# PENGANTAR KIMIA MEDISINAL

Oleh :
apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.

PRODI FARMASI
STIKES NOTOKUSUMO

# Kontrak pembelajaran

Pertemuan : 14 kali pertemuan

Dosen : apt. Dian Purwita Sari. M.Biotech.

Desy Ayu Irma Permatasari, M.Pharm.Sci.

apt. Nova Ermawati, M.Farm.

Penilaian : UTS: 20 %

UAS: 20%

Tugas: 40%

Aktifitas partisipatif: 20%

**Bu Dian**

- Pendahuluan kimia medisinal
- Hubungan sifat fisika kimia obat dengan aktifitas dan interaksi obat dengan reseptor
- Hubungan stereokimia dengan aktifitas obat
- Hubungan struktur kimia obat dengan proses adsorpsi dan distribusi

**Bu Desy**

- Hubungan struktur kimia obat dengan proses metabolisme dan ekskresi
- Hubungan kuantitatif antara struktur dan aktivitas obat
- Konsep pengembangan dan penemuan obat baru sintetik dan bahan alam

**Bu Nova**

- Obat Antibiotika, Obat Antiinfeksi, Obat Adrenergik dan Obat Kolinergik
- Obat Antiulcer, Obat Antikanker, Obat Diuretik, Obat Analgetik Opioid

# PENUGASAN KIMIA MEDISINAL

**Tugas kelompok (per kelas menjadi 9 kelompok: 4-5 mhs per kelompok):**

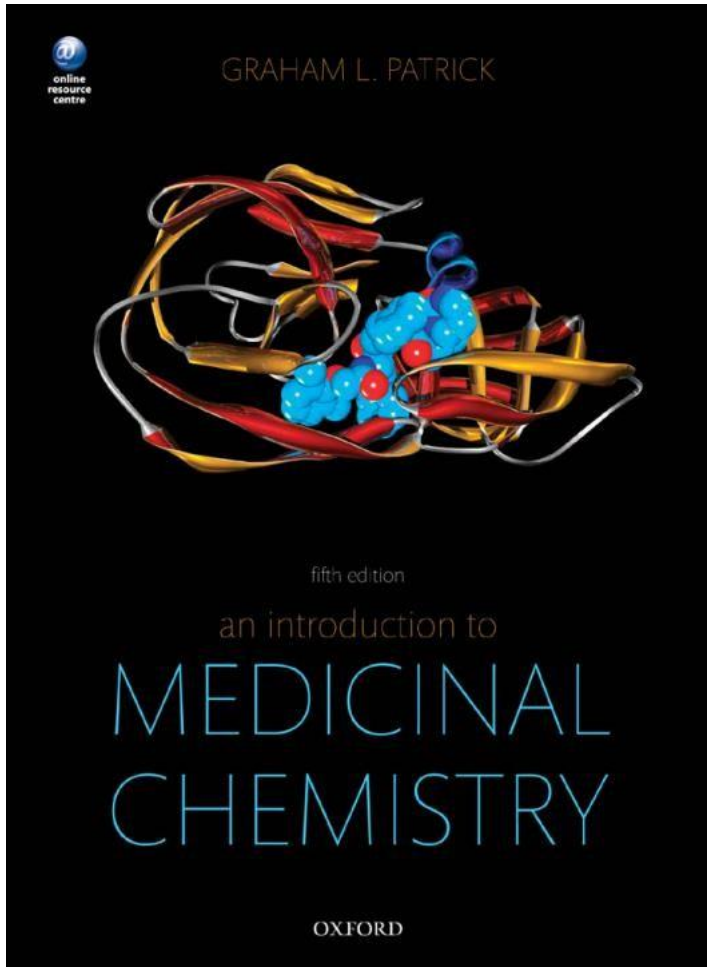
- Tugas 1 (dengan bu Desy): Mengumpulkan referensi mengenai hubungan struktur dan aktifitas obat.
- Tugas 2 (dengan bu Nova): Presentasi mengenai hubungan struktur dan aktifitas obat (membuat ppt dan presentasi).

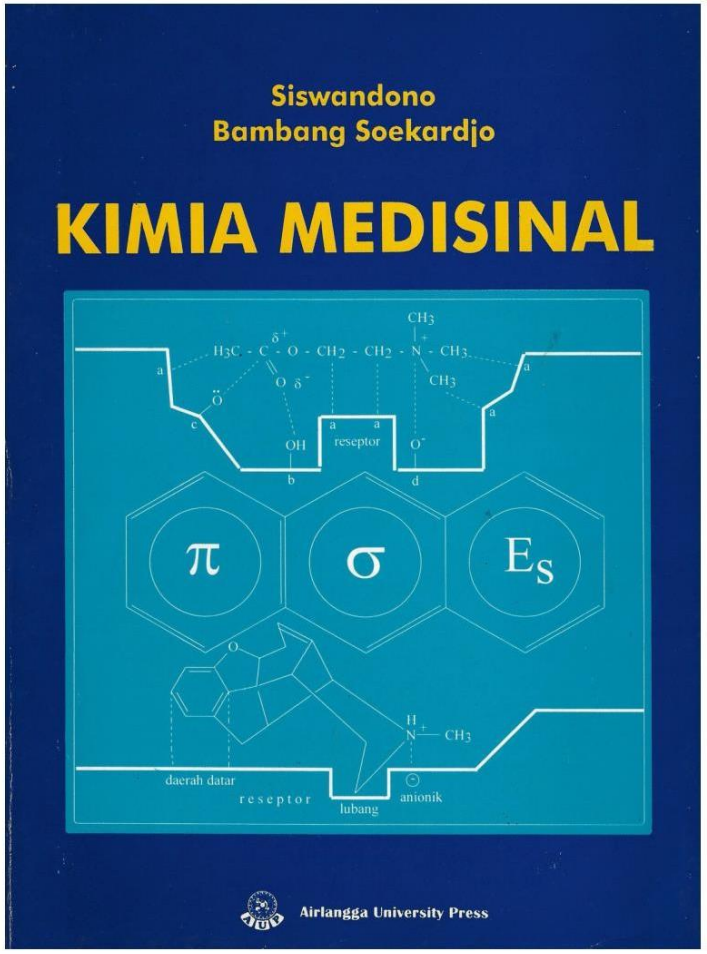
- Pilihan golongan obat: antibiotik, antiinfeksi (virus, jamur, protozoa, antelmintik, dll), adrenergik/kolinergik (agonis, antagonis), antikanker, antidiabetes, psikotropik, antihistamin, dll.

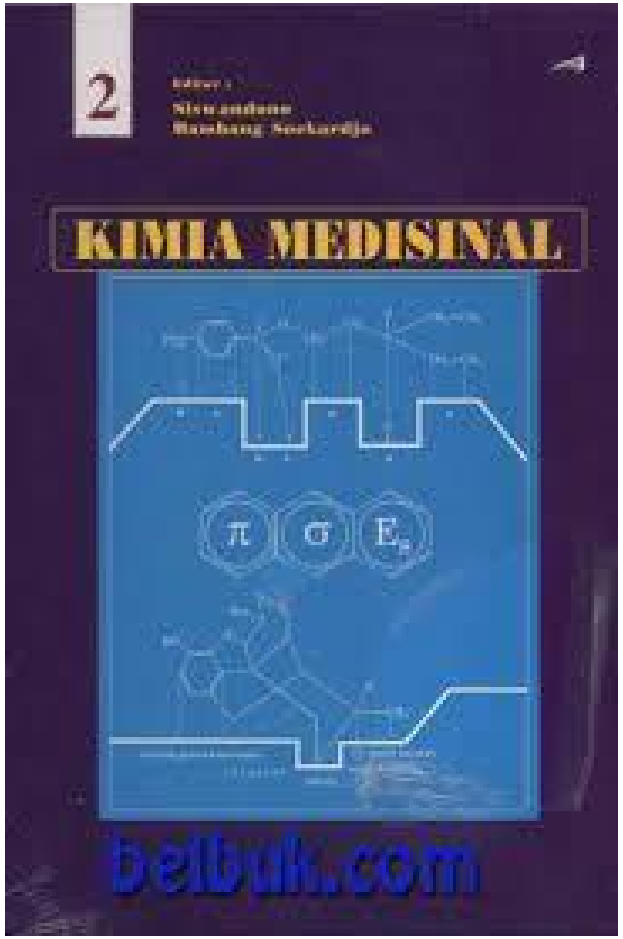
- Presentasi: (silakan berdiskusi dengan bu Nova)
  - di kelas, atau
  - dengan membuat rekaman yang diupload di youtube, publikasikan tayangan kepada rekan-rekan dan publik untuk disimak dan mendapat respon/tanggapan (komen, like).

- Batas waktu:
  - **kumpulan referensi: sebelum UTS, dengan bu Desy Ayu Irma**
  - **presentasi: silakan bersepakat dengan bu Nova.**

# Referensi


online resource centre
GRAHAM L. PATRICK
fifth edition
an introduction to
MEDICINAL CHEMISTRY
OXFORD


Siswandono
Bambang Soekardjo
KIMIA MEDISINAL
reseptor
daerah datar
reseptor
lubang
anionik
Airlangga University Press


2
KIMIA MEDISINAL
belbuk.com

# PENGANTAR KIMIA MEDISINAL

Oleh :
apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.

PRODI FARMASI
STIKES NOTOKUSUMO

# MEDICINAL CHEMISTRY

## Why It's Important?



Drug Design
Drug Development

Create and refined molecules

Improve human health and reduce suffering

Interdisciplinary subject



# Materi

- Definisi
- Ruang Lingkup
- Keterkaitan dengan Bidang Ilmu Lainnya
- Pengembangan Obat Baru
- Peran Kimed dalam Pengembangan Obat



# Definisi

- **Kimia Medisinal (Burger, 1970)**

ılmu pengetahuan yang merupakan cabang dari ilmu kimia dan biologi, yang digunakan untuk memahami dan menjelaskan mekanisme kerja obat. Sebagai dasar adalah mencoba menetapkan **hubungan struktur kimia dan aktivitas biologis obat**, serta menghubungkan **perilaku biodinamik melalui sifat-sifat fisik dan reaktifitas kimia senyawa**.



# Definisi

- **IUPAC (1974)** International Union of Pure and Applied Chemistry

Ilmu pengetahuan yang mempelajari penemuan, pengembangan, identifikasi dan interpretasi cara kerja senyawa biologis aktif (obat) pada tingkat molekul.



# Definisi

- **Kimia Medisinal menurut Taylor dan Kennewell (1981)**

Studi kimiawi senyawa atau obat yang dapat memberikan efek menguntungkan dalam sistem kehidupan dan melibatkan studi hubungan **struktur kimia senyawa dengan aktivitas biologis serta mekanisme cara kerja senyawa pada sistem biologis,** dalam usaha mendapatkan efek pengobatan yang maksimal dan memperkecil efek samping yang tidak menguntungkan.

# Definisi

**Disimpulkan**

**Kimia medisinal**

**Ilmu yang mempelajari hubungan struktur kimia suatu senyawa atau obat dengan aktivitas biologisnya**



# Ruang Lingkup

- Isolasi & Identifikasi senyawa aktif dalam tanaman yang secara empirik telah digunakan untuk pengobatan
- Sintesis struktur analog dari bentuk dasar senyawa yang mempunyai aktivitas pengobatan yang potensial
- Mencari struktur induk baru dengan cara sintesis senyawa organik, dengan atau tanpa berhubungan dengan zat aktif alamiah
- Menghubungkan struktur kimia dengan cara kerja obat
- Mengembangkan rancangan obat
- Mengembangkan hubungan struktur dan aktivitas biologis melalui sifat kimia fisika dengan bantuan statistik



# Kimia Medisinal

Biologi

Fisika

Matematika

Kimia

Biokimia

Farmakologi

Kimia Organik

Statistika, komputer

Multi disiplin yang melibatkan banyak disiplin ilmu lainnya

**Sintesis, Kimia Organik**

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

**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

# Sejarah Kimia Medisinal

## Obat pada Zaman Kuno

Obat telah dikenal pada masyarakat : Cina, Hindus, Mayans dan Medetarinia diantaranya :

- Chang sang (alkaloid antimalarial)
- Ma Huang (didalamnya terdapat efedrin)
- Ipecacuanha (ada emetin sebagai anti disentri)

## Abad Pertengahan

Paraceius menggunakan antimony dan garamnya dalam semua ramuan untuk menyembuhkan penyakit

## Abad 19

- Ilmu kimia berkembang pesat
- Mulai disusun herbal pharmacopoeia
- Sintesis mulai berkembang. Misal : Asam asetat dari metana
- Penelitian obat banyak mengeksplorasi sumber tanaman
- Banyak dilakukan isolasi misal: morfin, emetin, kafein
- Mulai digunakan obat dari senyawa tunggal
- Industri farmasi berkembang pada akhir abad 19

## Abad 20

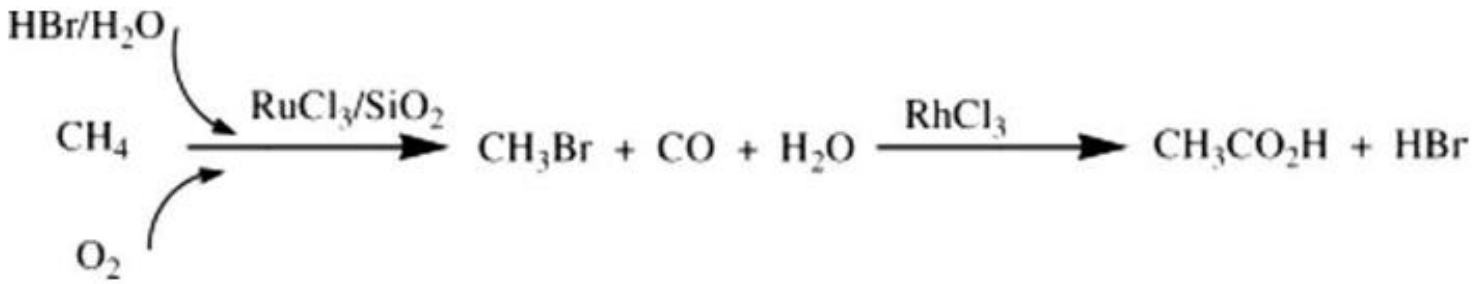
Kimia sintetik berkembang pesat, penemuan obat baru dengan pencetakan moderen





# Sejarah Kimia Medisinal

Asam asetat disintesis dari metana melalui dua tahap. Tahap pertama, gas metan, bromina dalam bentuk hidrogen bromida (40 wt% $HBr/H_2O$) dan oksigen direaksikan dengan menggunakan katalis $Ru/SiO_2$ menghasilkan $CH_3Br$ dan CO. Tahap kedua $CH_3Br$ dan CO direaksikan lagi dengan $H_2O$ dengan bantuan katalis $RhCl_3$ menghasilkan asam asetat dan asam bromida. Mekanisme reaksinya dapat ditunjukkan:








# OBAT

**Definisi Obat**

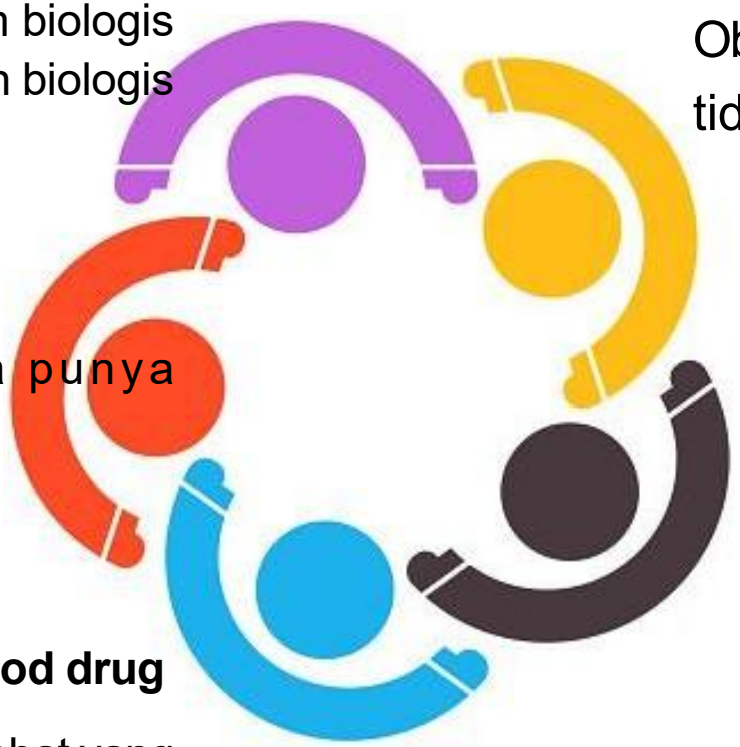
Obat adalah setiap molekul yang berinteraksi dengan system biologis dan menghasilkan respon biologis

**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

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

Apakah obat dapat menjadi racun?

Apakah racun dapat menjadi obat?

# Apakah Obat Benar-Benar Aman?

**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



## Arsenik

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

## Bisa ular

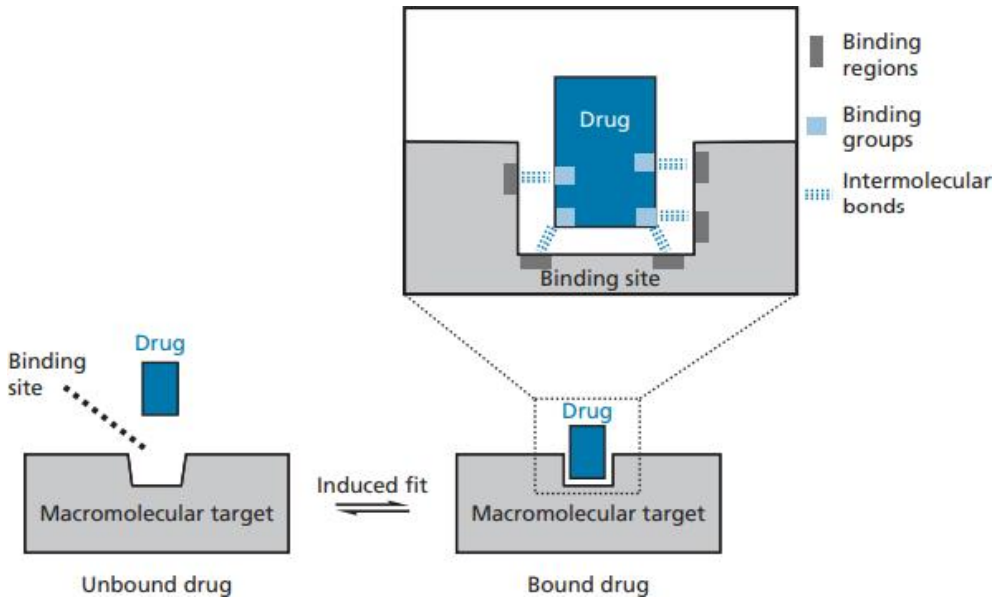
Bisa ular sangat beracun, namun dapat menjadi titik awal penemuan ACE inhibitor

**Penisilin**

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

# 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 molekulmya**

Dikelompokkan berdasarkan kemiripan rangka strukturnya, misal:

- Antibiotik beta lactam
- Barbiturat
- Steroid

**Berdasarkan Molekul Targetnya**

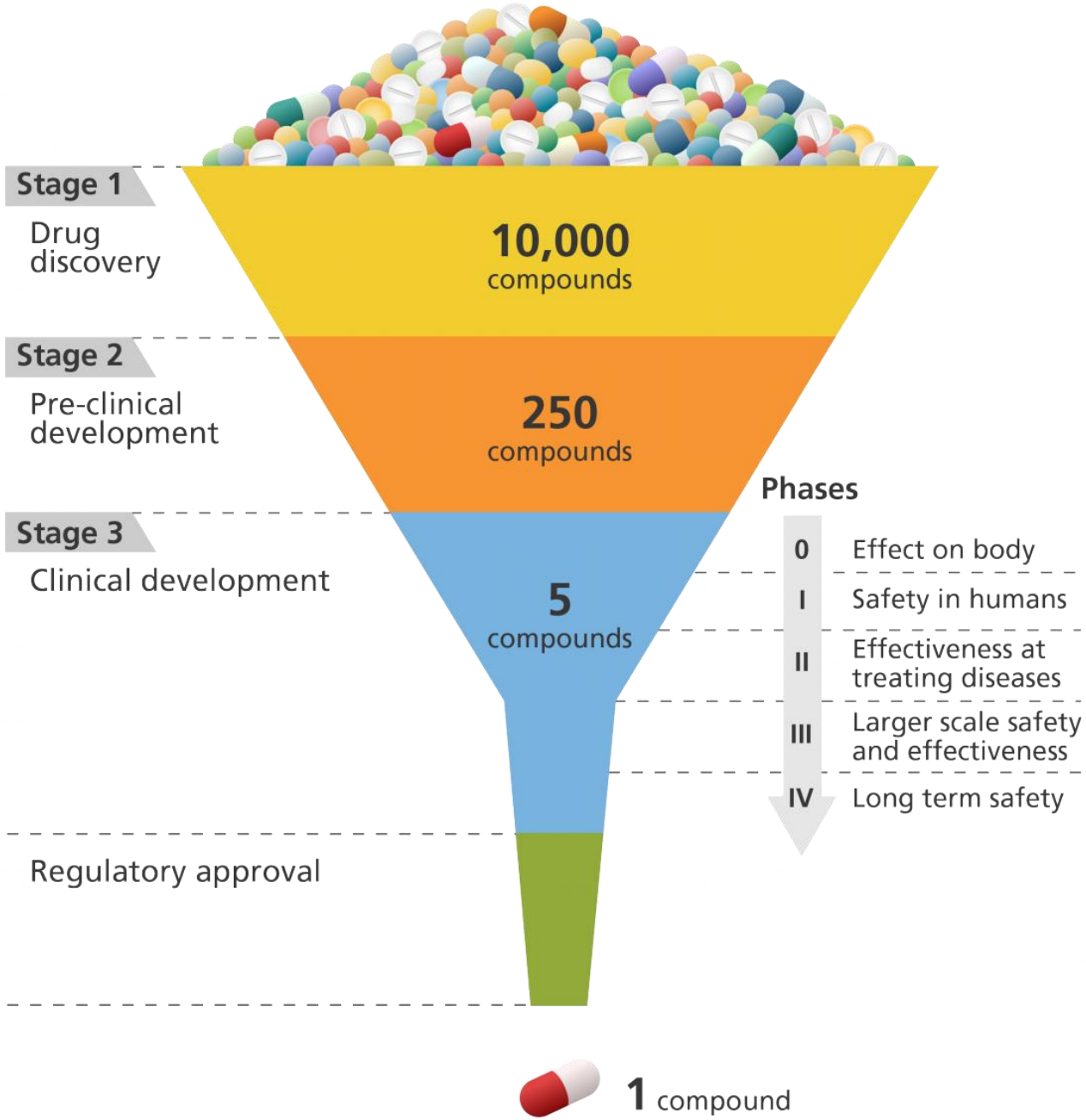
Berdasarkan molekul yang menjadi target kerjanya, misalkan:

Antikolinesterase

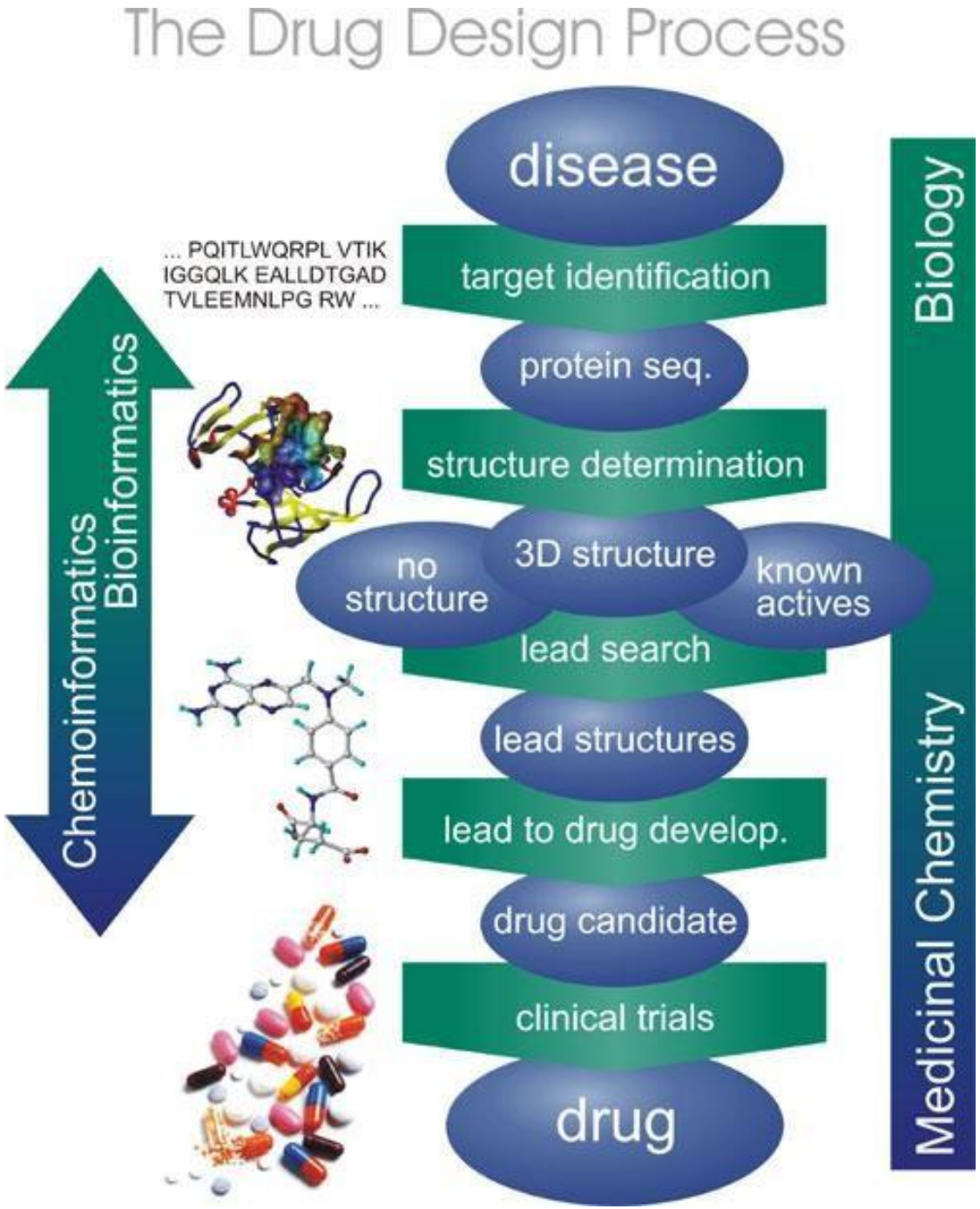
- **Agonis** dopamine
- **Antagonis** dopamin

