsi pada tubulus ginjal melalui proses difusi pasif, hal ini tergantung pada: sifat kimia fisika t.u **ukuran partikel** dan koefisien partisi lemak- air, **pH urin**.

Obat polar, sukar larut lemak → **tidak direabsorbsi** oleh membran tubulus

Obat bersifat **elektrolit lemah** pada urin normal (4,8-7,5) → sebagian besar berada dalam bentuk tidak terdisosiasi → mudah larut lemak → **direabsorbsi**

Obat **asam lemah** (asam salisilat, fenobarbital) **ekskresinya akan meningkat bila urin dibuat basa** dan akan menurun bila urin dibuat asam

Obat **basa lemah** (klorokuin, prokain, meperidin, kuinin) → sebaliknya????

EKSKRESI

c. SEKRESI AKTIF TUBULUS GINJAL

- Obat dapat bergerak dari plasma melalui membran tubulus ginjal dengan mekanisme transpor aktif
- Contoh:
 - Bentuk terionisasi yg bersifat asam: asam salisilat, penisilin, probenesid, diuretika thiazid, konjugat sulfat, konjugat asam glukoronat, indometasin, klorpropamin dan furosemid
 - Bentuk terionisasi yg bersifat basa: morfin, kuinin, meperidin, prokain, histamin, tiamin, dopamin, dan turunan amonium kuarterner

EKSKRESI

3. Ekskresi obat melalui EMPEDU

Obat dengan **BM <150** dan obat yang telah dimetabolisme menjadi senyawa yang lebih polar dapat **diekskresi dari hati** (Umumnya obat dalam bentuk konjugasi dengan glukoronat, sulfat maupun glisin) → **empedu** → **usus** dengan mekanisme transpor aktif (contoh: penisilin, rifampisin, streptomisin, tetrasiklin, hormon steroid)

Di usus:

- Langsung diekskresi melalui tinja
- Dihidrolisis oleh enzim dan bakteri usus menjadi senyawa nonpolar → obat direabsorpsi ke plasma → hati → empedu → usus (**SIKLUS ENTEROHEPATIK**) → masa kerja obat lebih lama

Contoh: estrogen, digitoksin, indometasin, fenolftalein

EKSKRESI

4. Ekskresi jalur lain

- Misalnya melalui saliva, air susu ibu, keringat, rambut, air mata
- Obat yang diekskresi melalui ini sangat jarang

*Thank
You*