# Pengembangan Obat Baru

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



# Pengembangan Obat Baru





# RANCANGAN OBAT

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

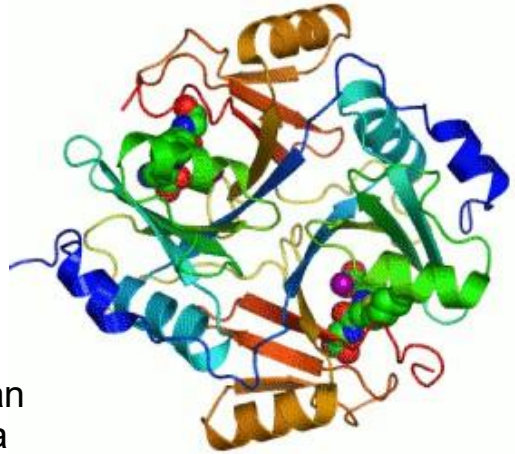
- Elaborasi sistematik
- Mengembangkan obat yang sudah ada
- Aktivitas optimal & efek samping minimal
- Manipulasi molekul



# PENCARIAN SENYAWA AKTIF

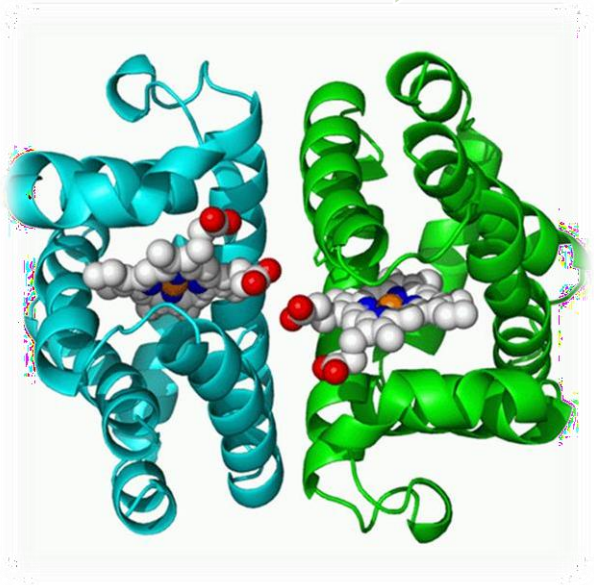
**Pencarian senyawa penuntun**

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



**Modifikasi struktur**

- Mensintesis sejjumlah senyawa penuntun, melakukan identifikasi struntur danmenguji aktivitas biologisnya



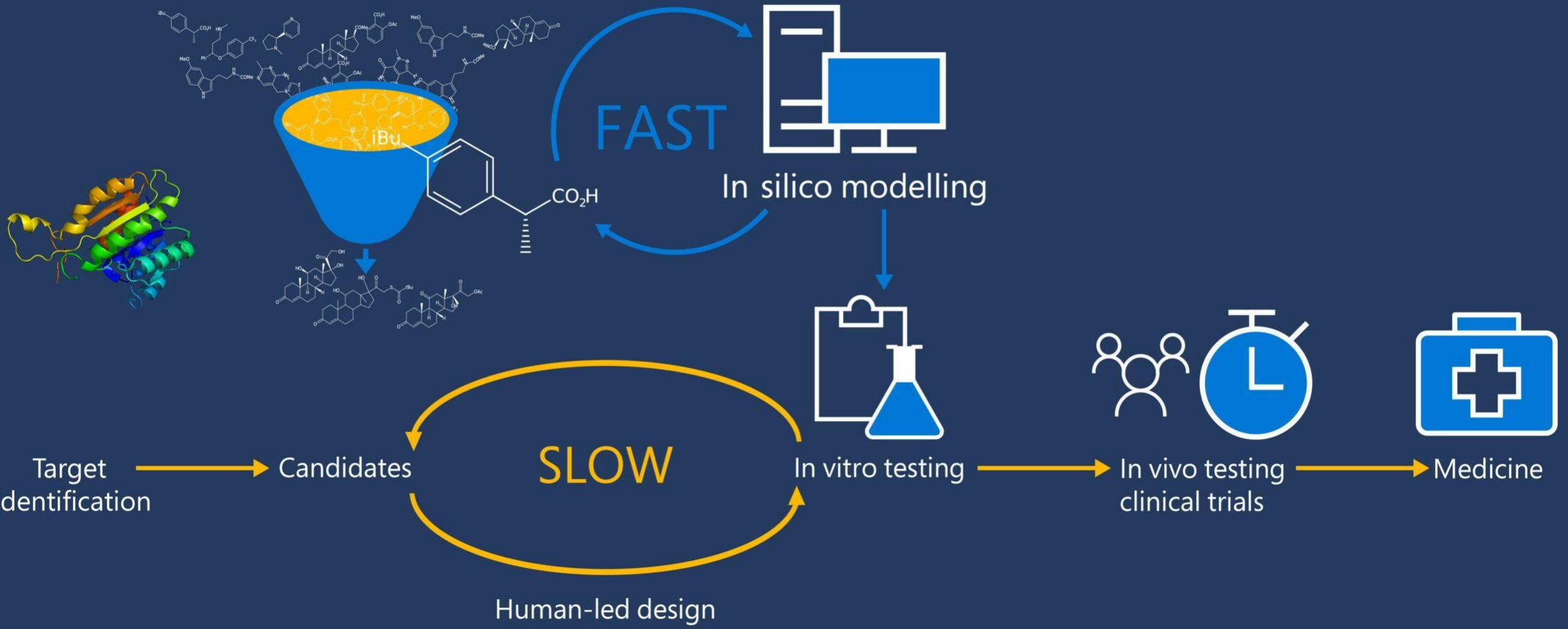
**HKSA**

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

**Statistik**

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

# Computer-aided drug design



Penapisan Farmakologis

Uji Toksisitas Akut

Uji Stabilitas

Uji Farmakologis Lanjut

Uji Toksisitas Sub Akut

Uji Farmakokinetik pada Hewan

Uji Teratogenik & Mutagenik



Uji Klinis Fase I (Keamanan)

Pengembangan & Uji Stabilitas Bentuk Sediaan

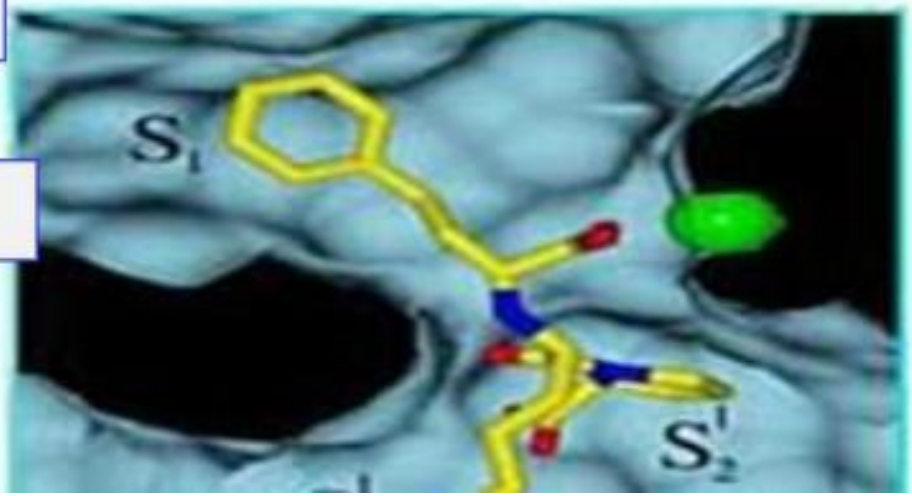


Uji Klinis Fase II (Efikasi)

Studi Toksisitas Klinik

Uji Farmakokinetik Pada Manusia

Uji Klinis Fase III (Efikasi Multi Centre)




Pemasaran Obat Baru

Uji Klinis Fase IV (MESO)



# 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 metabolism (Pro-drug)
4. **Studi Biomolekul dan Endokrinologi**→ senyawa antara proses metabolism dan biokatalisis
5. **Studi Perbandingan Biokimia** → perbedaan proses biokimia antar spesies-aksi selektif pada spesies tertentu

# Examples used natural product (NP) resources in drug discovery

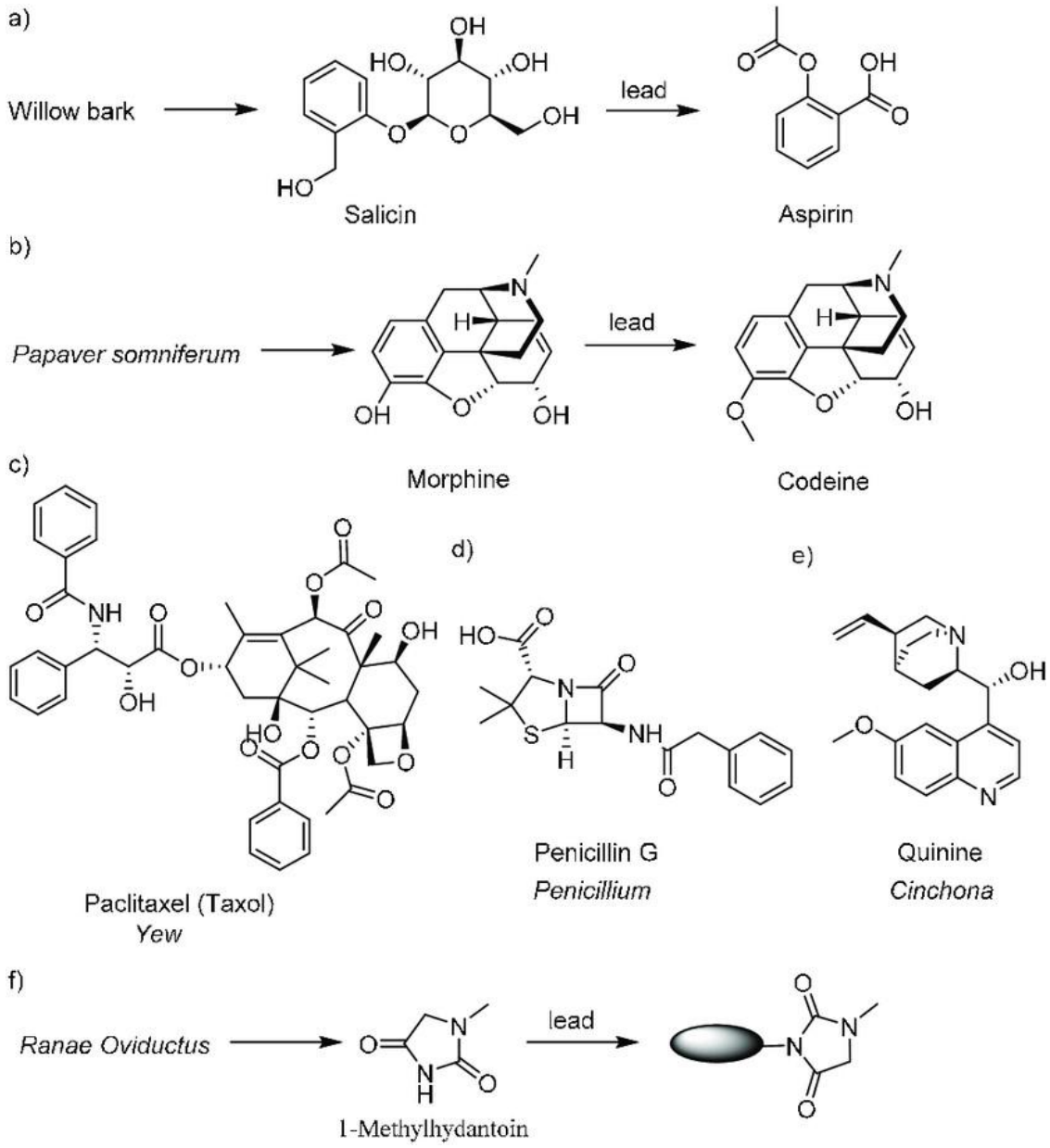
(a) Aspirin was developed from natural product salicin.

(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.

(e) (f) The strategy of developing dual-active agents using a natural product lead compound 1-methylhydantoin.





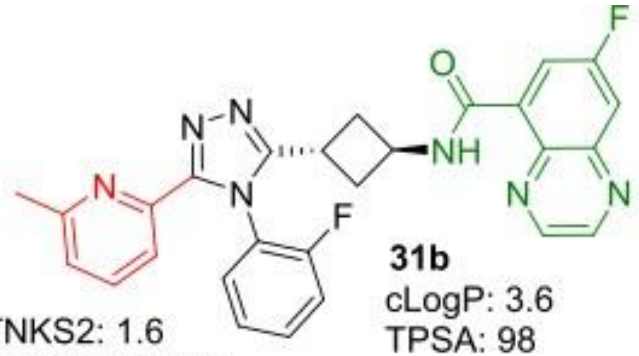
# Mencari Senyawa Penuntun

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

# Thankyrase → enzim polymerase as lead compound



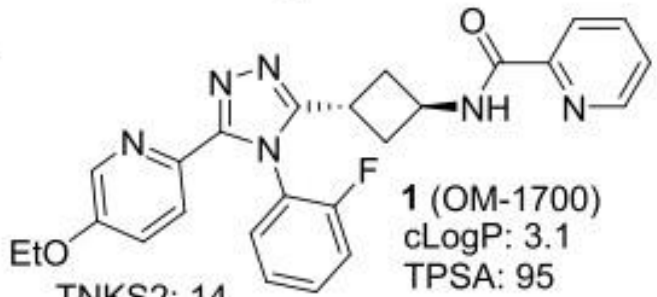
**22a**
cLogP: 3.9
TPSA: 136
TNKS2: 0.73
HEK293: 0.81



**31b**
cLogP: 3.6
TPSA: 98
TNKS2: 1.6
HEK293: 0.169



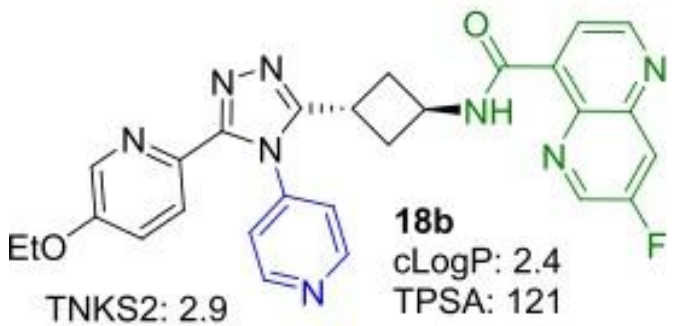
**31a**
cLogP: 3.5
TPSA: 98
TNKS2: 1.7
HEK293: 1.5



**1** (OM-1700)
cLogP: 3.1
TPSA: 95
TNKS2: 14
HEK293: 19



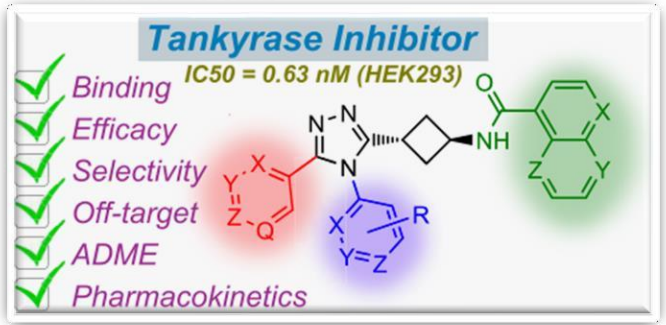
**30b**
cLogP: 3.2
TPSA: 98
TNKS2: 2
HEK293: 0.794



**18b**
cLogP: 2.4
TPSA: 121
TNKS2: 2.9
HEK293: 6



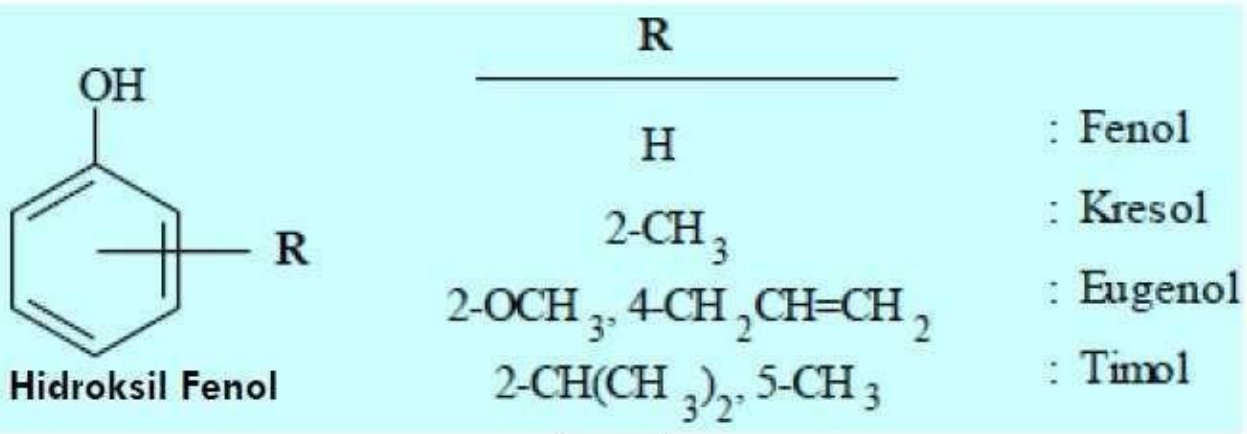
**24** (OM-153)
cLogP: 3.4
TPSA: 108
TNKS2: 2.0
HEK293: 0.63

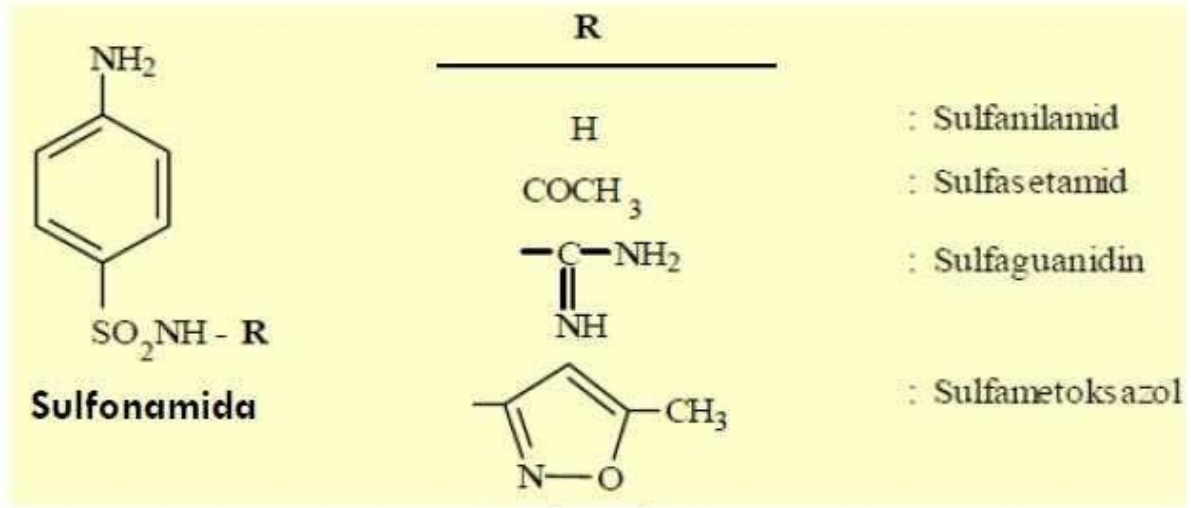


# Struktur Vs Aktivitas

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

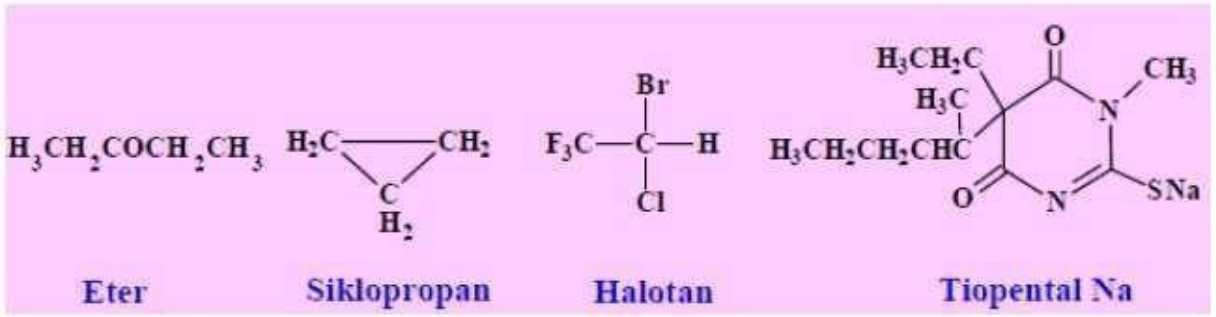
- Senyawa dengan gugus fungsional yang sama dan mempunyai aktivitas biologis yang sama → bekerja pada reseptor yang sama atau mempengaruhi proses biokimia yang sama pula



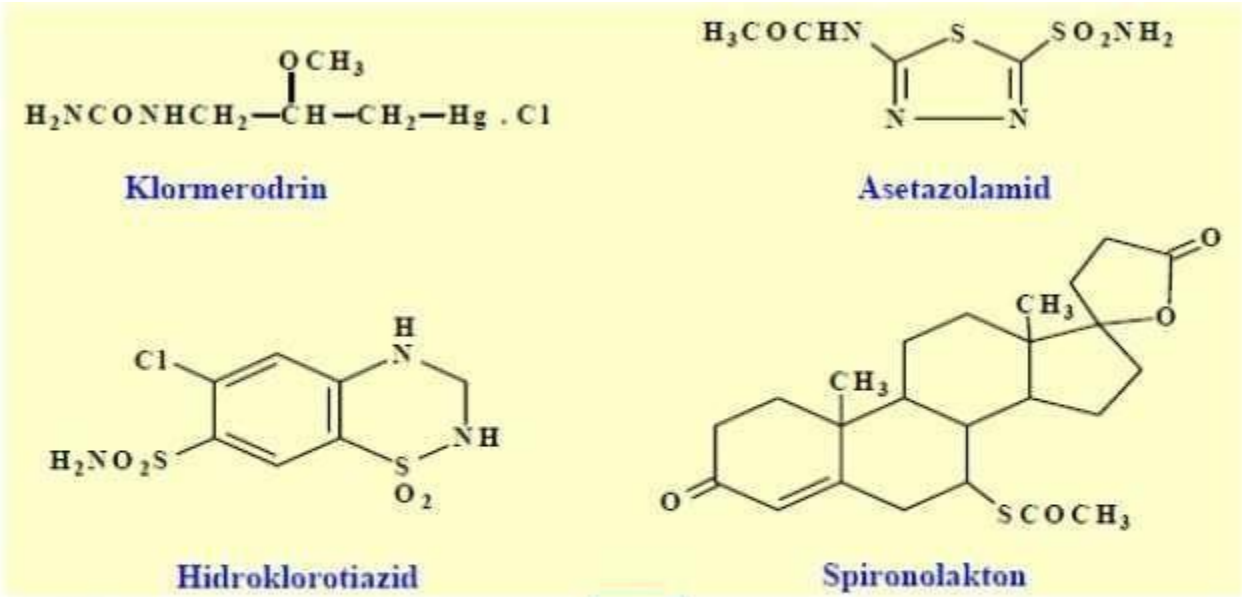
# Struktur Vs Aktivitas

- 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**



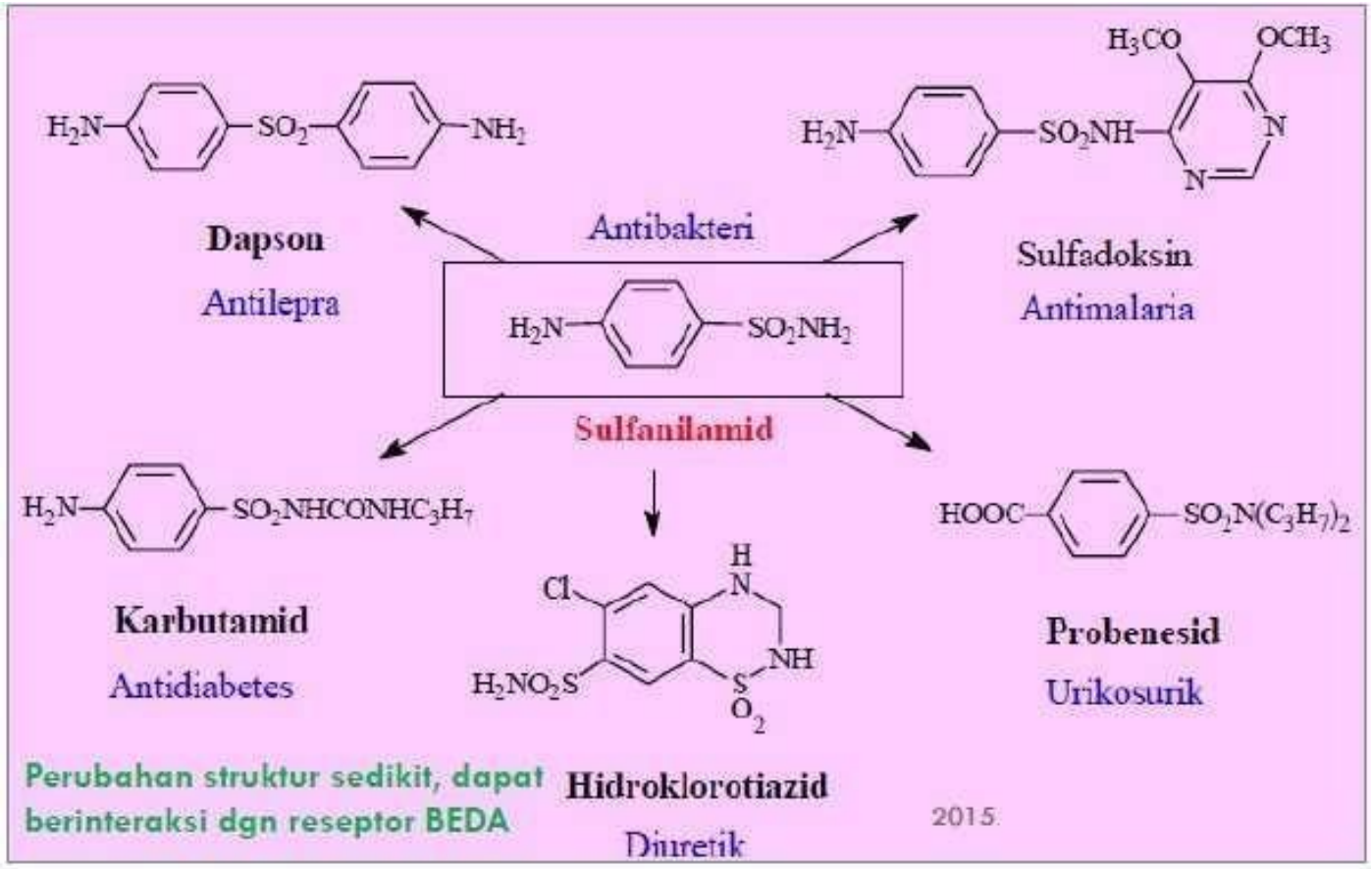

Proses biokimia BEDA (mekanisme kerjanya beda), efek biologisnya SAMA

**DIURETIK**

2015

# Struktur Vs Aktivitas

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

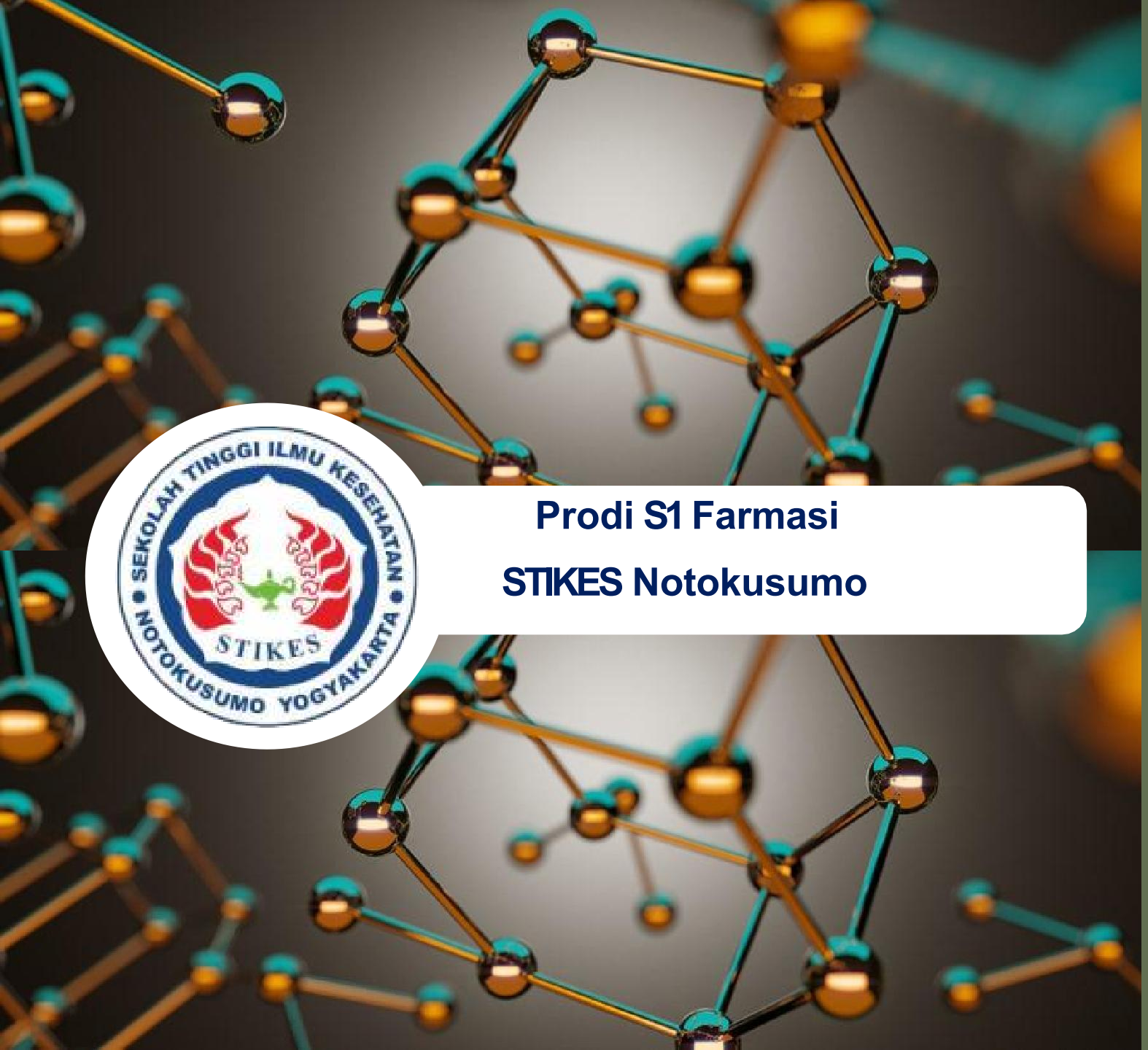




# Key Point

- 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.

# THE END



Prodi S1 Farmasi

STIKES Notokusumo

# Hubungan sifat fisika kimia obat dengan aktivitas dan Interaksi obat dengan reseptor

apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.

# Hubungan Sifat Fisika Kimia Obat dengan Aktivitas Biologis Obat

- Sifat kimia fisika dapat mempengaruhi aktivitas biologis obat oleh karena dapat mempengaruhi distribusi obat dalam tubuh dan proses interaksi obat-reseptor
- Beberapa sifat kimia fisika penting yang berhubungan dengan aktivitas biologis :

**IONISASI**

**PEMBENTUKAN KHELAT**

**POTENSIAL REDOKS**

**TEGANGAN PERMUKAAN**

# 1. 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

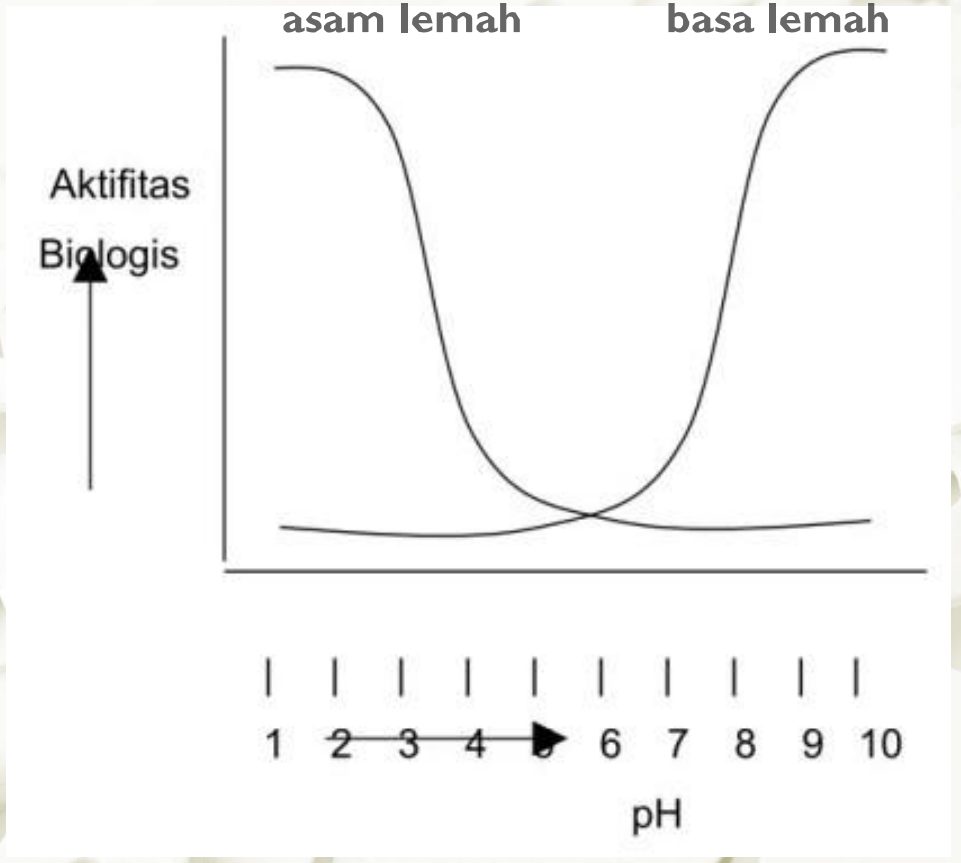
Turunan asam barbiturat, dapat menembus sawar darah otak dan menimbulkan efek penekanan fungsi SSP dan pernafasaan dalam bentuk tidak terion

**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 yang berinteraksi dengan reseptor besar – aktivitas biologis besar

# IONISASI DAN AKTIVITAS BIOLOGIS

## Bagaimana pengaruh pH pada obat bersifat asam dan basa lemah?




Contoh :

Asam benzoate, asam salisilat dan asam mandelate

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

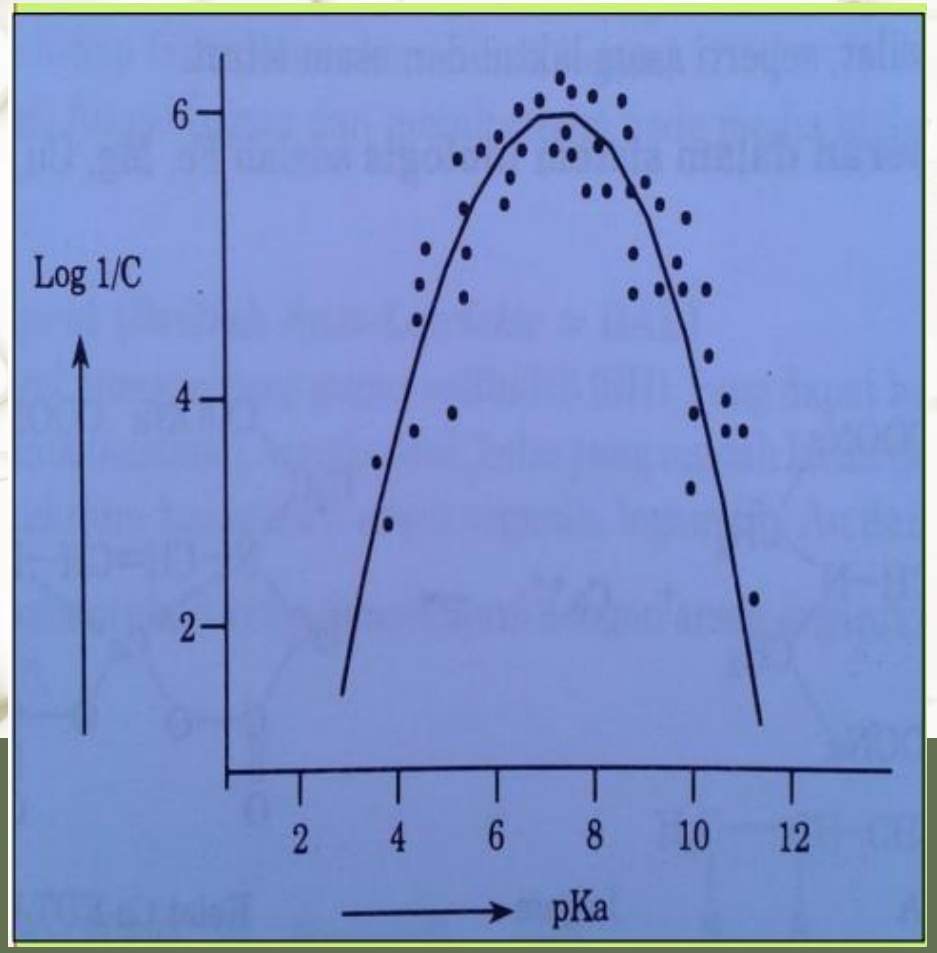
Fenobartital. pKa = 7,4??

# IONISASI DAN AKTIVITAS BIOLOGIS

## OBAT AKTIF DALAM BENTUK ION

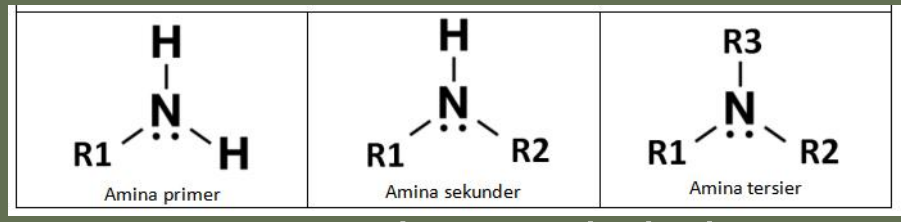
Beberapa senyawa obat menunjukkan aktivitas biologis yang meningkat bila derajad ionisasinya meningkat. Senyawa ion – sulit menembus membran biologis – efek biologis diluar sel

Postulat Bell dan Robin (1942) mengenai sulfonamida :



# 2. 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.

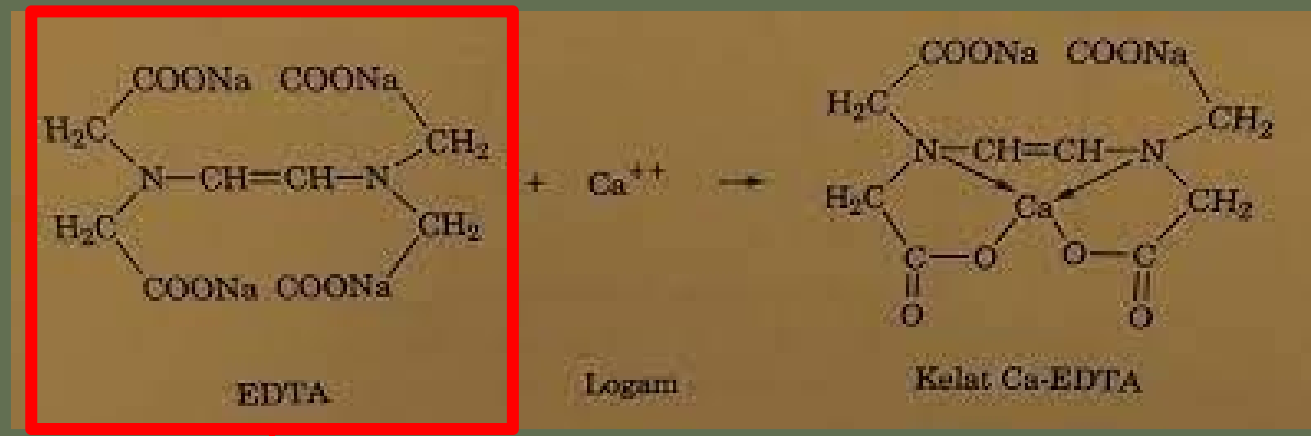



- Gugus yang dapat membentuk kelat a.l:

  Gugus amin primer, sekunder dan tersier, Oksim, Imin, Imin tersubtitusi, Tioter, Keto, Tioketo, Hidroksil, Tioalkohol, Karboksilat, fosfonat dan Sulfonat.

  Contoh :

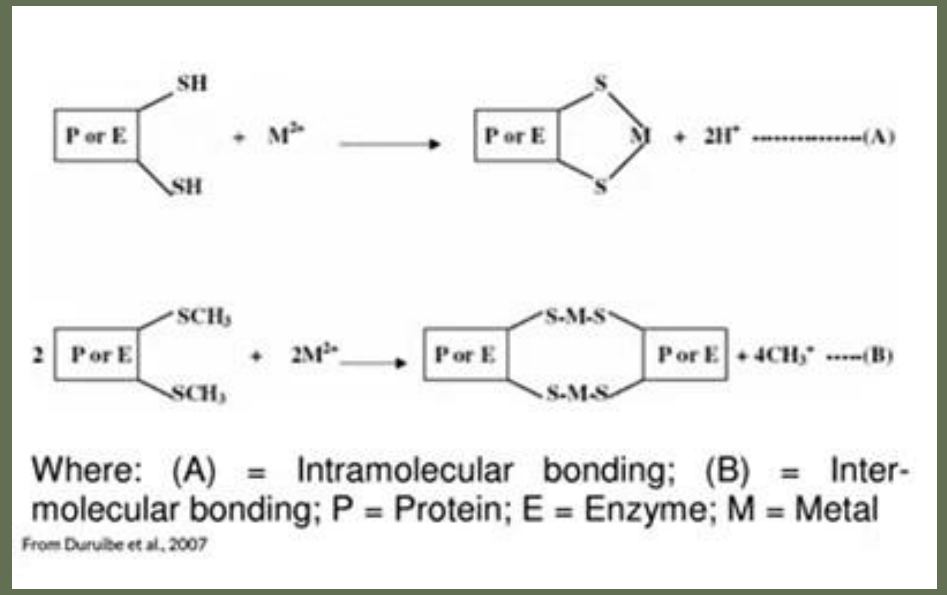
  kelat antara etilen diamin tetra asetat dengan Ca

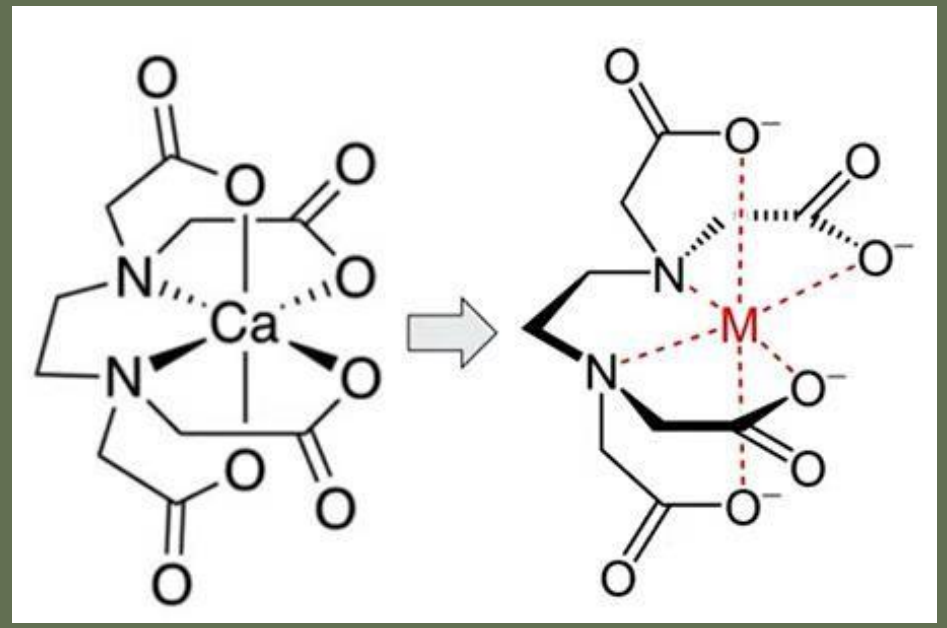



**Ligan** = senyawa yang dapat membentuk Struktur cincin dengan ion logam karena Mengandung atom yang bersifat electron Donor, seperti N, S, dan O

# Penggunaan Ligan di Bidang Farmasi

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

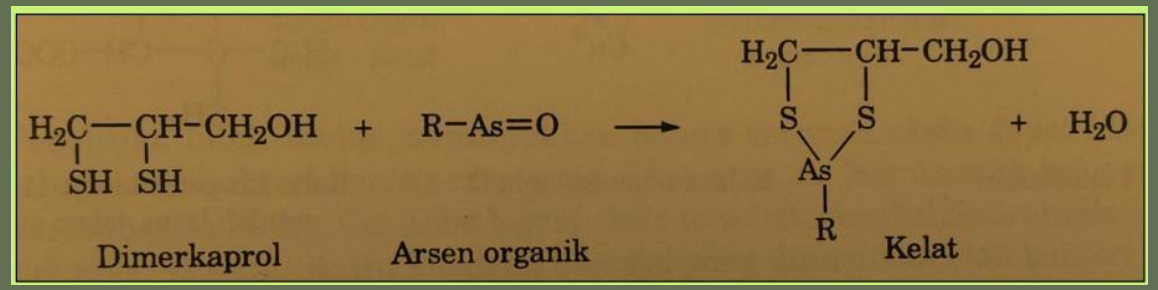


# Antidotum keracunan logam

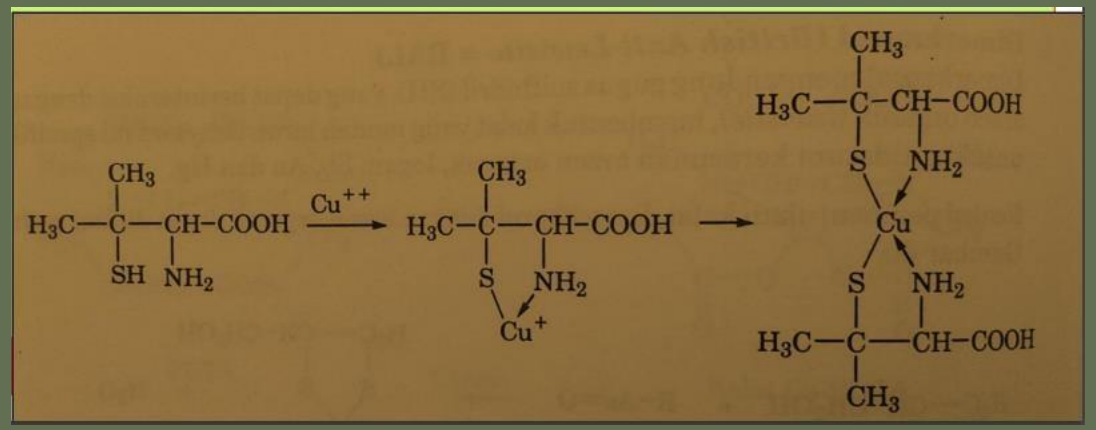
## Dimerkaprol

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

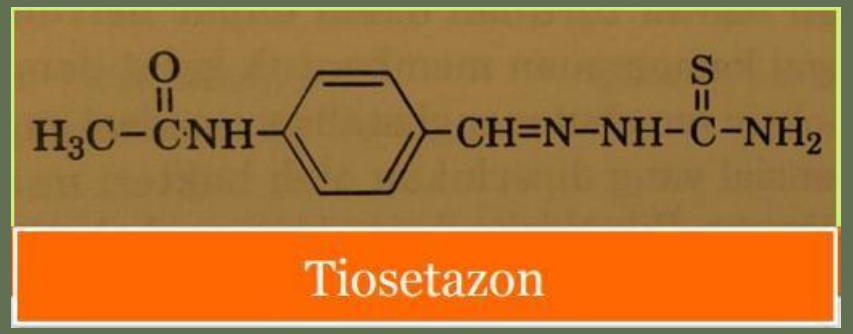
Merupakan senyawa hasil hidrolisis penisilin dalam suasana asam, digunakan untuk antidotum keracunan logam Cu, Au dan Pb. Digunakan juga untuk pengobatan penyakit wilson, penyakit genetik yang menyebabkan gangguan ekskresi Cu → kadar Cu di dalam darah >> Penisilamin+Cu++ → kelat yang mudah larut air

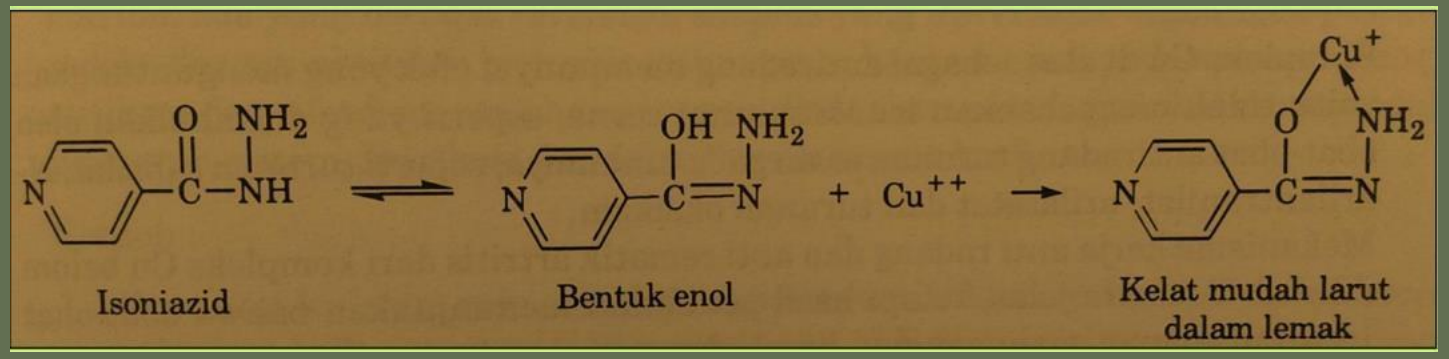


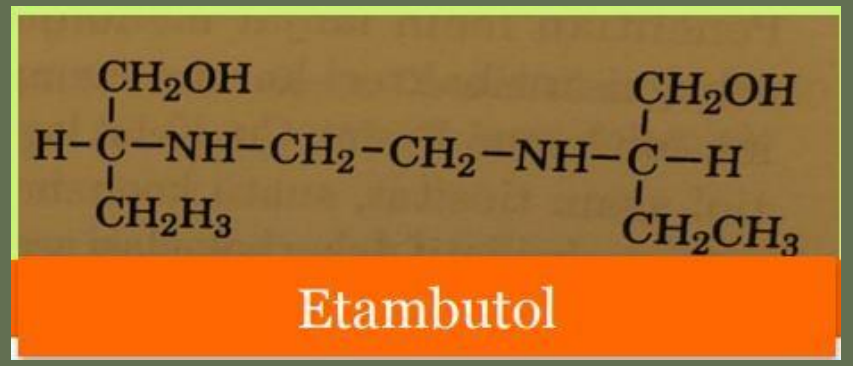
# Antimikroba

## Isoniazid, Tiosetazon dan Etambutol

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



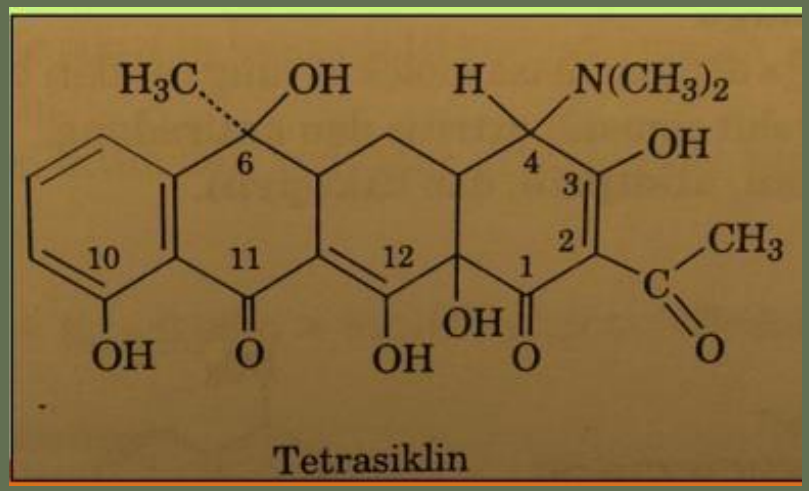



# Antimikroba

## Tetrasiklin

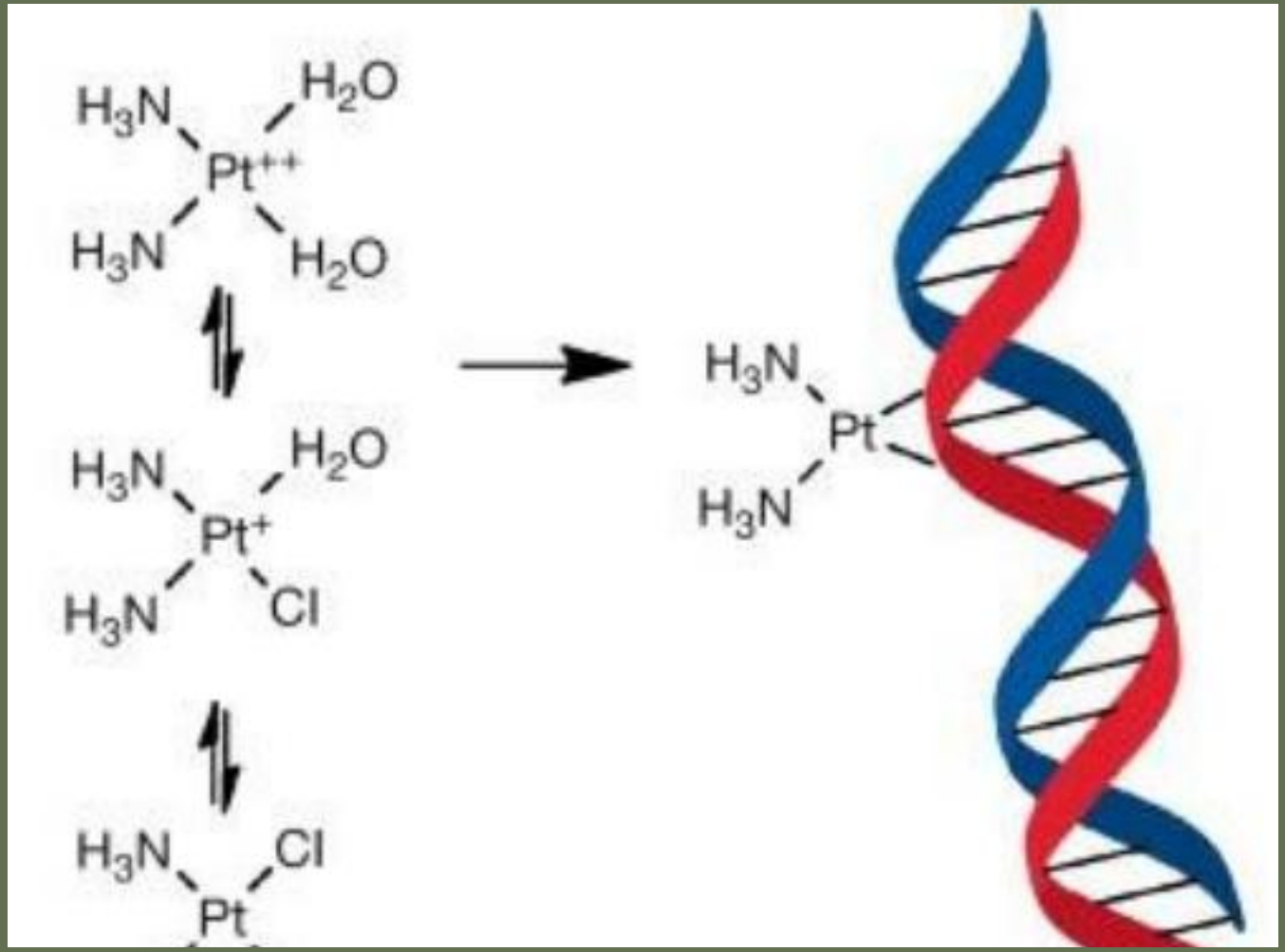
AB spektrum luas mengandung gugus hidroksil (C3) yang bersifat asam dan amin tersier (C4) yang bersifat basa dapat membentuk kelat dengan ion Mg++ bakteri. → Tetrasiklin juga dapat membentuk kelat dengan logam-logam lain → aktivitas menurun bila diberikan bersama susu yang mengandung Ca++, antasida yang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



# Anticancer

## Sisplatin

Cis-dikloroetilendiaminplatinum (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



# Cautions!!!!

**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 perusak histamin (histaminase)

# 3.
# POTENSIAL REDOKS DAN AKTIVITAS BIOLOGIS

**Potensial redoks** merupakan kecenderungan senyawa untuk memberi dan menerima electron

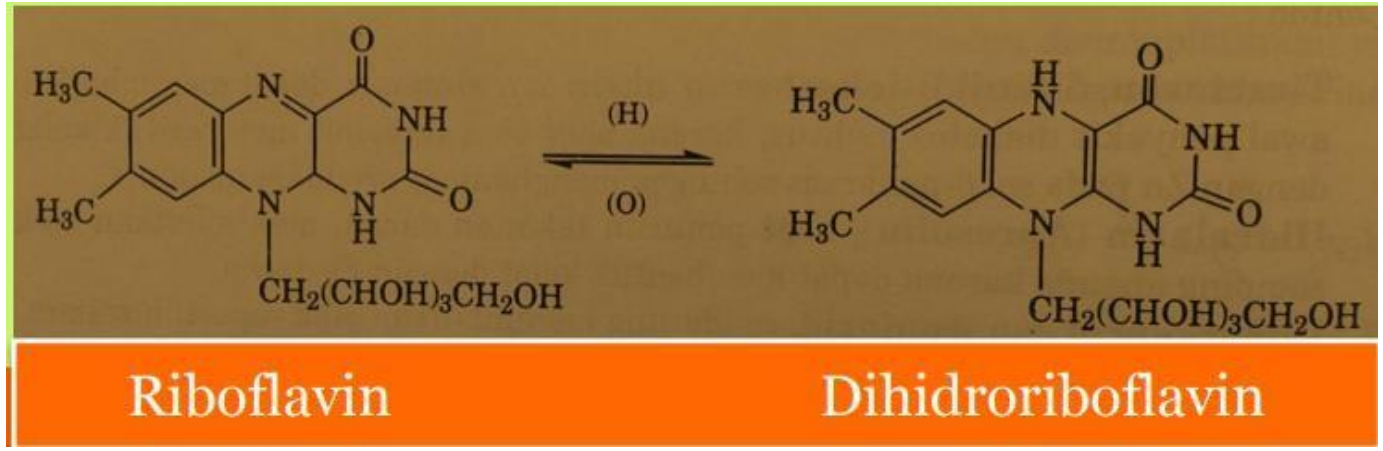
**Reaksi redoks** adalah perpindahan electron dari satu atom ke atom molekul yang lain.

Tiap reaksi pada organisme hidup terjadi pada **potensial redoks yang optimum**, dengan kisaran yang bervariasi, sehingga diperkirakan bahawa **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 reversivel.

# Riboflavin

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



# 4. AKTIVITAS PERMUKAAN DAN AKTIVITAS BIOLOGIS

**Senyawa untuk menurunkan tegangan permukaan → surfaktan**

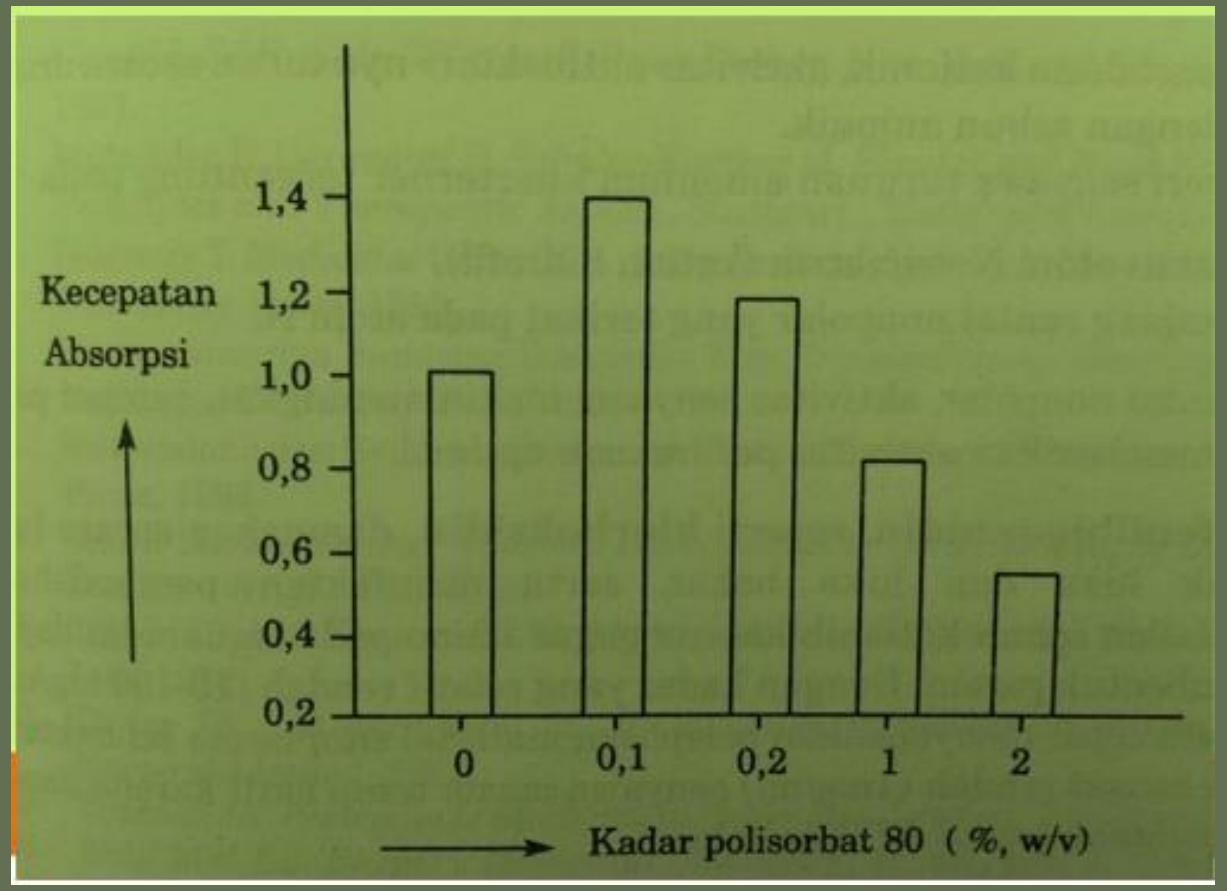
**Surfaktan mempengaruhi absorbsi obat. Aktivitasnya terhadap absorbsi obat tergantung pada:**

- ✓ Kadar surfaktan
- ✓ Struktur kimia surfaktan
- ✓ Efek surfaktan terhadap membran biologis
- ✓ Efek farmakologis surfaktan
- ✓ Adanya interaksi antara surfaktan dengan bahan-bahan pembawa atau bahan obat

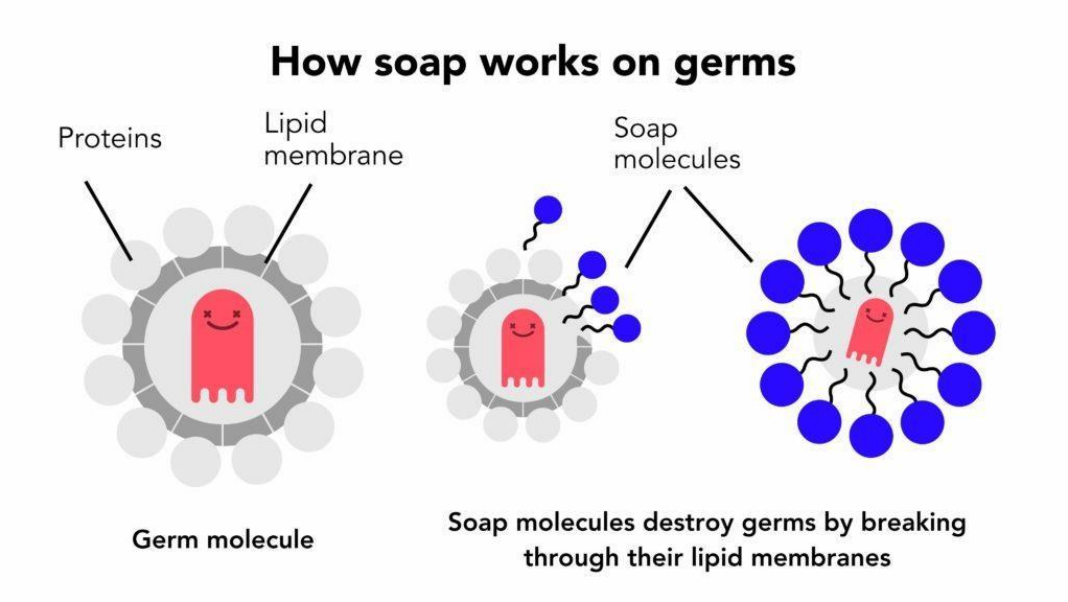
# Pengaruh surfaktan polisorbat 80 terhadap absorbsi sekobarbital

**Pada kadar rendah** surfaktan akan meningkatkan absorbsi secobarbital karena mempengaruhi membran biologis sehingga penetrasi sekobarbital >>

**Pada kadar tinggi**, surfaktan menyebabkan partisi obat ke dalam fasa air dan misel. Obat yang berada dalam fasa misel sukar menembus membran → kecepatan absorbsi menurun



# Surfaktan pada antibakteri



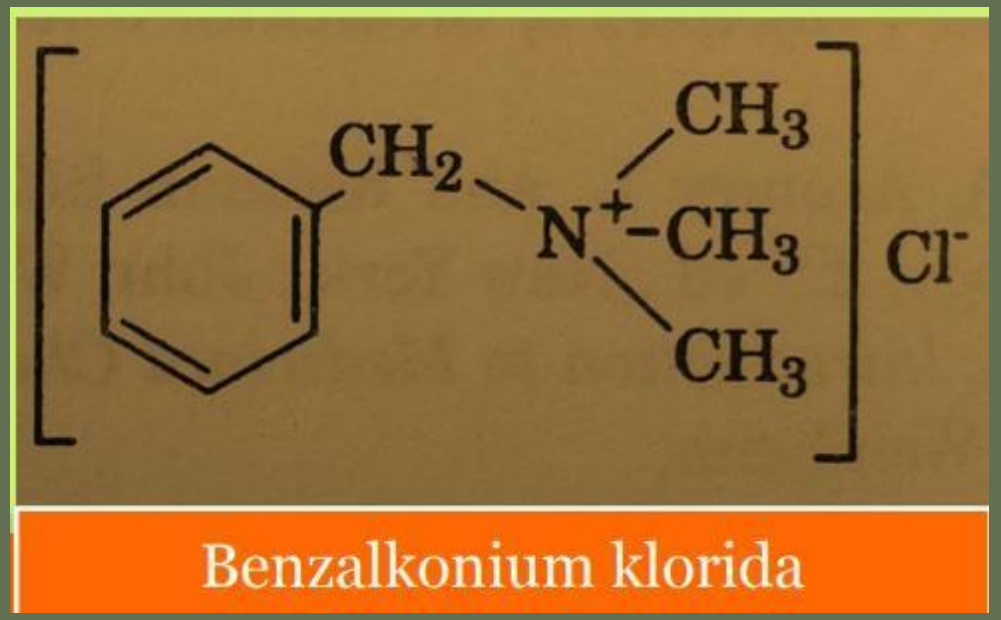

**Surfaktan memiliki aktivitas yang nyata terhadap permeabilitas membran sel bakteri**

- **Surfaktan dengan aktivitas ringan** → diabsorbsi 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.**

# Contoh

- **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.



Benzalkonium klorida

# INTERAKSI OBAT DENGAN RESEPTOR

# 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

- **katan Kovalen**

Ikatan kovalen merupakan ikatan yang paling kuat. Ikatan kovalen jarang terlibat dalam pembentukkan ikatan antara obat dengan reseptor, kecuali dengan enzim dan D N A

- **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 berlawan yang terdapat pada reseptor



# Interaksi dipol-dipol dan ion-dipol

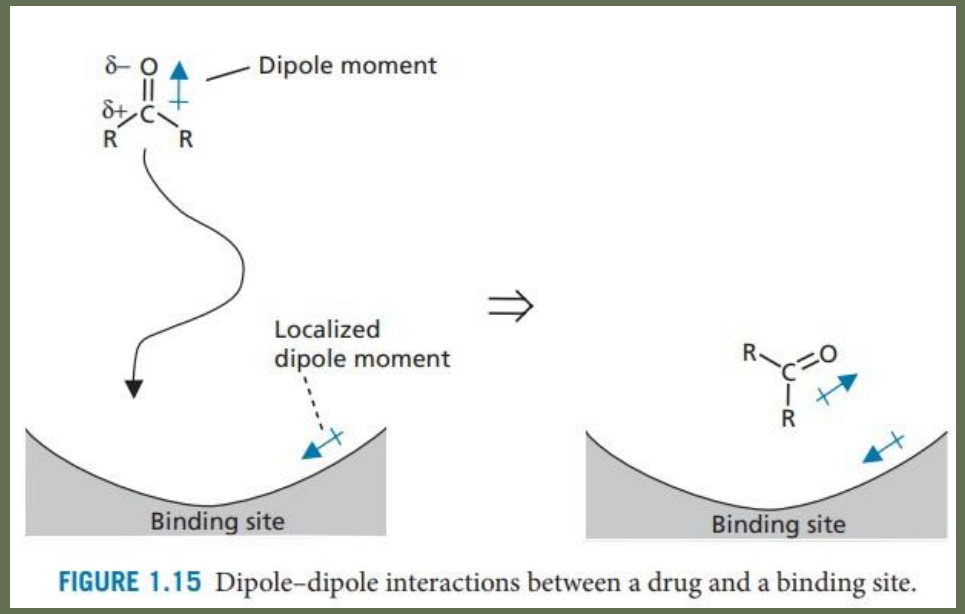



**FIGURE 1.15** Dipole–dipole interactions between a drug and a binding site.

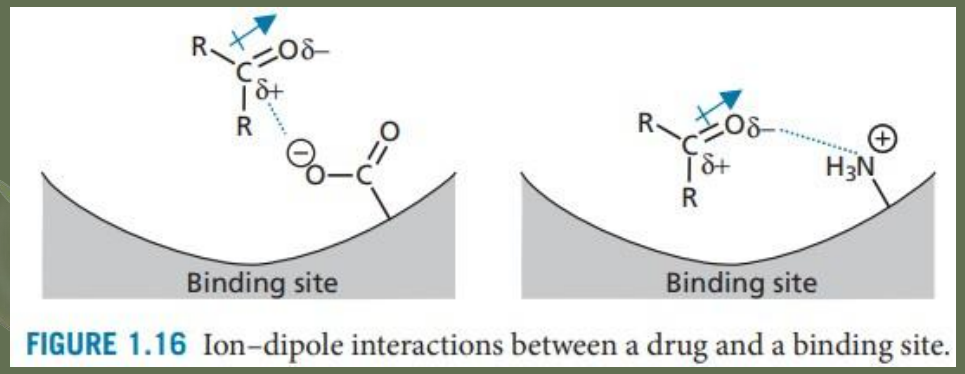



**FIGURE 1.16** Ion–dipole interactions between a drug and a binding site.

- 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

# 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 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

- **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 Walls adalah interaksi yang sangat lemah”

# Interaksi Van der Waals

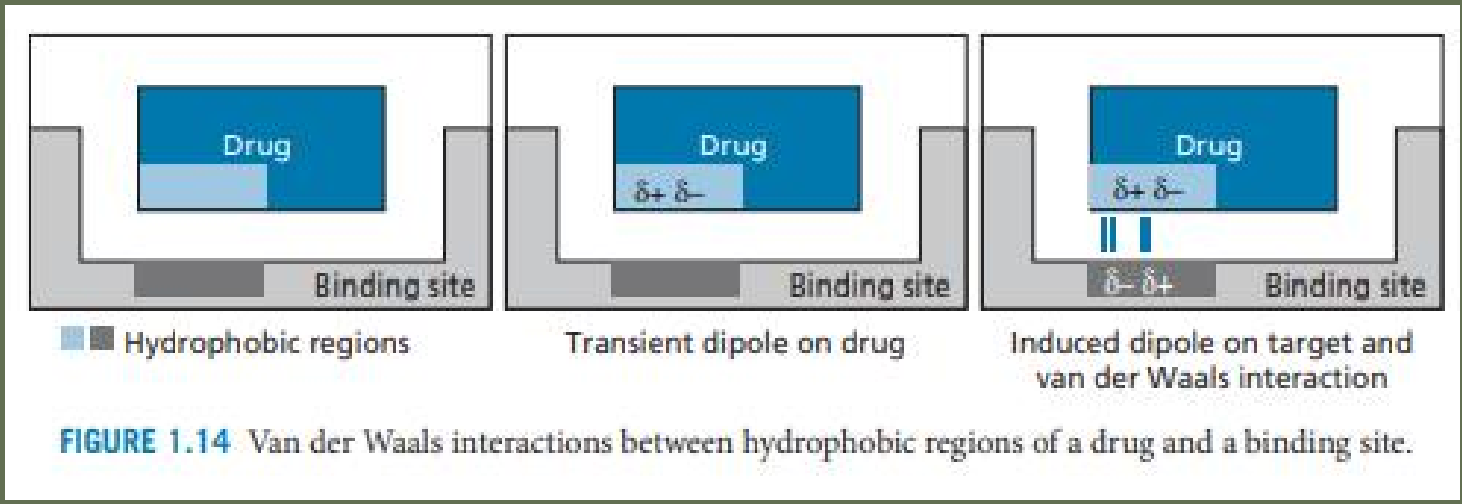
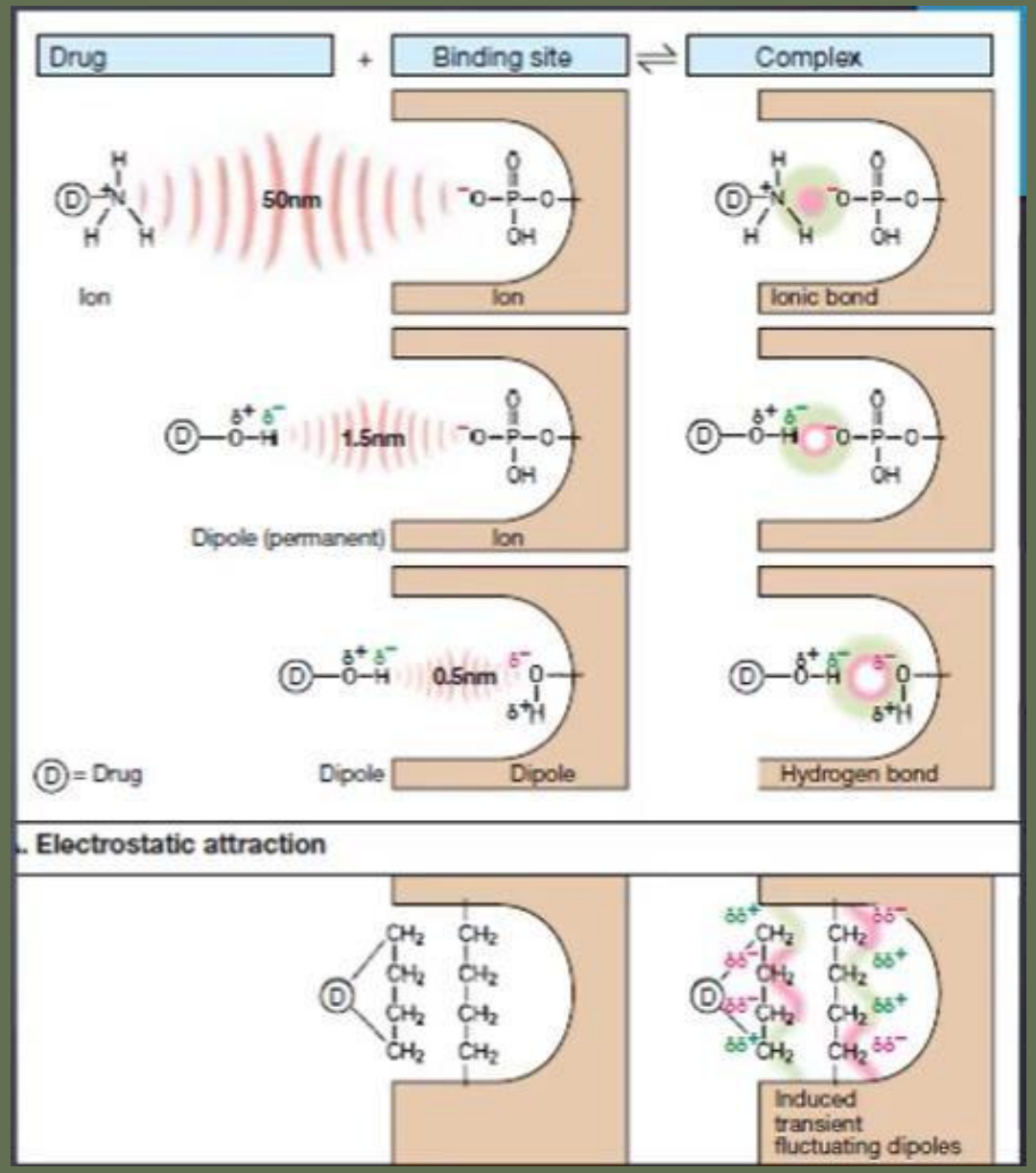



FIGURE 1.14 Van der Waals interactions between hydrophobic regions of a drug and a binding site.

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

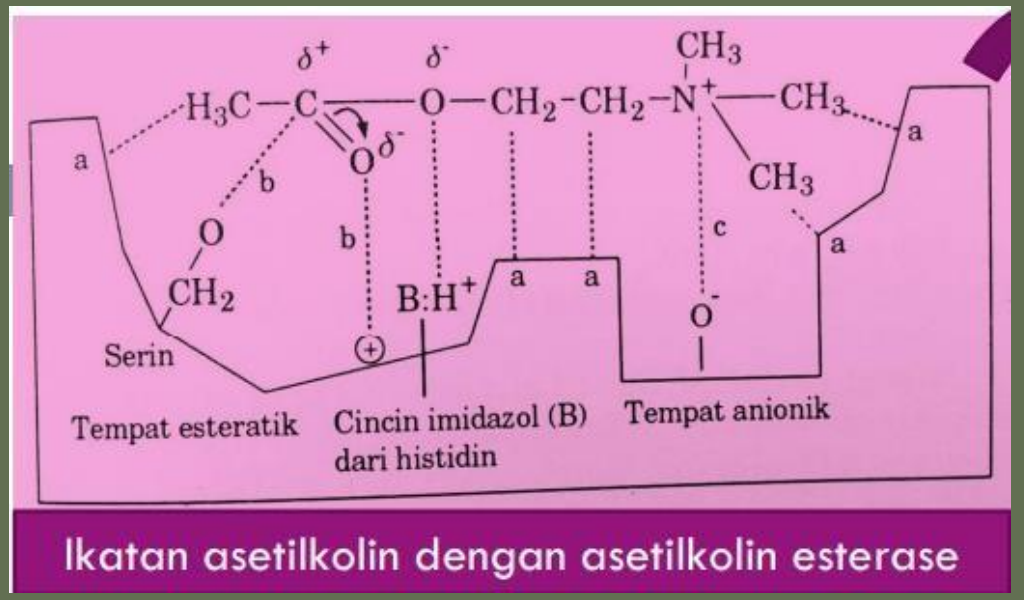



- Pada umumnya ikatan obat-reseptor bersifat reversibel sehingga obat akan segera meninggalkan reseptor jika kadar obat dalam cairan luar sel menurun
- Pada interaksi obat reseptor, senyawa dapat menggabungkan beberapa ikatan yang lemah → secara total menghasilkan ikatan yang kuat dan stabil (untuk obat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

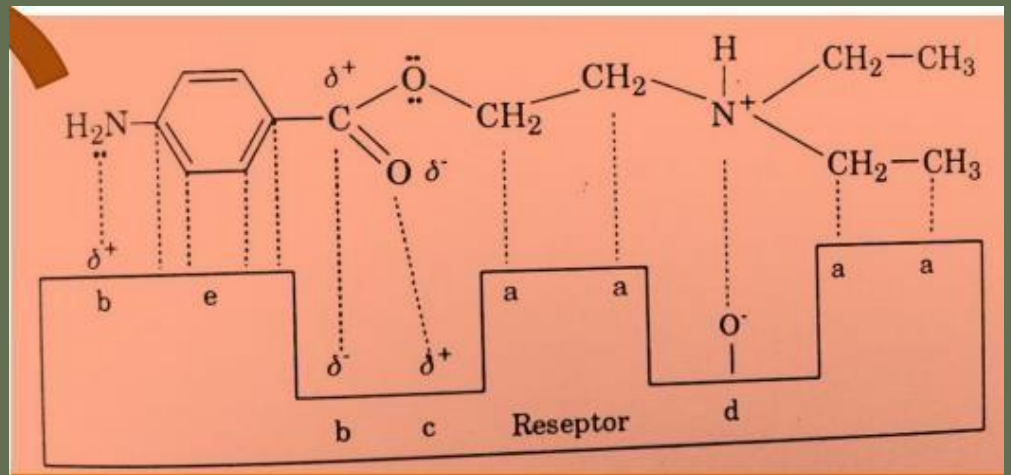
- Senyawa dengan derajad spesifitas tinggi dapat memadukan beberapa ikatan lemah, seperti ikatan ikayan hydrogen, ion, ion dipol, dipol dipol dan ikatan vanderwals, pada interaksinya dengan reseptor sehingga secara total akan menghasilkan ikatan yang kuat dan stabil

Contoh :

1. Ikatan asetilkolin dengan enzim asetilkolin esterase
2. Ikatan prokain dengan reseptor



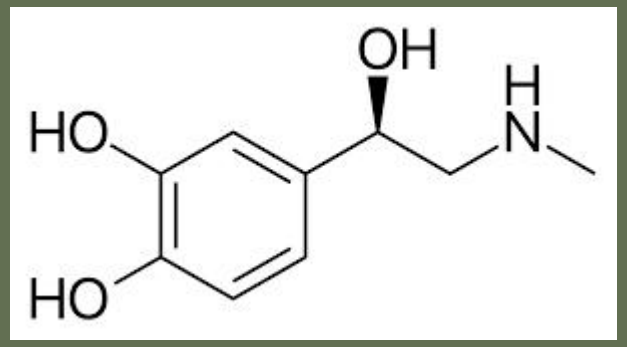
Ikatan asetilkolin dengan asetilkolin esterase



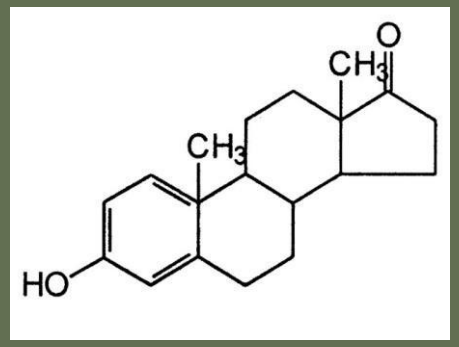
Ikatan prokain dengan reseptor

# Latihan

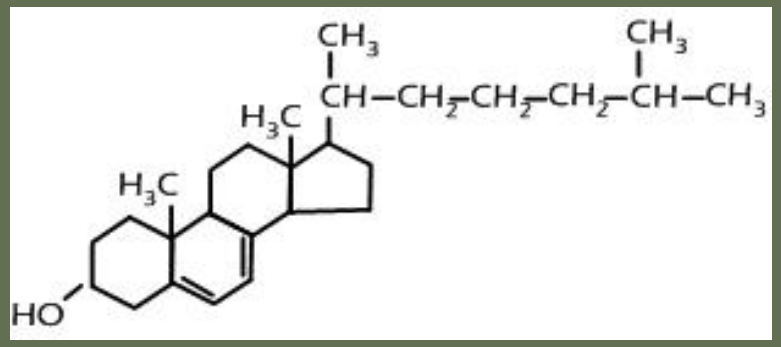
Perhatikan struktur adrenalin, estron dan kolesterol berikut ini!




**Adrenalin**



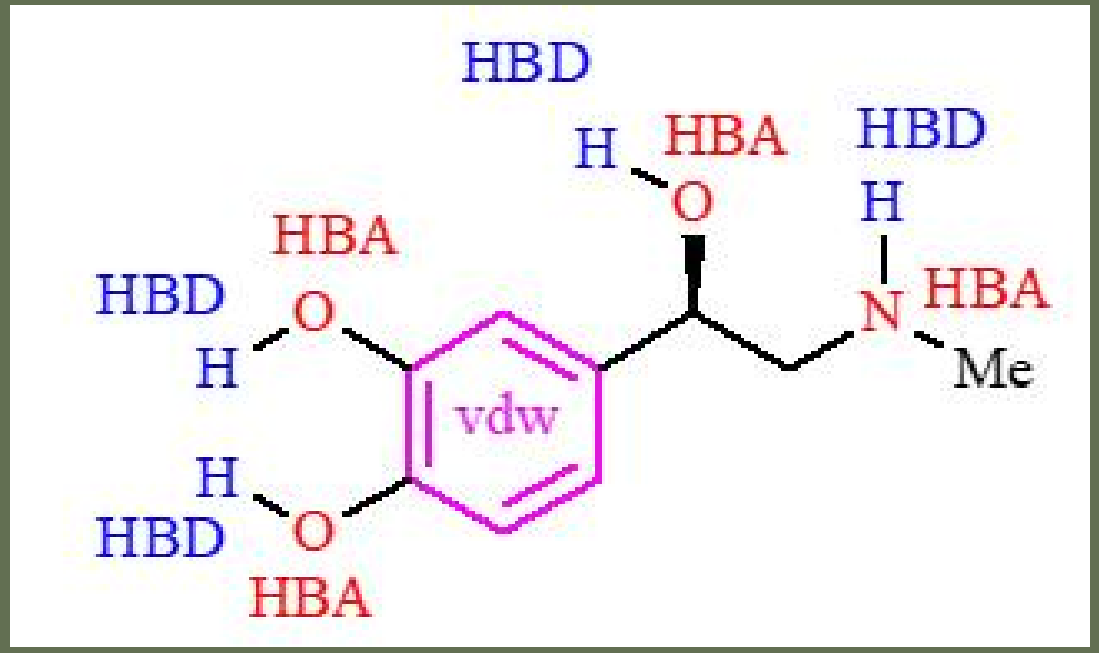

**estron**

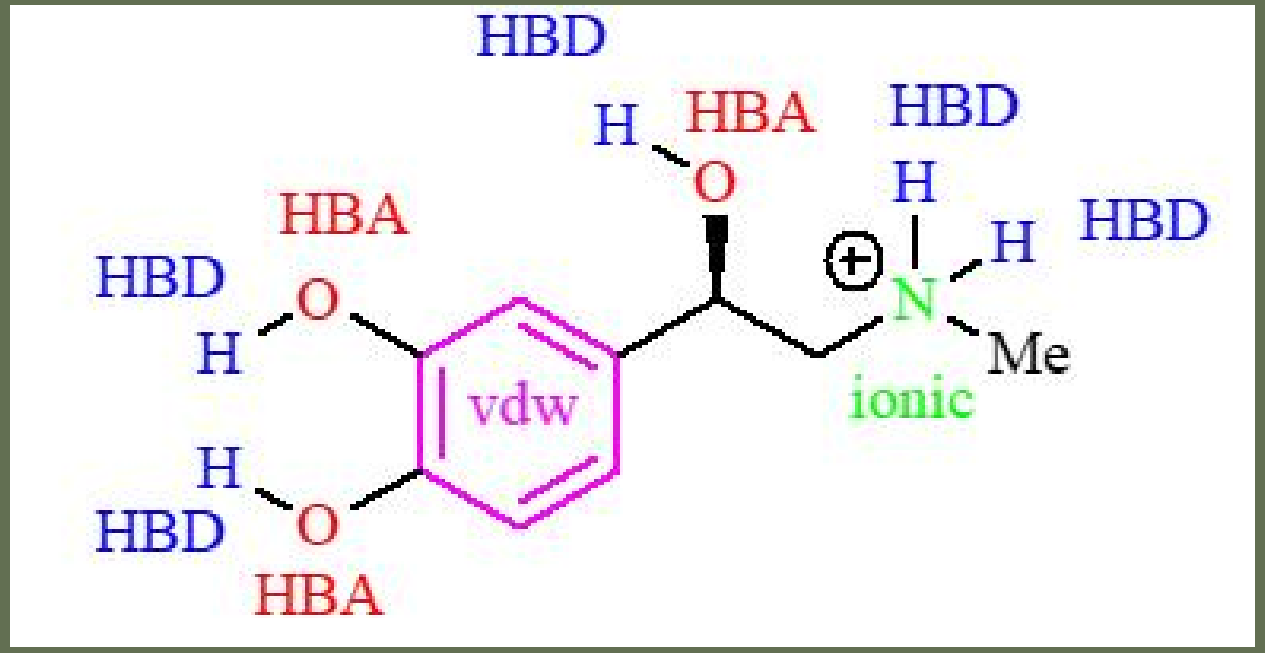



**kolesterol**

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

# Adrenalin




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.

# HUBUNGAN STRUKTUR DAN INTERAKSI OBAT - RESEPTOR

# Reseptor

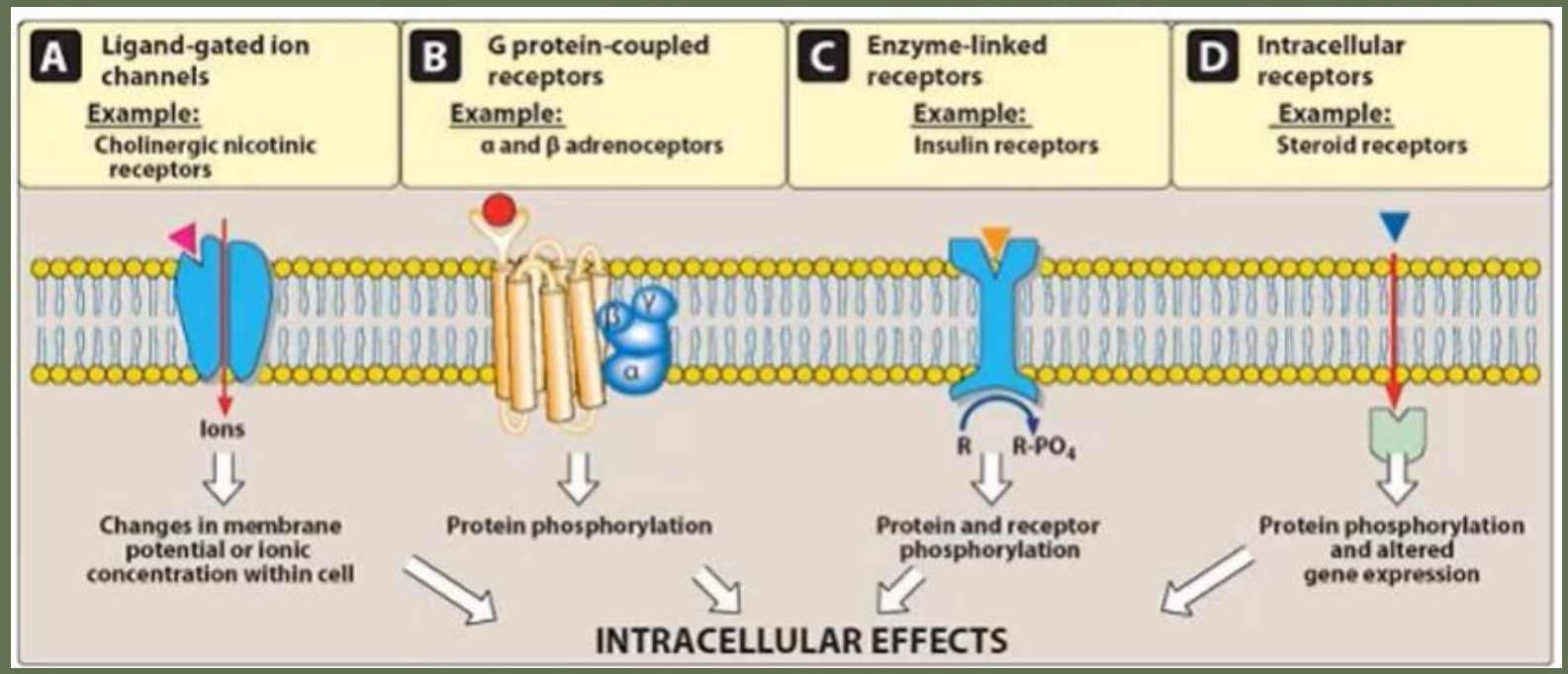
1. Suatu makromolekul jaringan sel hidup, mengandung gugus fungsional atau atom-atom terorganisasi, reaktif secara kimia dan bersifat spesifik, dapat berinteraksi secara reversible dengan molekul obat yang mengandung gugus fungsional spesifik, menghasilkan respon biologis yang spesifik pula.
2. Titik tangkap obat yang tersusun atas kumpulan asam amino.
3. Protein spesifik yang terdapat dalam tubuh yang akan berinteraksi dengan obat atau metabolit obat.
4. Tempat molekul obat berinteraksi membentuk suatu kompeks yang reversibel sehingga pada akhirnya menimbulkan respon.

Reseptor

- Reseptor
  - Ligan gate
  - G-Protein couple
  - Enzim linked protein
  - Steroid binding protein
- Enzim

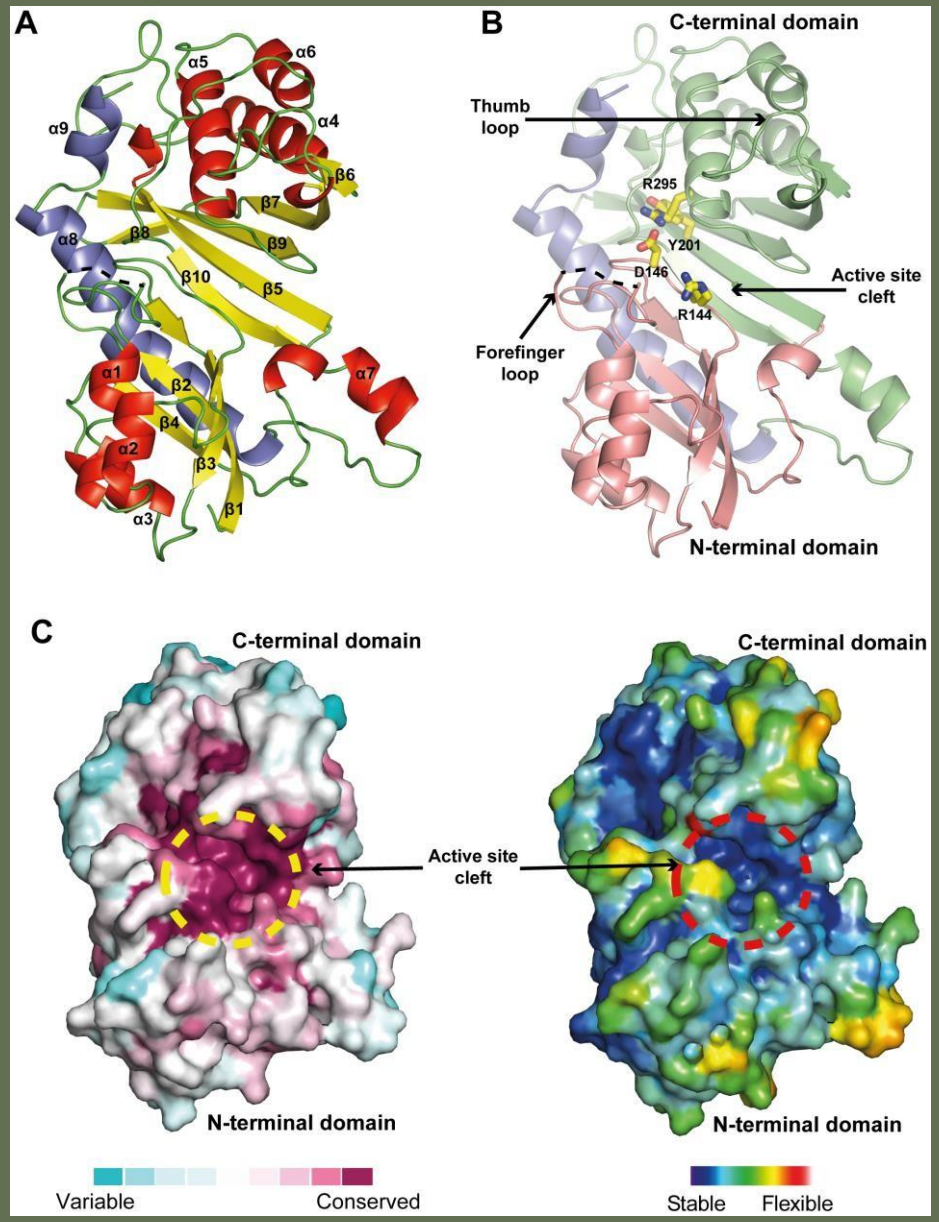
Ligan gate, G-Protein couple, Enzim linked protein → Berada di permukaan

Steroid binding protein → Berada di inti sel

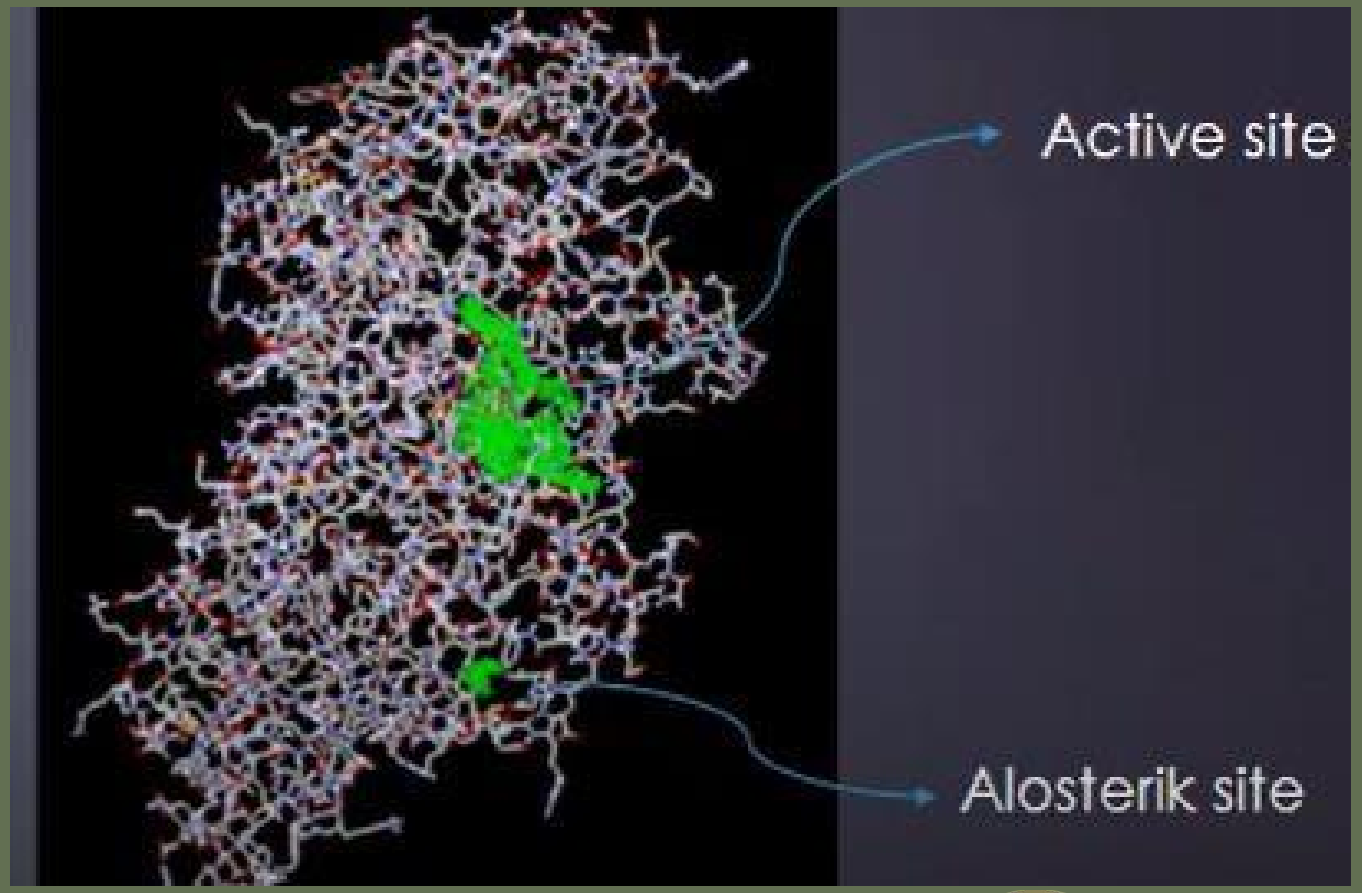


# Dimana obat akan berikatan dengan reseptor?

Hampir kebanyakan obat berikatan dengan active site dari reseptor

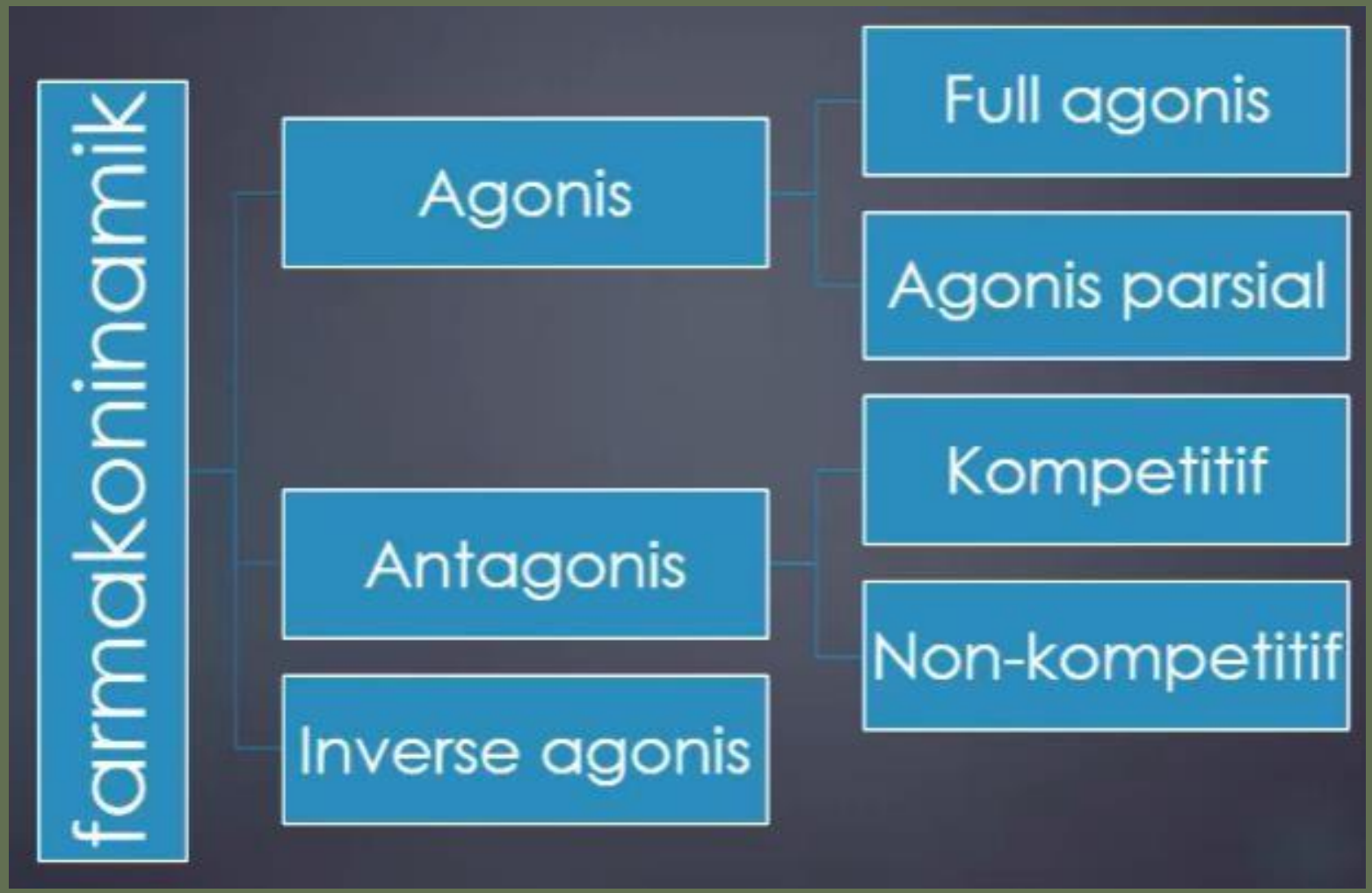


# Apa yang dimaksud dengan sisi alosterik?




- Bukan merupakan suatu active sute. Alosterik ditempati oleh co factor/co enzim sehingga dapat mengubah sisi aktif menjadi lebih aktif (bersifat activator) atau kurang aktif (inhibitor)
- Co faktor adalah senyawa logam yang menempati sisi alosterik
- Co enzim adalah senyawa organic yang menempati sisi alosterik

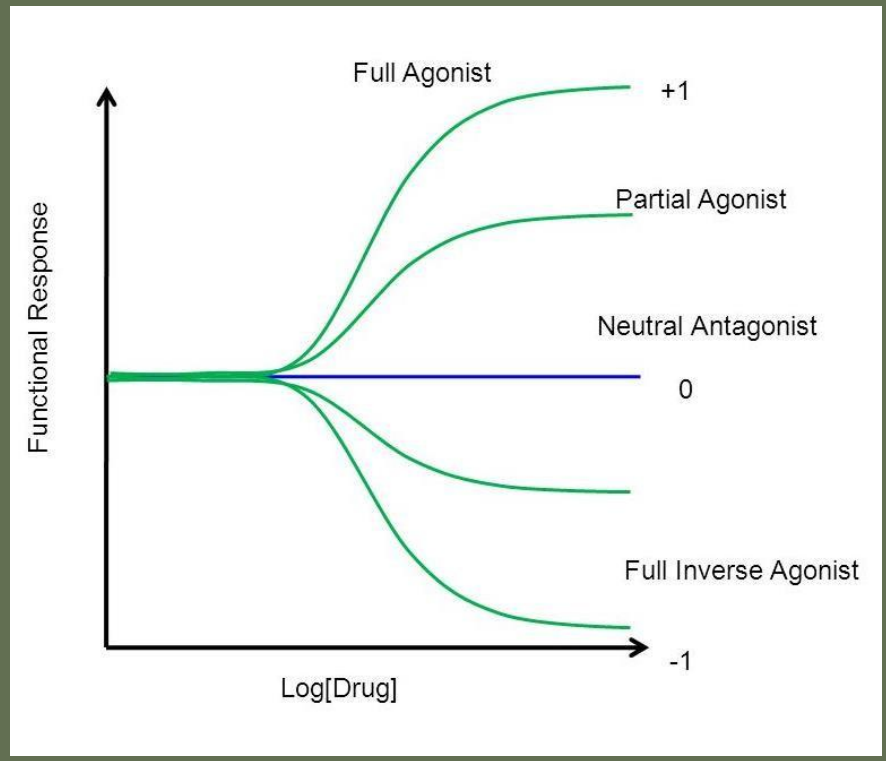
# Apa efek yang ditimbulkan saat obat berikatan dengan reseptor?






Obat (O) akan berinteraksi dengan reseptor (R) membentuk kompleks obat-reseptor (OR). Proses interaksi ini dijelaskan sebagai berikut:

$$(O) + (R) \underset{K2}{\overset{K1}{\rightleftharpoons}} (OR) \longrightarrow E$$

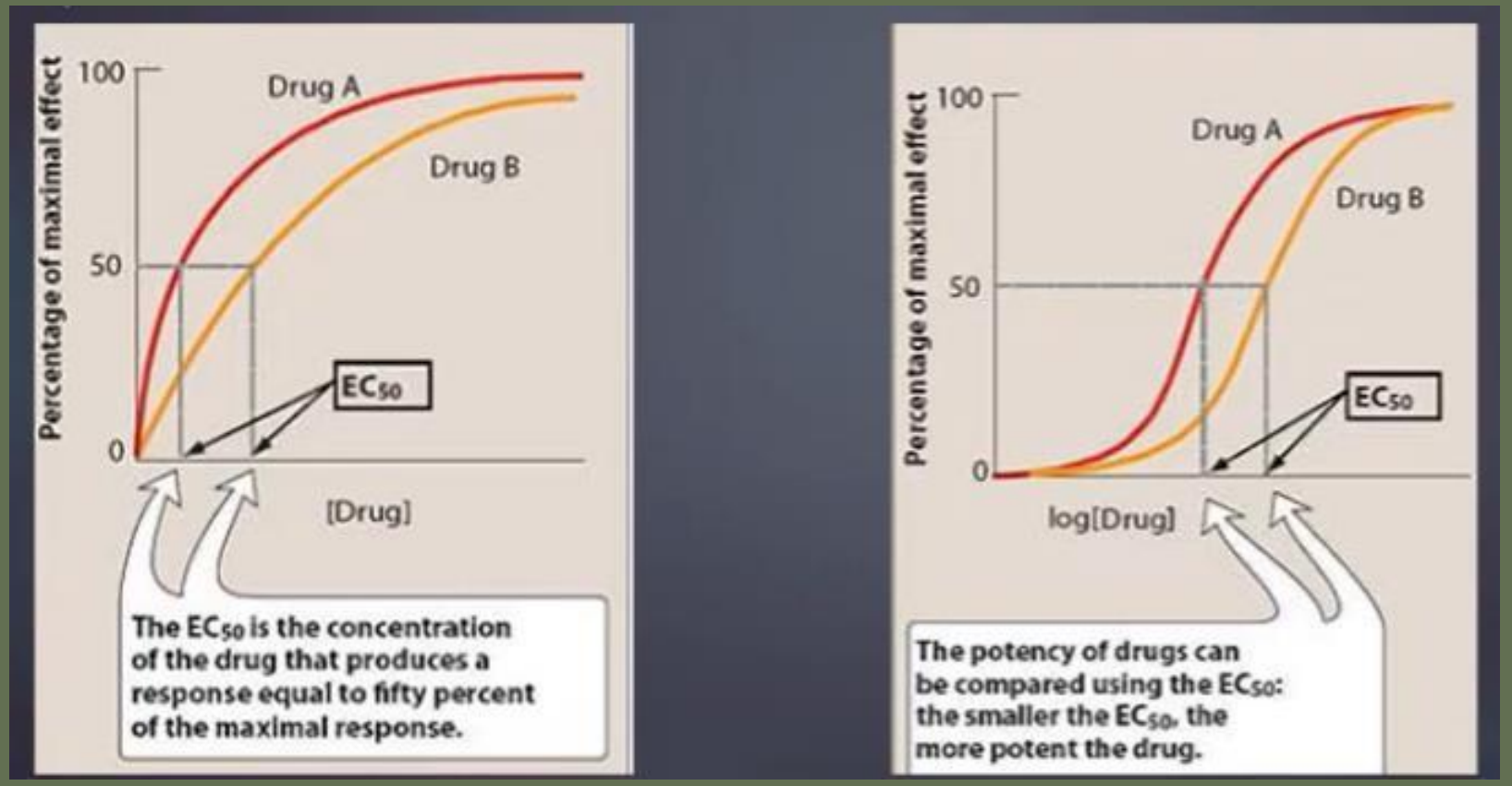



Respon biologis yang terjadi setelah pengikatan OR:

1. Rangsangan aktivitas (efek agonis)
   a) Full Agonis → menghasilkan respon maksimal
   b) Agonis parsial → menghasilkan respon yang kurang dari 100%
2. Pengurangan aktivitas (efek antagonis)
   a) Kompetitif →Ketika konsentrasi antagonis meningkat dan menghambat respon agonis secara progresif
   a) Non kompetitif → agonis berikatan secara ireversibel dengan reseptor
3. Inverse agonis → berikatan pada lokasi yang sama dengan agonis (dan biasanya berkompetisi), tetapi menghasilkan efek yang berlawanan dengan agonis

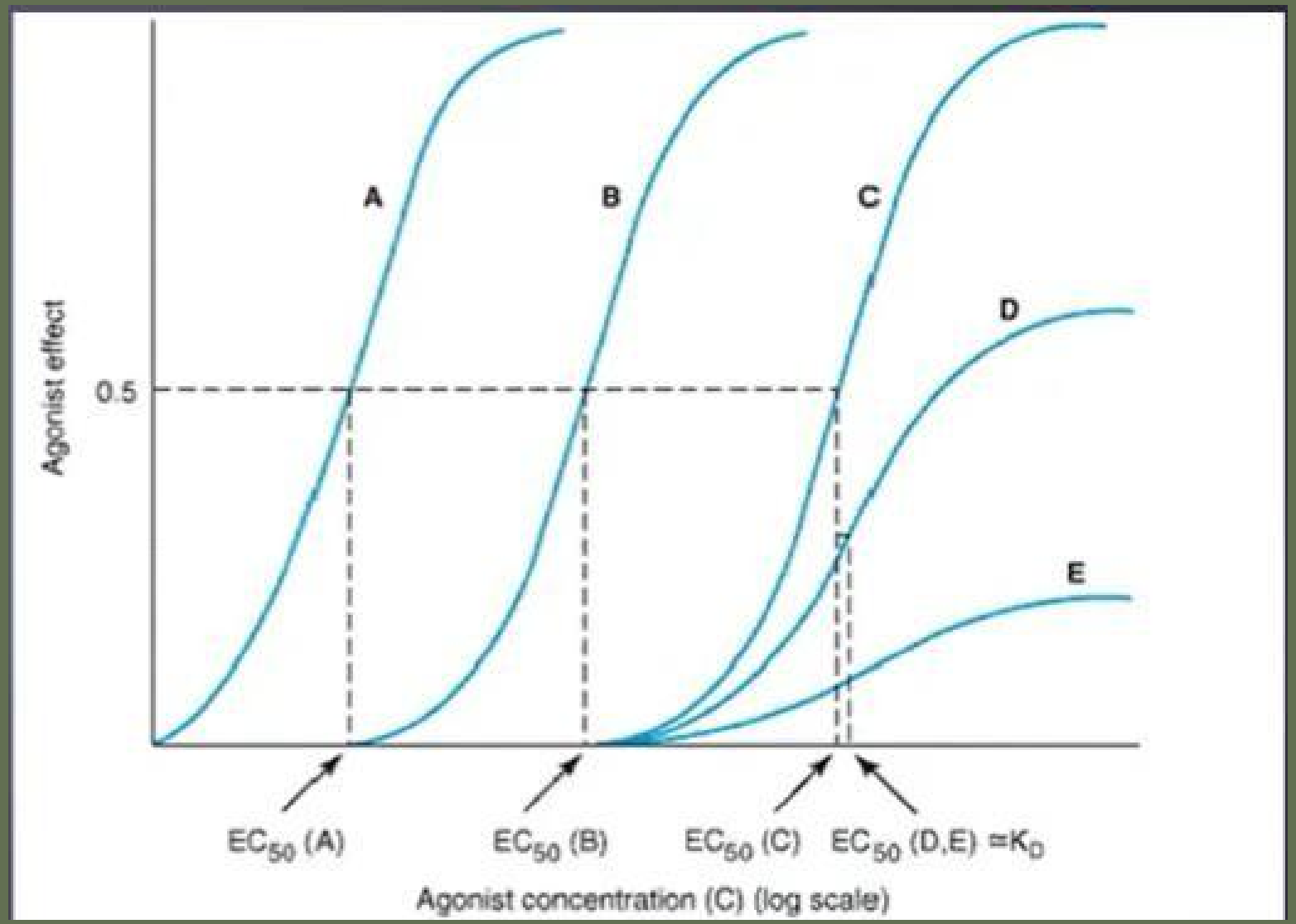
# Agonis

- Obat berikatan dengan reseptor, memiliki aktivitas intrinsik positif



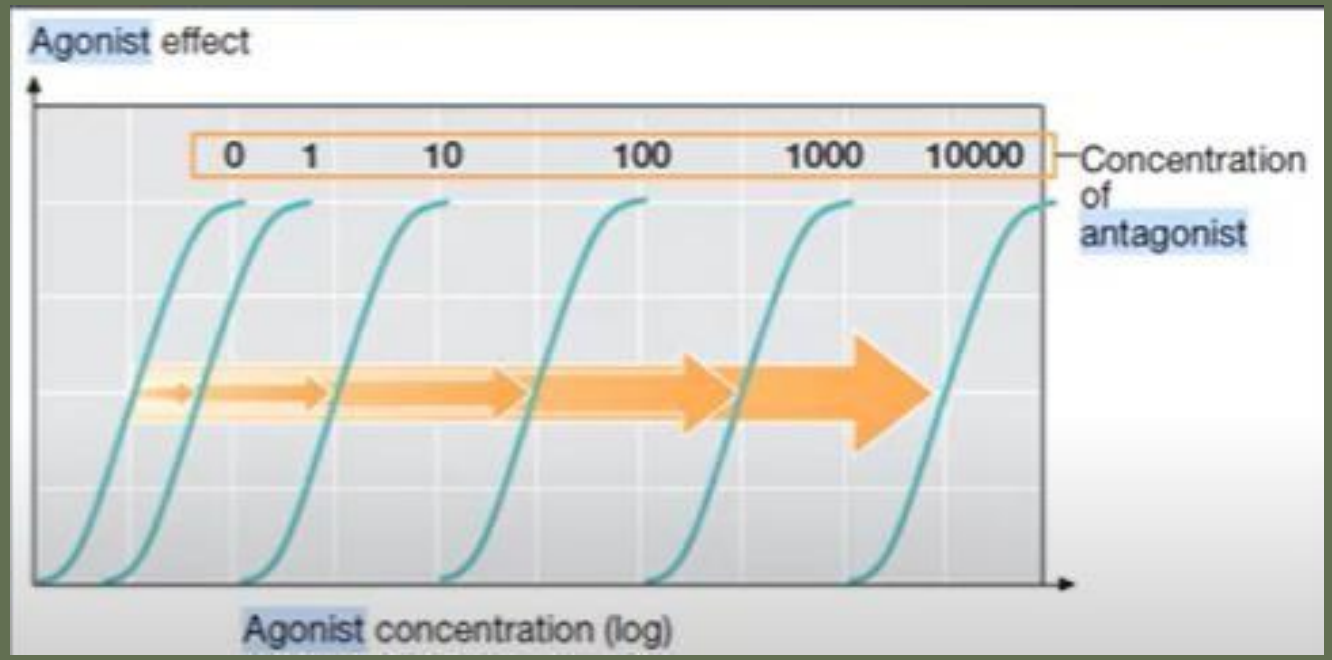
# Parsial agonis

Obat berikatan dengan reseptor, memiliki aktivitas intrinsic positif namun tidak penuh 100%



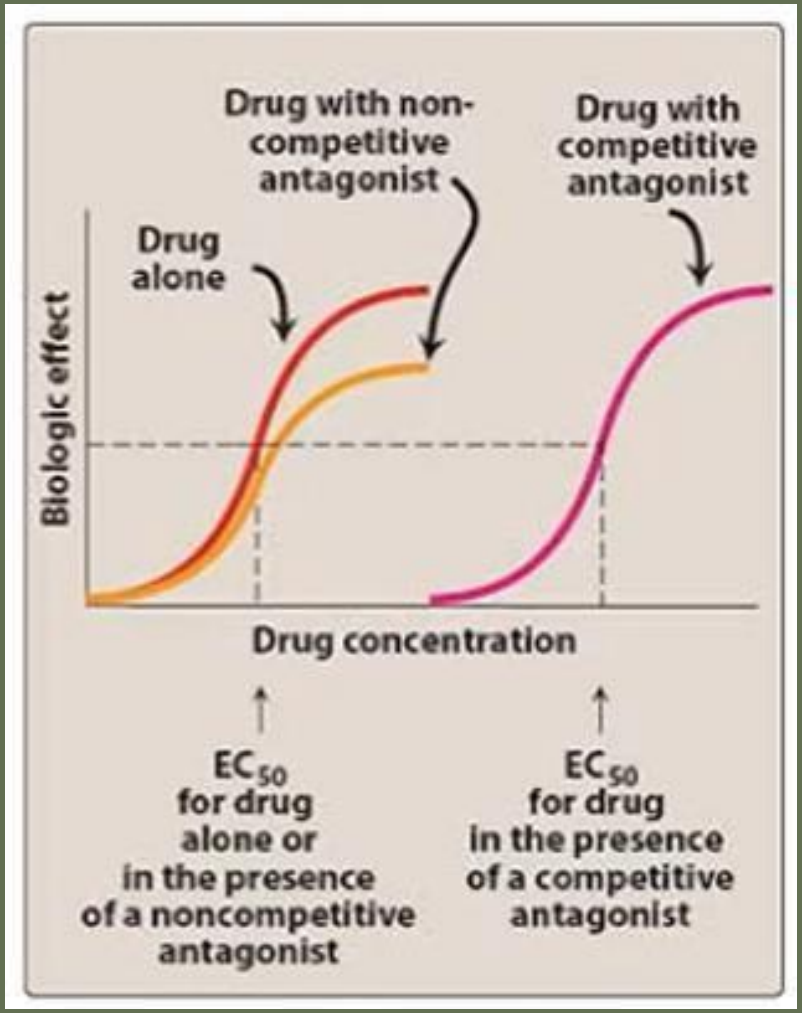
# Antagonis kompetitif

- Obat berikatan dengan reseptor memiliki aktivitas intrinsic 0 (basal condition)
- Bersaing dengan agonisnya
- Ikatan obat dan reseptor yang terbentuk adalah ikatan selain kovalen
- Menggeser kurva agonis

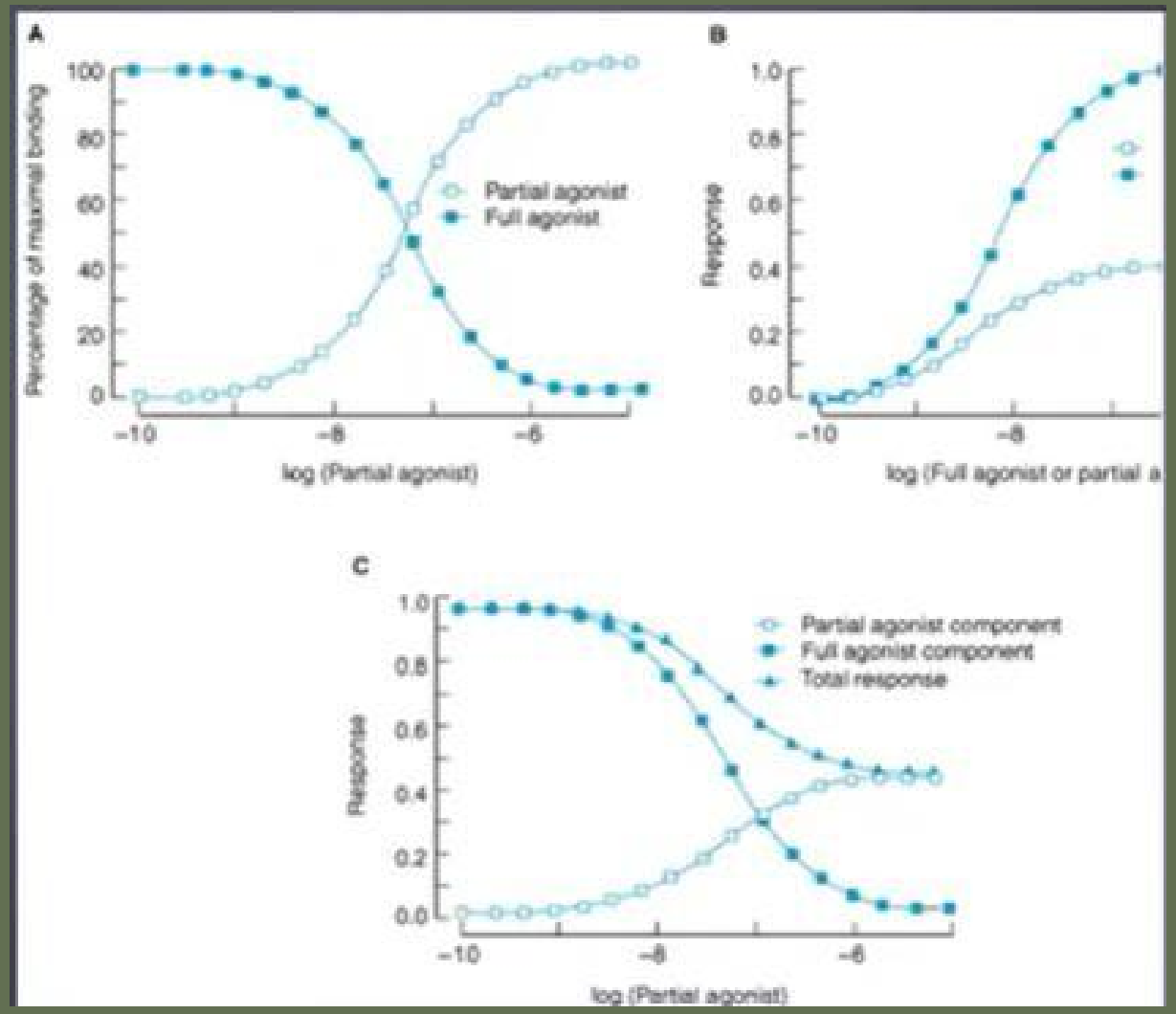


# Antagonis non kompetitif

- Obat akan berikatan dengan reseptor memiliki aktivitas intrinsic 0 (basal condition)
- Ikatan obat dannreseptor yang terbentuk adalah ikatan kovalen
- Tidak menggeser kurva agonis, namun menurunkan efektivitas obat



# Inverse agonis




- Obat berikatan dengan reseptornya memiliki aktivitas intrinsic negative (berlawanan dengan agonisnya)

# Thank You







# Hubungan stereokimia dengan aktivitas obat

**apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.**

# Stereokimia :

**Studi mengenai molekul-molekul dalam ruang tiga dimensi, yakni bagaimana atom-atom dalam sebuah molekul ditata dalam ruangan satu relatif terhadap yang lain**

**Aspek stereokimia:**

1. **Iso-sterisme** → kemiripan sifat kimia atau fisika kelompok atom-atom dalam molekul, karena mempunyai persamaan ukuran, keelektronegatifan atau stereokimia
2. **Isomer** → "iso" yang berarti "sama" dan "meros" yang berarti "bagian". Maksudnya, senyawa-senyawa ini memiliki bagian yang sama, meskipun penyusunan atom-atomnya berbeda.

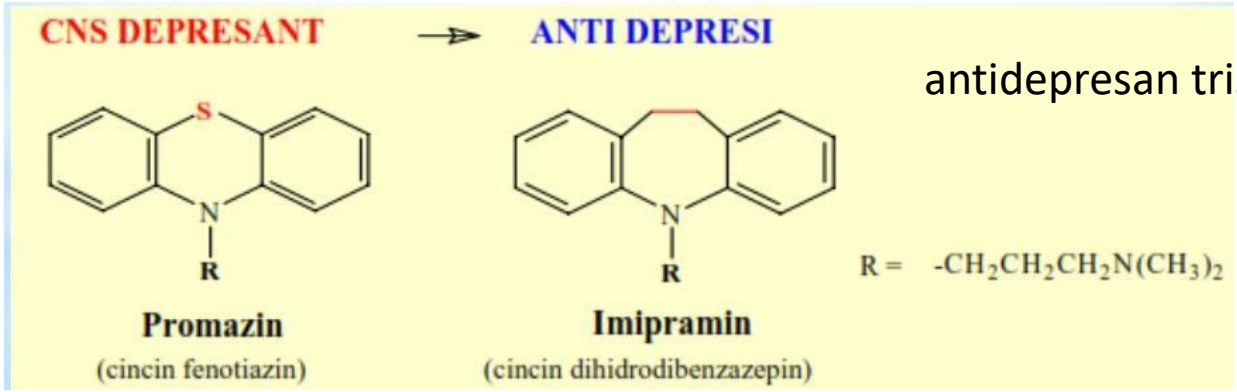
# Modifikasi Isosterisme

**Prinsip iso-sterisme banyak digunakan untuk memodifikasi senyawa biologis aktif**

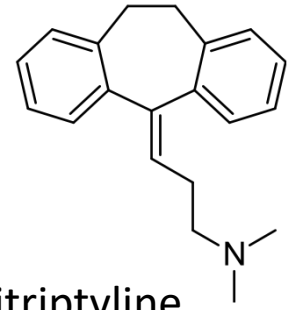
**Contoh :**

**pergantian gugus –S- pada cincin fenotiazin dan cincin tioxanten, dengan gugus etilen –CH2CH2 - menghasilkan cincin dihidrobenzazepin dan dibenzosiklo-heptadin yang berkhasiat berlawanan**

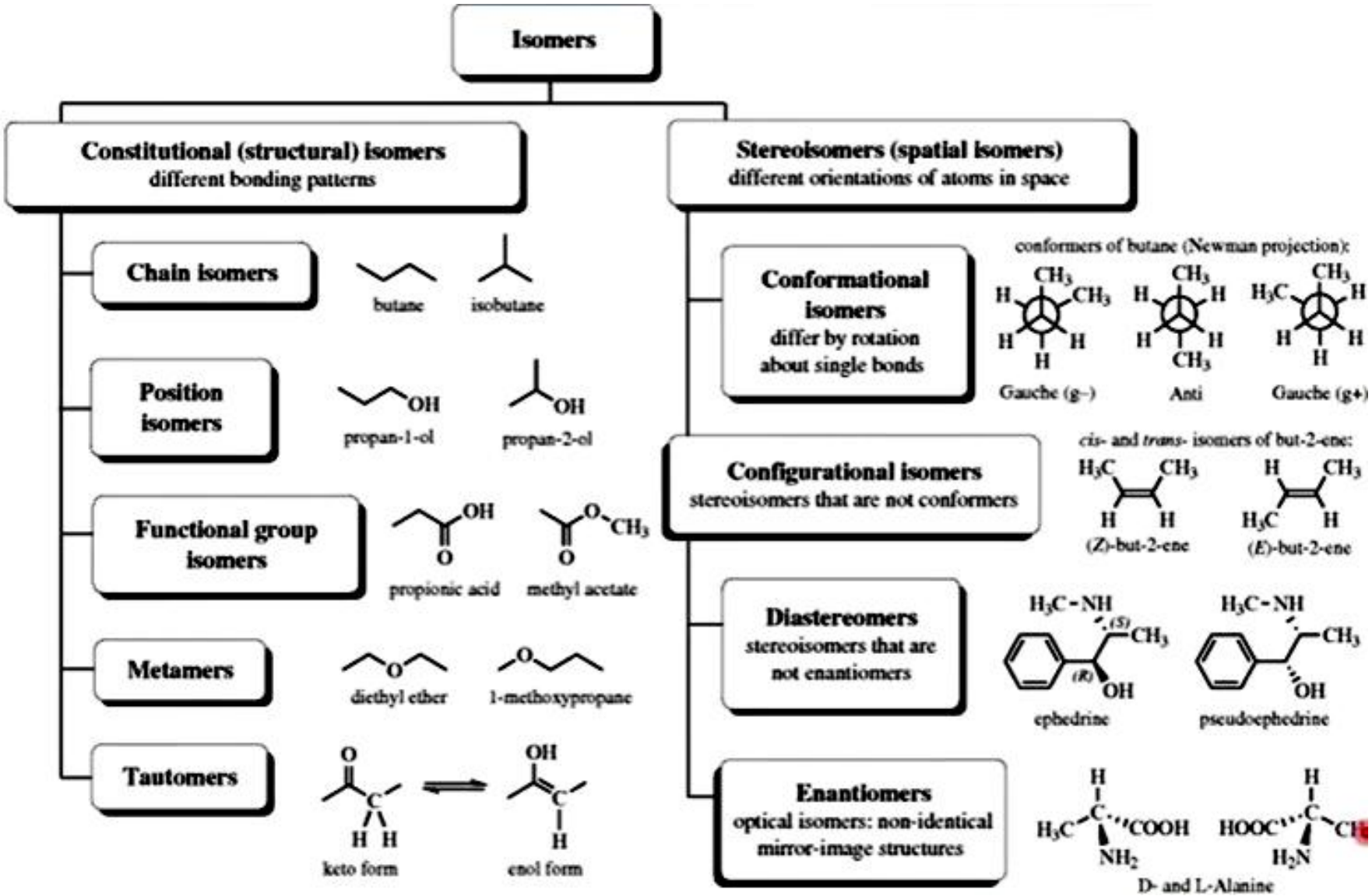
antipsikotik, sedatif




antidepresan trisiklik



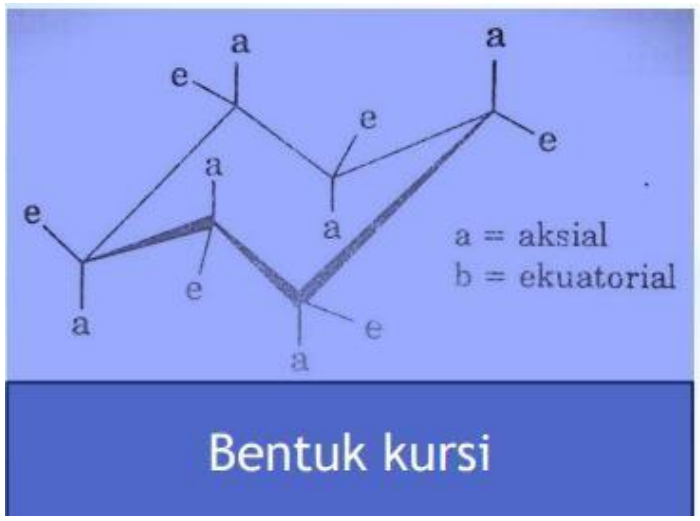

Amitriptyline


Isomers
Constitutional (structural) isomers
different bonding patterns
Stereoisomers (spatial isomers)
different orientations of atoms in space
Chain isomers
butane
isobutane
Position isomers
propan-1-ol
propan-2-ol
Functional group isomers
propionic acid
methyl acetate
Metamers
diethyl ether
1-methoxypropane
Tautomers
keto form
enol form
Conformational isomers
differ by rotation about single bonds
conformers of butane (Newman projection):
Gauche (g−)
Anti
Gauche (g+)
Configurational isomers
stereoisomers that are not conformers
cis- and trans- isomers of but-2-ene:
(Z)-but-2-ene
(E)-but-2-ene
Diastereomers
stereoisomers that are not enantiomers
ephedrine
pseudoephedrine
Enantiomers
optical isomers: non-identical mirror-image structures
D- and L-Alanine

# Isomer konformasi

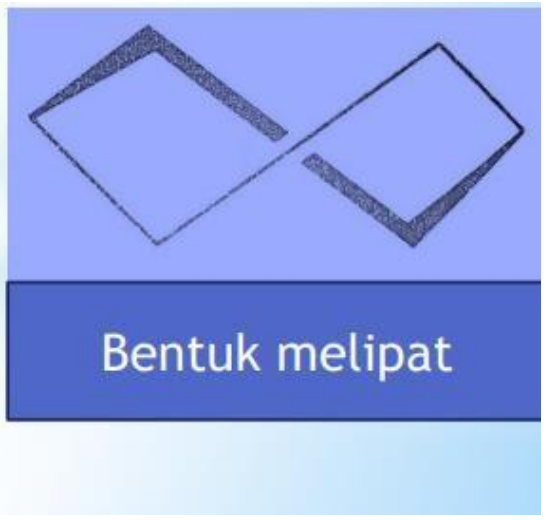
Adalah isomer yang terjadi karena ada perbedaan pengaturan ruang dari atom atau gugus dalam struktur molekul obat.

Contoh: sikloheksan dapat membentuk tiga konfomer, yaitu kursi, perahu dan melipat



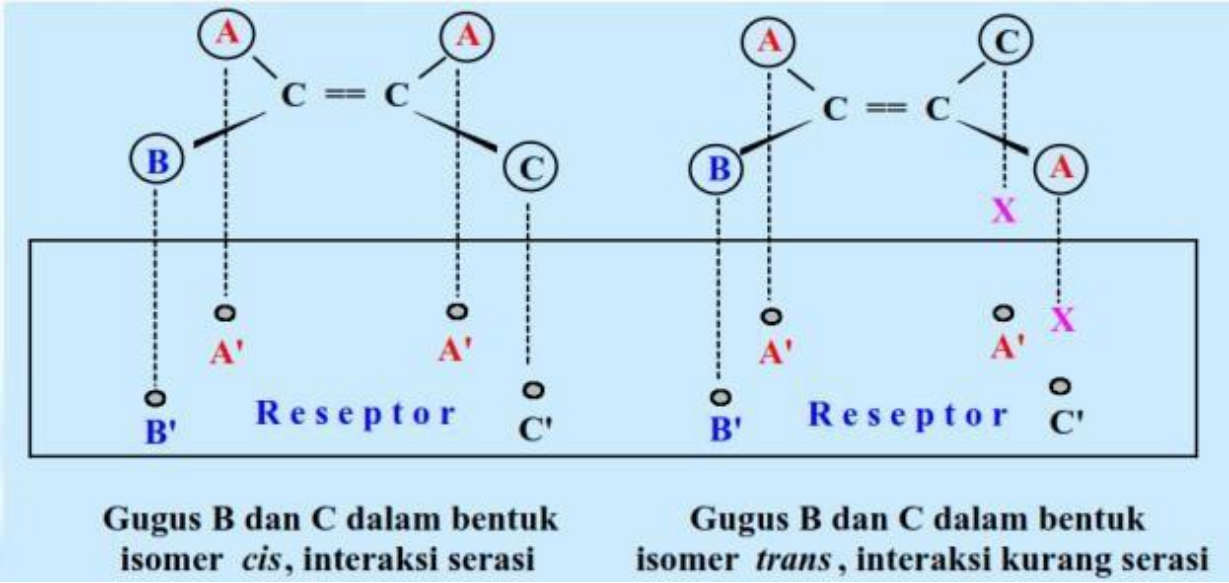






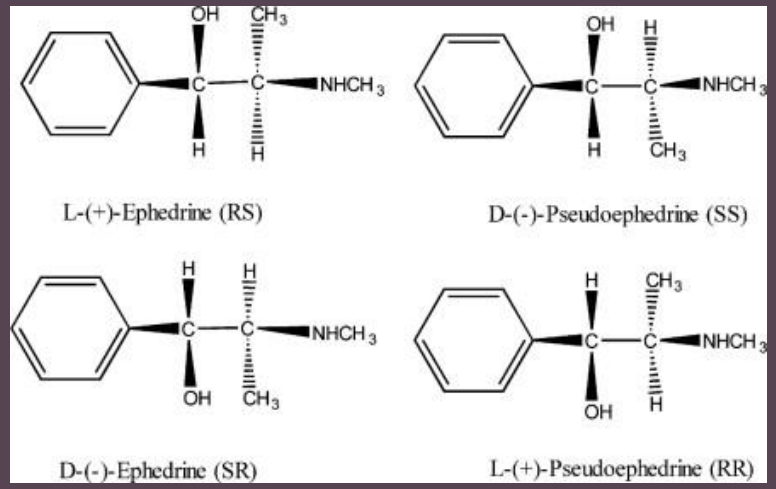
# Isomer geometrik

Atau isomer cis-trans adalah isomer yang disebabkan karena adanya atom-atom atau gugus-gugus yang terikat pada ikatan rangkap atau pada sistem alisiklik. Ikatan rangkap dan sistem alisiklik tsb membatasi gerakan atom dalam mencapai kedudukan yang stabil sehingga membentuk isomer cis-trans



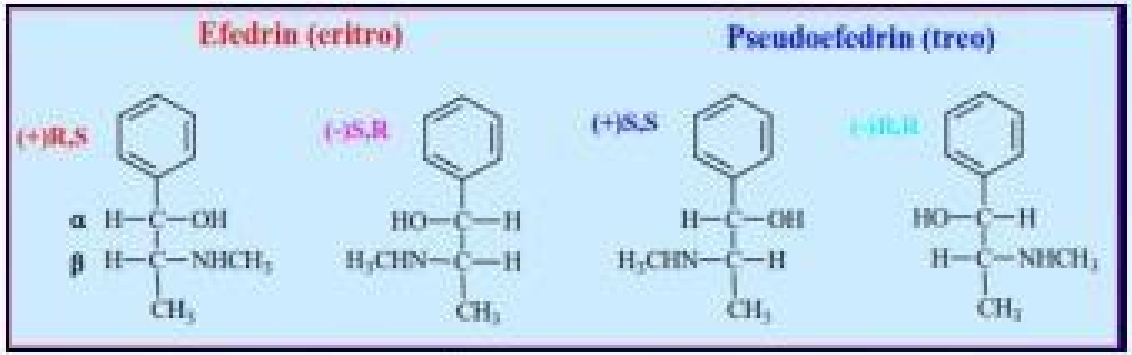
# Diastereoisomer

Adalah isomer yang disebabkan oleh senyawa yang mempunyai dua atau lebih pusat atom asimetrik, mempunyai gugus fungsional sama dan memberikan tipe reaksi yang sama pula.




* Contoh:

Efedrin, mempunyai 2 atom C asimetrik dengan 4 bentuk aktif optis



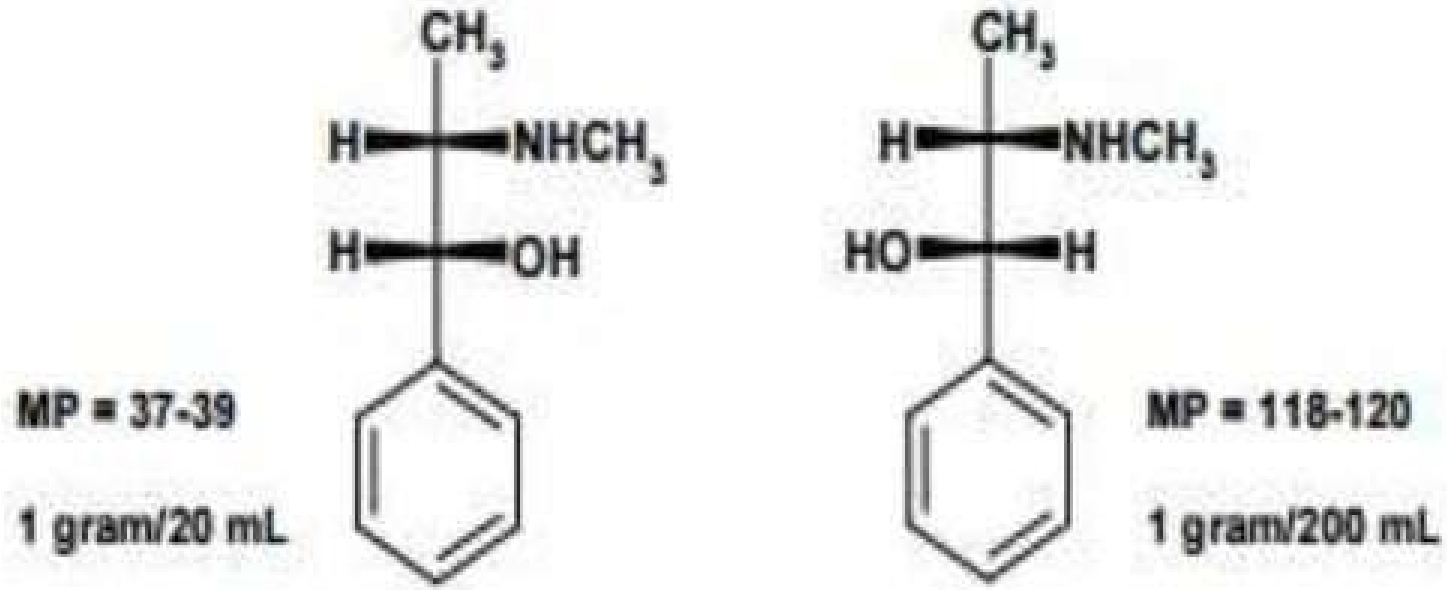

| Isomer | APR (aktivitas presor relatif) |
|---|---|
| D(-) efedrin | 36 |
| L(+) efedrin | 11 |
| D(-) pseudoefedrin | 7 |
| L(+) pseudoefedrin | 1 |
| DL(±) efedrin | 26 |
| DL(±) pseudoefedrin | 4 |

* Aktivitas optimal pada Cα posisi (S) dan Cβ posisi (R) → hanya bentuk D(-)efedrin yang secara nyata dapat memblok reseptor β adrenergik dan menurunkan tekanan darah

## Isomerisme Optik

B. **Diastereomers** - 2 atau lebih pusat kiral

- $2^n$ = jumlah diastereomer (n = Σ pusat kiral)
- Contoh : Efedrin dan Pseudoefedrin




MP = 37-39

1 gram/20 mL

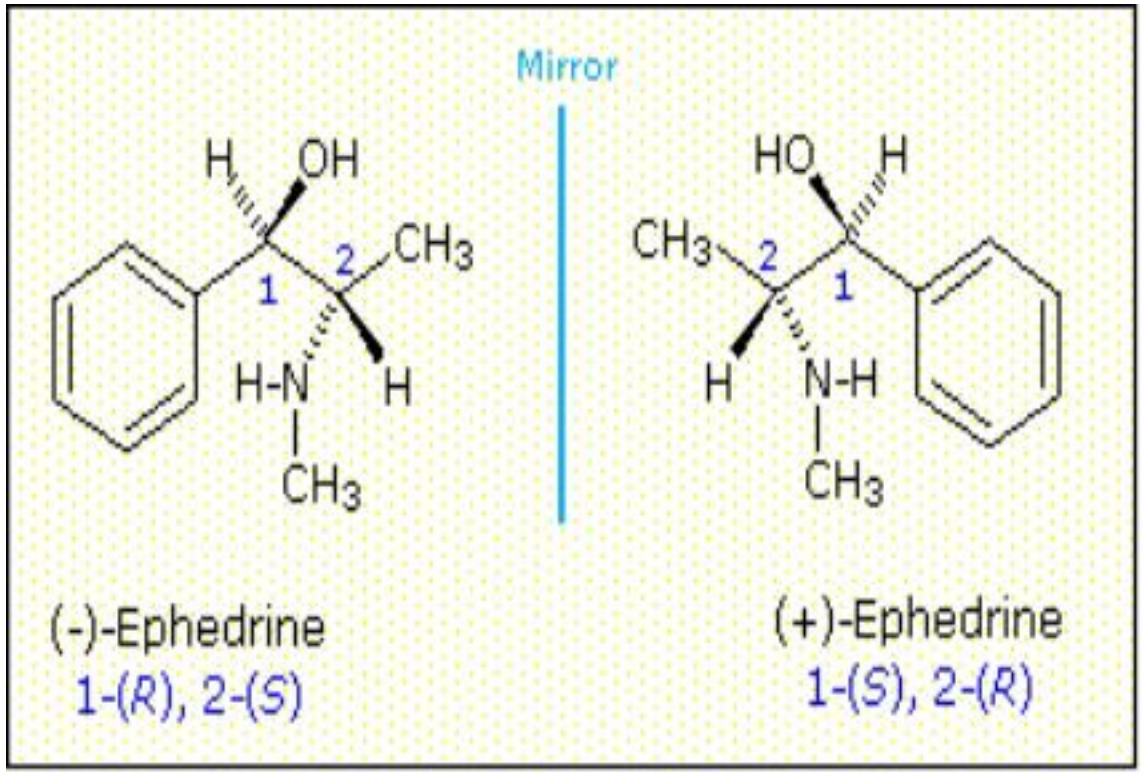
Ephedrine
(*Erythro*)

MP = 118-120

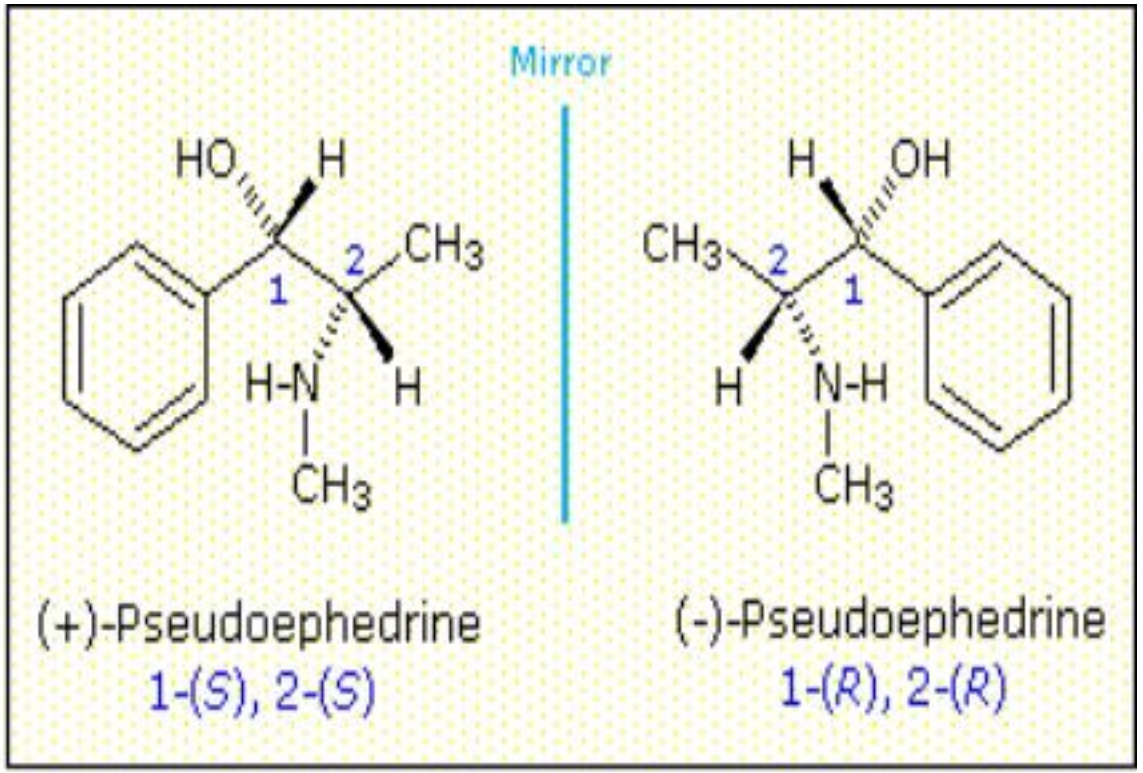
1 gram/200 mL

Pseudoephedrine
(*Threo*)

| Use: | Hipotensi | Dekongestan |
|---|---|---|



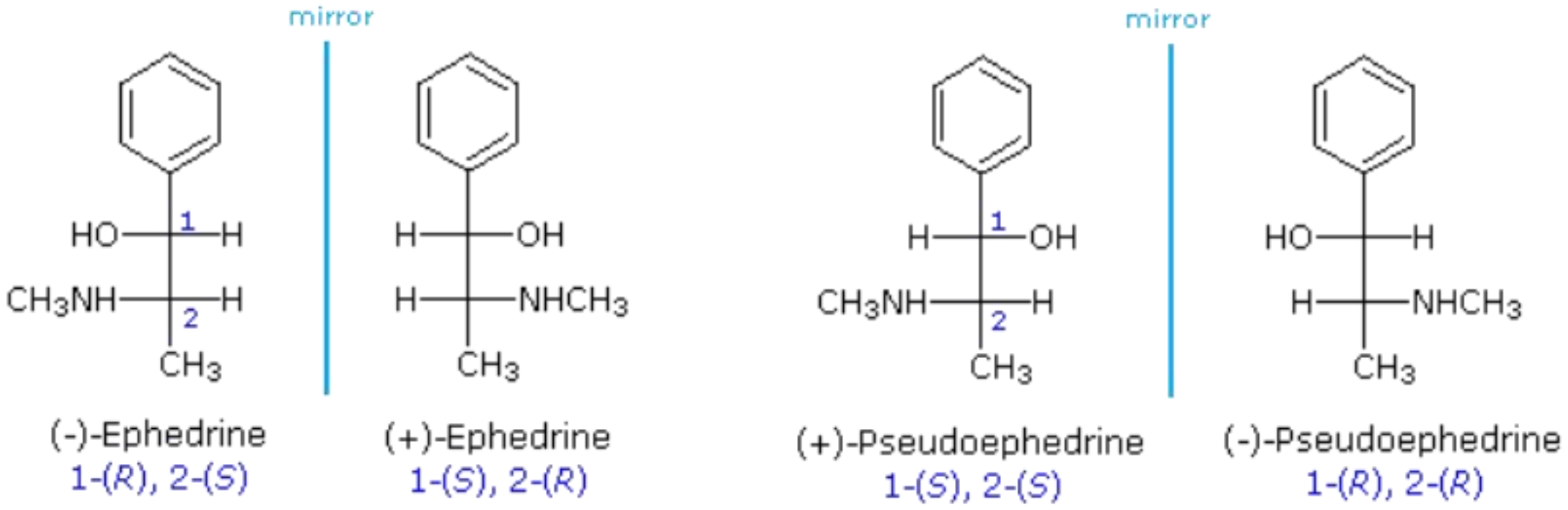

Ephedrine enantiomers




Pseudoephedrine enantiomers

**Stereoisomers of 2-methylamino-1-phenylpropanol**

# PSEUDOEPHEDRINE



# Isomer optik

Adalah isomer yang disebabkan oleh senyawa yang mempunyai atom C asimetrik

Isomer optik memiliki sifat fisika kimia sama, hanya berbeda pada kemampuannya memutar bidan polarisasi, masing-masing hanya bisa memutar bidang polarisasi ke kiri atau ke kanan dengan sudut yang sama

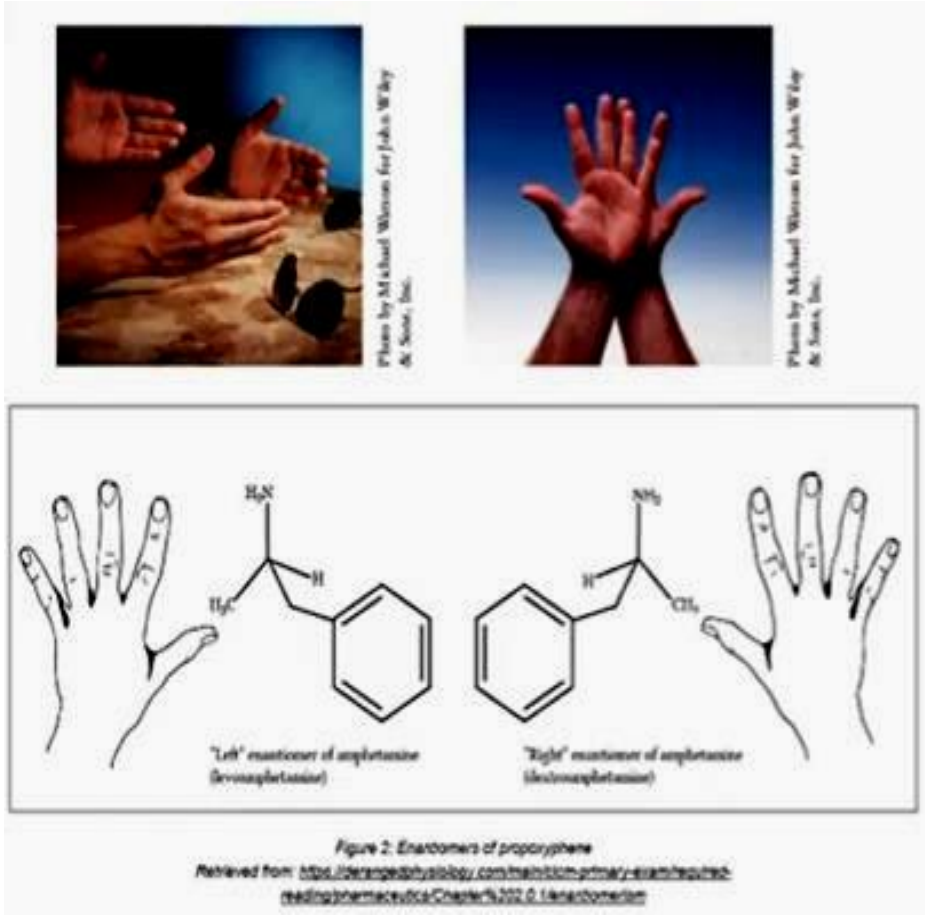
Contoh:

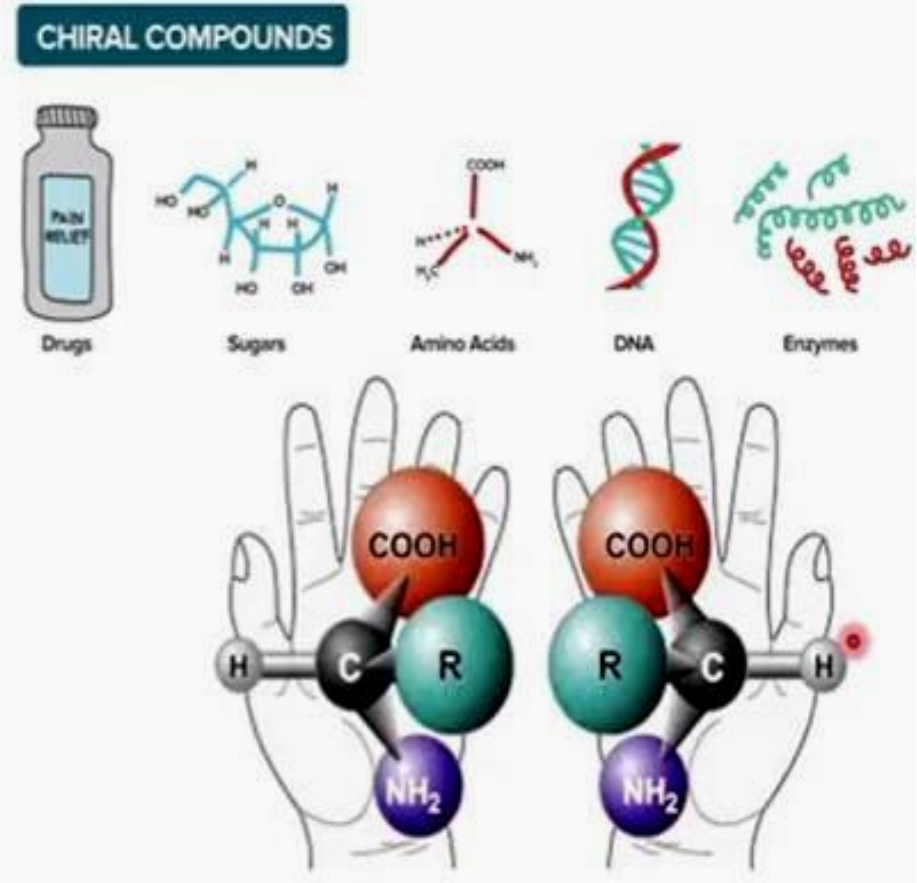
*D-(-)-adrenalin memiliki aktivitas vasokonstriksi 12-15 kali > isomer (+)

*(-)-α-metildopa memiliki efek antihipertensi sedang isomer (+) tidak

# Kiral

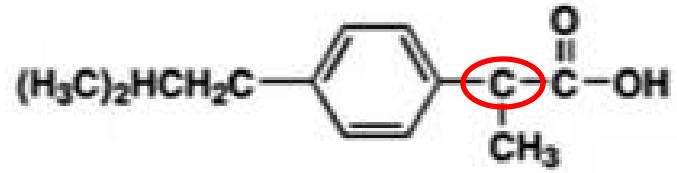
Kiralitas adalah suatu **keadaan yang menyebabkan dua molekul dengan struktur yang sama tetapi berbeda susunan ruang dan konfigurasinya**. Atom yang menjadi pusat kiralitas dikenal dengan istilah atom kiral.



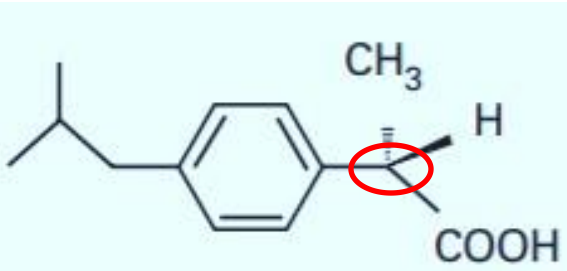


# Contoh:

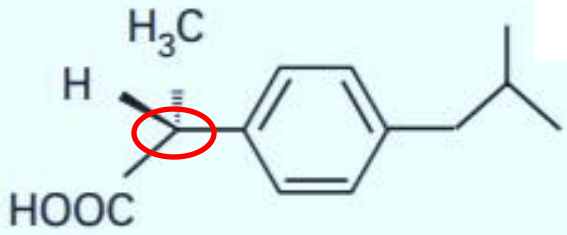
half of all pharmaceuticals are chiral compounds!



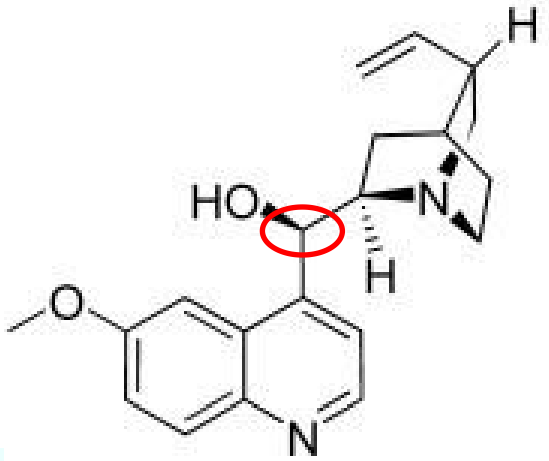

(*S*)-Ibuprofen (responsible for pain relief)



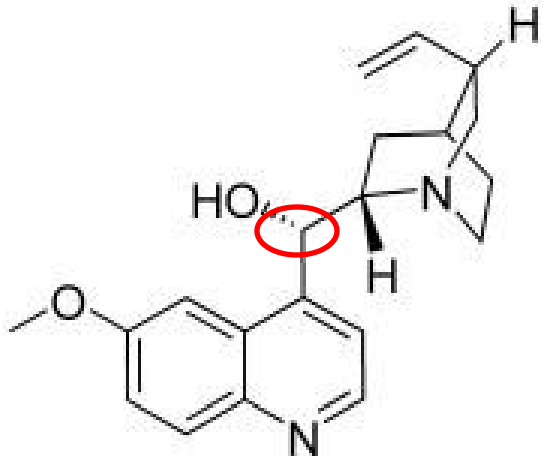

(+)-(S)-ibuprofen




(–)-(R)-ibuprofen

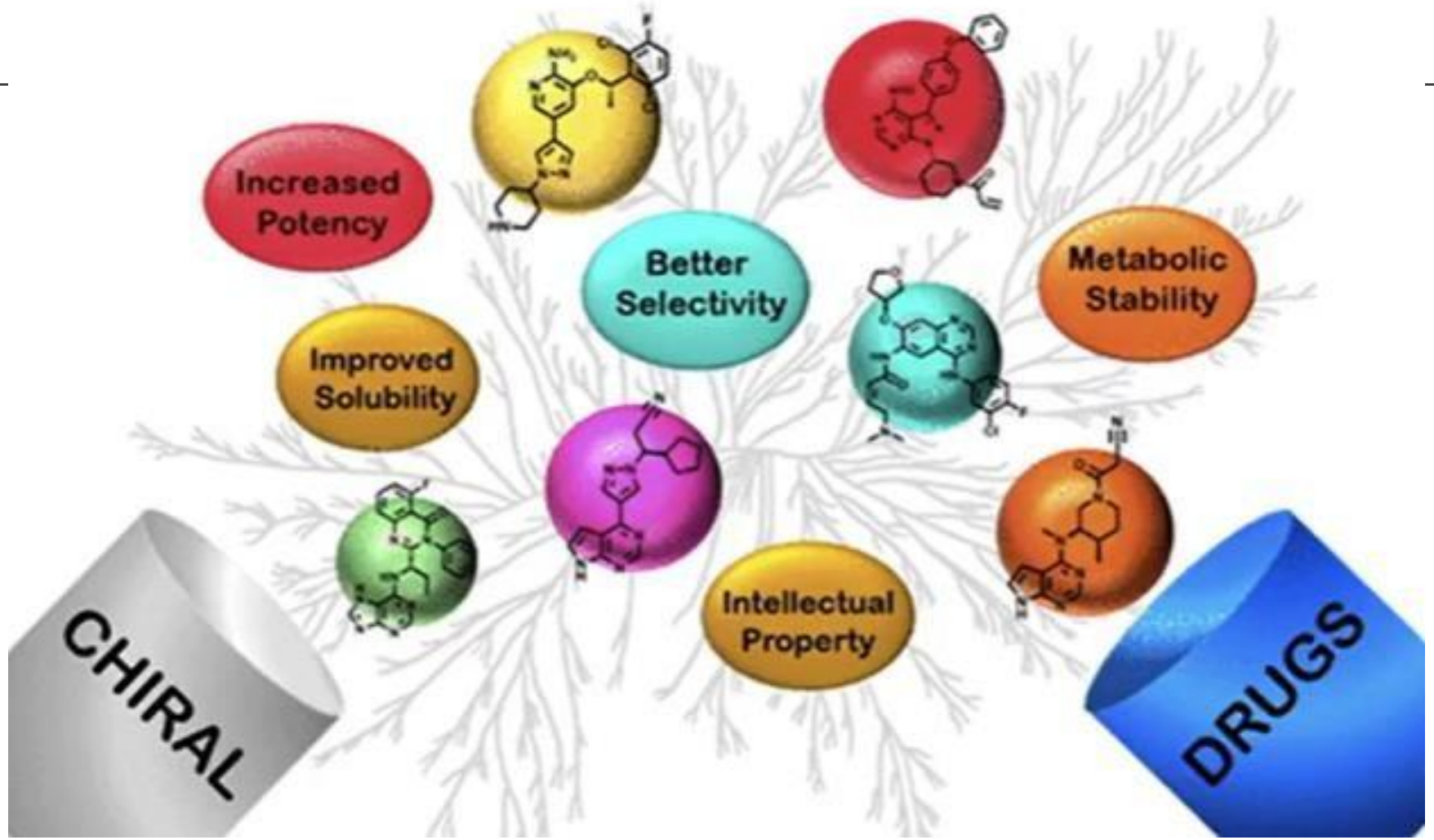



quinine **1**

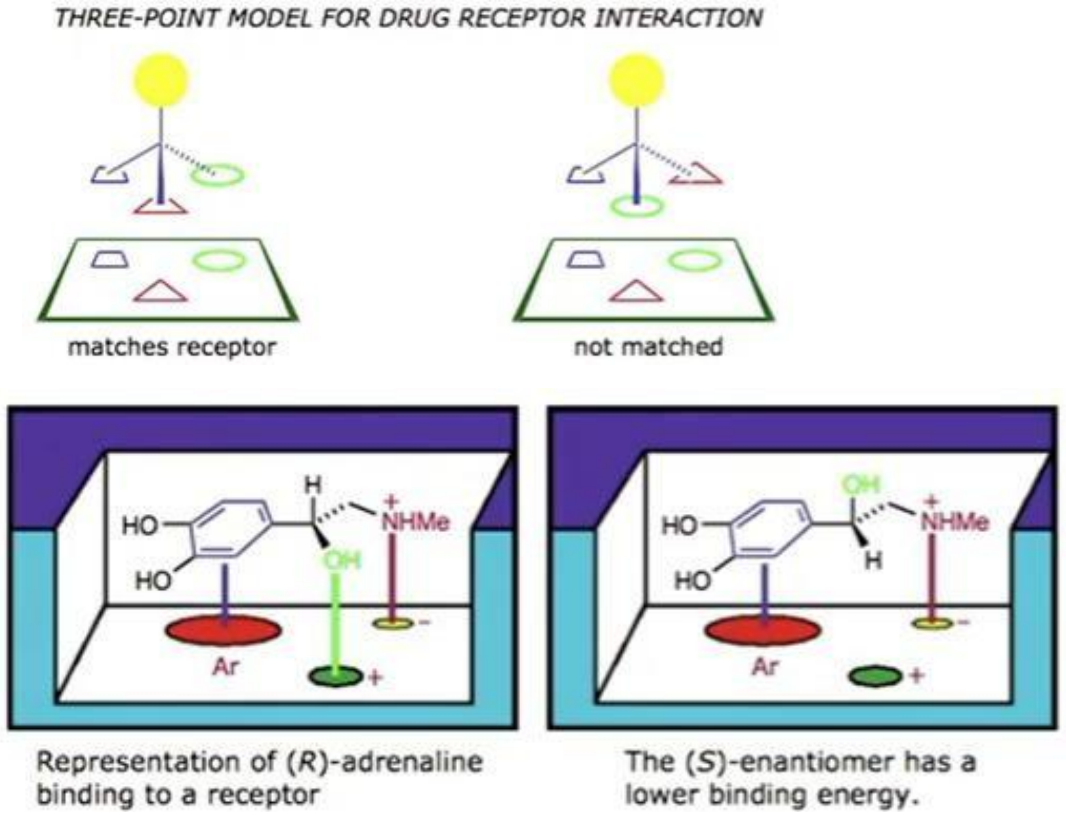



quinidine **2**

# Chirality for Improved Druggability

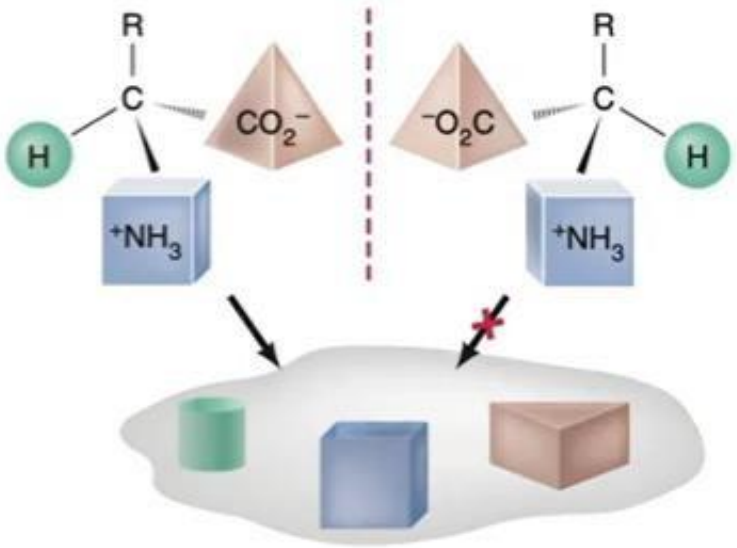


# Hubungan stereokimia dengan aktivitas obat



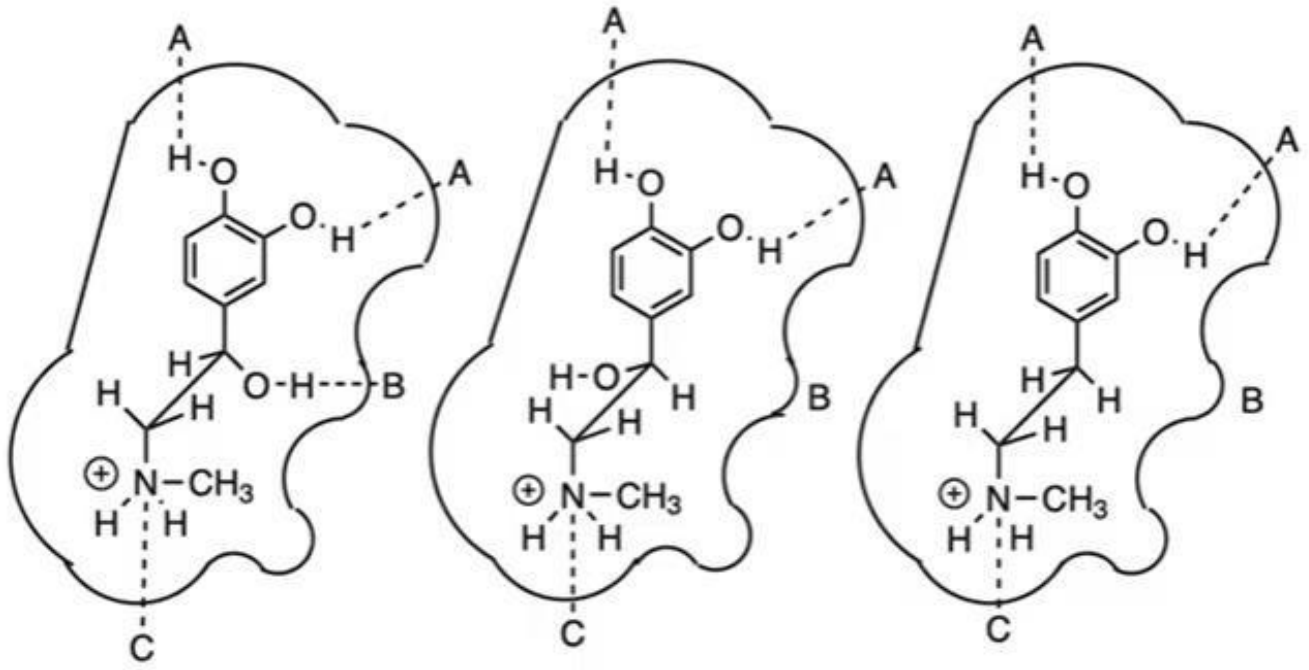

Representation of (*R*)-adrenaline binding to a receptor

The (*S*)-enantiomer has a lower binding energy.




Only one of the two amino acid enantiomers shown (the left-hand one) can achieve three-point binding with the hypothetical binding site (e.g., in an enzyme).

# Contoh:



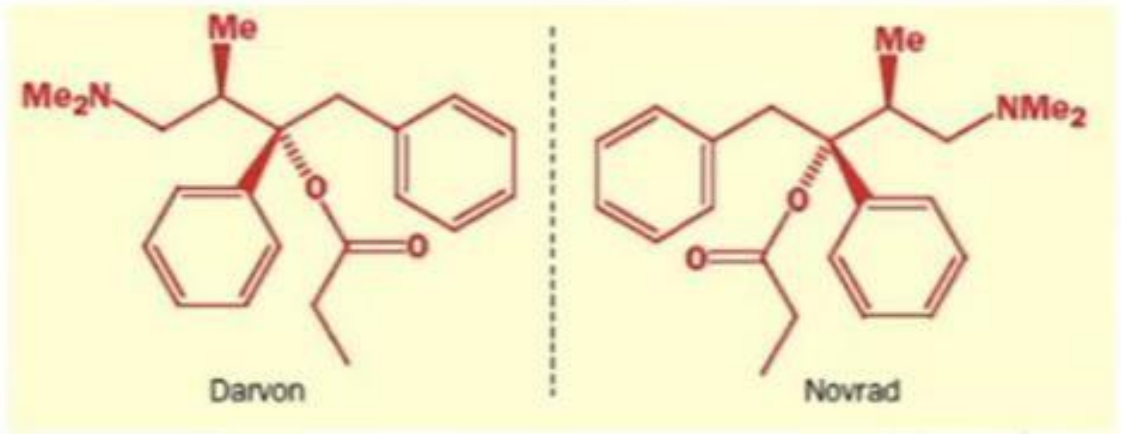

*R*-(-)-Epinephrine *S*-(+)-Epinephrine *N*-Methyldopamine

**Drug receptor interaction of R-(−)-epinephrine, *S*-(+)-epinephrine, and N-methyldopamine.**

# Terkadang obat dengan stereoisomer yang berbeda menghasilkan efek terapi yang berbeda. Contohnya :

**Darvon**: dextropropoxyphene is a narcotic (opioid) **analgesic** drug class prescribed to treat mild to moderate pain.

**Norvad**: Levopropoxyphene was used as an **antitussive**. An antitussive is a medication often recommended for the treatment of cough and associated respiratory tract



# THE END



Prodi Farmasi

STIKES Notokusumo

# Hubungan struktur kimia obat dengan proses adsorpsi dan distribusi

apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.

Toxicol Sci. 2011 Oct; 123(2): 305–332. Published online 2011 Jul 12.
doi: 10.1093/toxsci/kfr184

PMCID: PMC3179678 | PMID: 21750349

# Arsenic Exposure and Toxicology: A Historical Perspective

Michael F. Hughes,[*,1] Barbara D. Beck,[†] Yu Chen,[‡] Ari S. Lewis,[†] and David J. Thomas[*]

Although arsenic has been used throughout history, m
detailed documentation of its use began in the late 18
century. Fowler's solution, which was discovered in 1
1% solution of potassium arsenite that was used in th
treatment of various diseases, including malaria, syphilis,
asthma, chorea, eczema, and psoriasis (Rohe, 1896; Scheindlin,
2005). In 1910, Paul Ehrlich introduced a new arsenic-based
drug called Salvarsan, which became known as the "magic
bullet" for treating syphilis and was used until the use of
penicillin became more prevalent in the 1940s (Riethmiller,
2005; Yarnell, 2005).

Arsenic also has a rich history as a cancer chemotherapeutic. As reported by Antman (2001), pharmacology texts from the 1880s described the use of arsenical pastes for the treatment of skin and breast cancer. In 1878, it was found that Fowler's solution could be effective in lowering the white blood cell count in leukemia patients (Antman, 2001, 210-9361). Although the use of Fowler's solution eventually declined over time due to its overt toxicity, a more detailed understanding of arsenic mechanism of action has allowed arsenic trioxide to emerge as an effective chemotherapeutic drug for treating acute promyelocytic leukemia (Rust and Soignet, 2001; Zhang *et al.*, 2001). With the success of this drug, the treatment of other cancers with arsenic trioxide is also being investigated (Murgo, 2001; Sekeres, 2007).

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3179678/

# pendahuluan

Obat masuk kedalam tubuh, Obat akan mengalami absorpsi

Kemungkinan obat mengalami

perubahan **fisika** → bentuk sediaan atau formulasi obat

modifikasi **kimia** → struktur molekul obat.

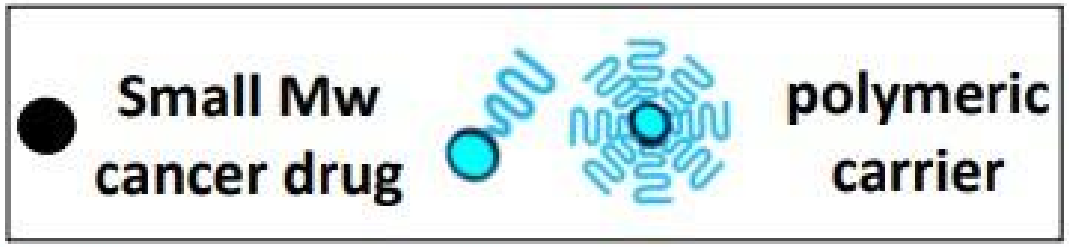
→ **mempengaruhi respon biologis**

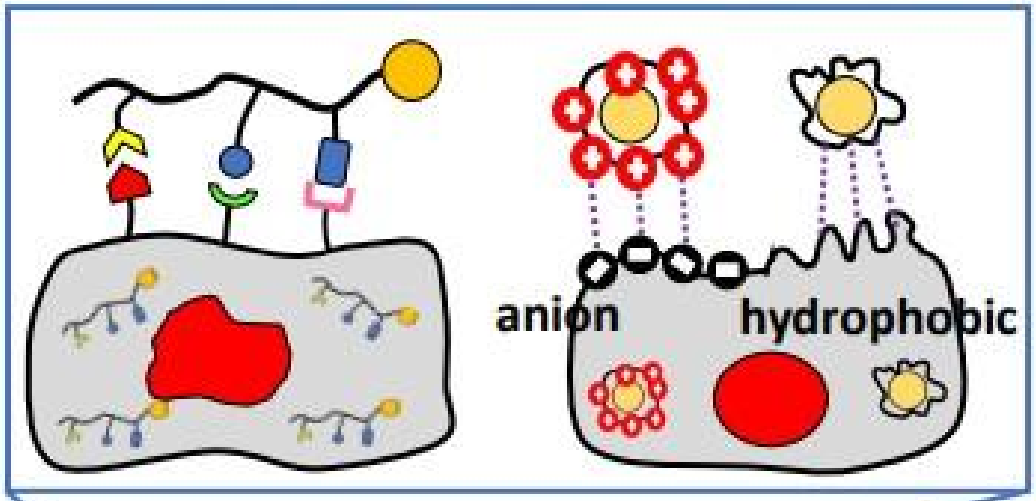
Setelah diabsorbsi, obat masuk ke cairan tubuh dan didistribusikan ke organ dan jaringan.

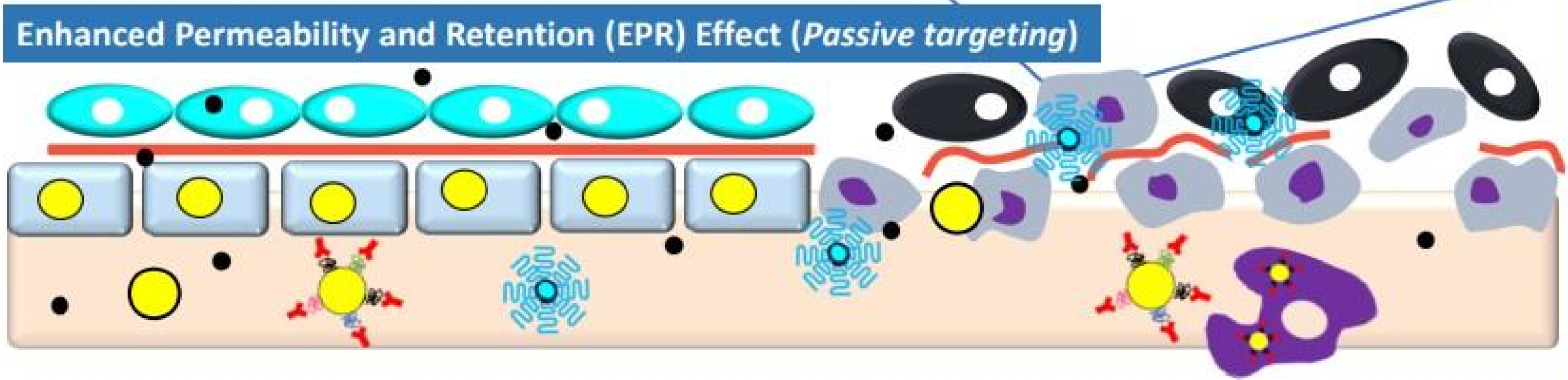
Sebelum mencapai reseptor, obat melalui bermacam-macam sawar membrane, pengikatan protein plasma, penyimpanan dan metabolisme.

# Strategy for Cancer targeted DDS

- Hydrophilic in blood vessel → $t_{1/2}$ ↑↑
- Karakter yang disukai sel di jaringan



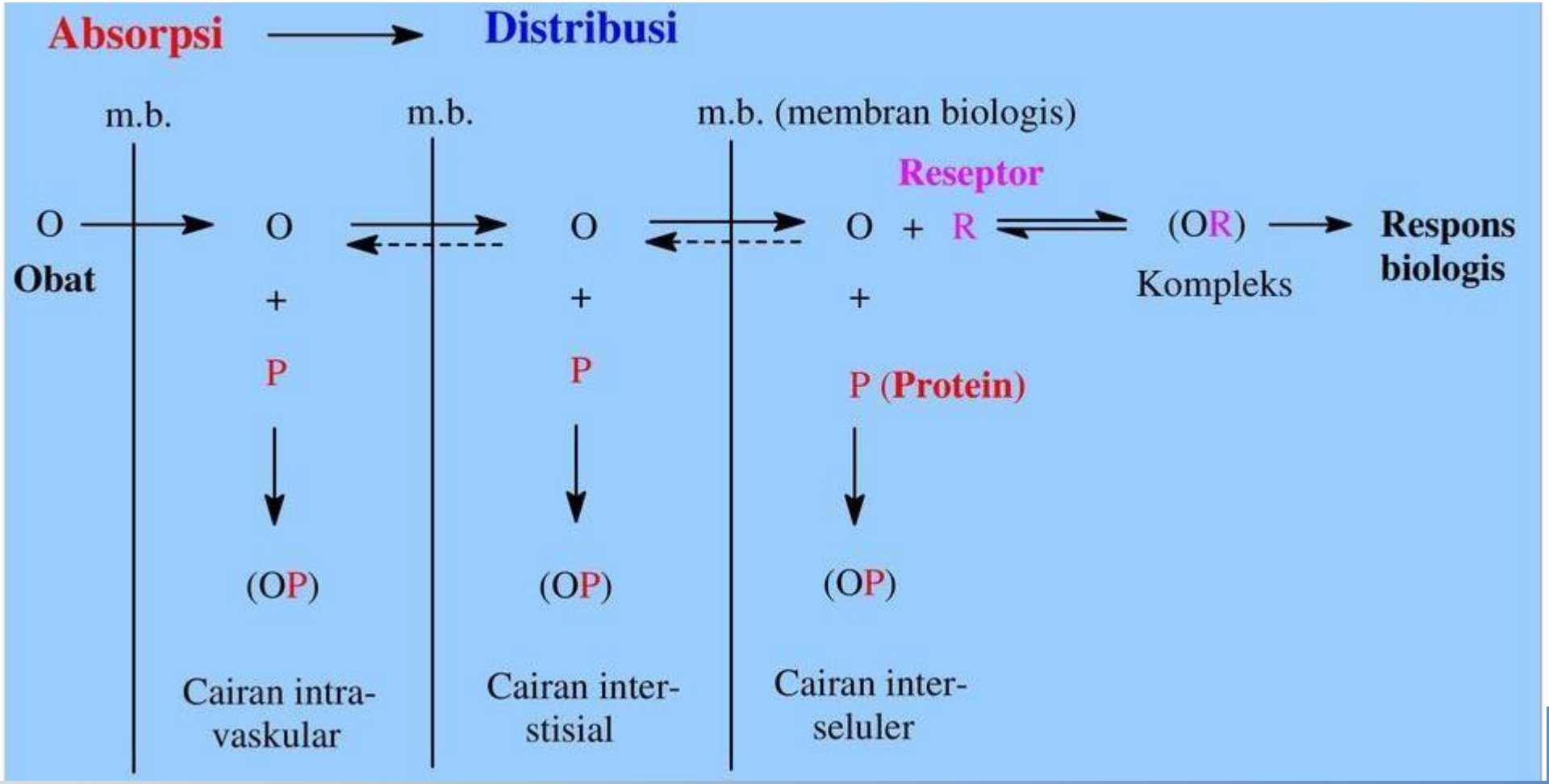
Polymeric NPs can be optimized by the coupling of targeting/responsive ligands, thereby **increasing the selectivity for cancer cells while improving the intracellular drug delivery**, reducing off-target effects, side effects, and drug toxicity.

https://www.mdpi.com › ...

Polymer-Based Drug Delivery Systems for Cancer Therapeutics - MDPI

About featured snippets  Feedback

# Proses absorbs dan distribusi obat



# FASA PENENTU AKTIVITAS BIOLOGIS



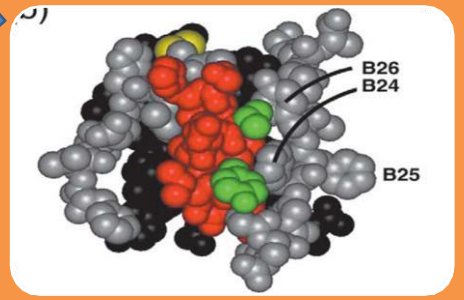
**FASA FARMASETIK**, meliputi:

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



**FASA FARMAKOKINETIK**, meliputi:

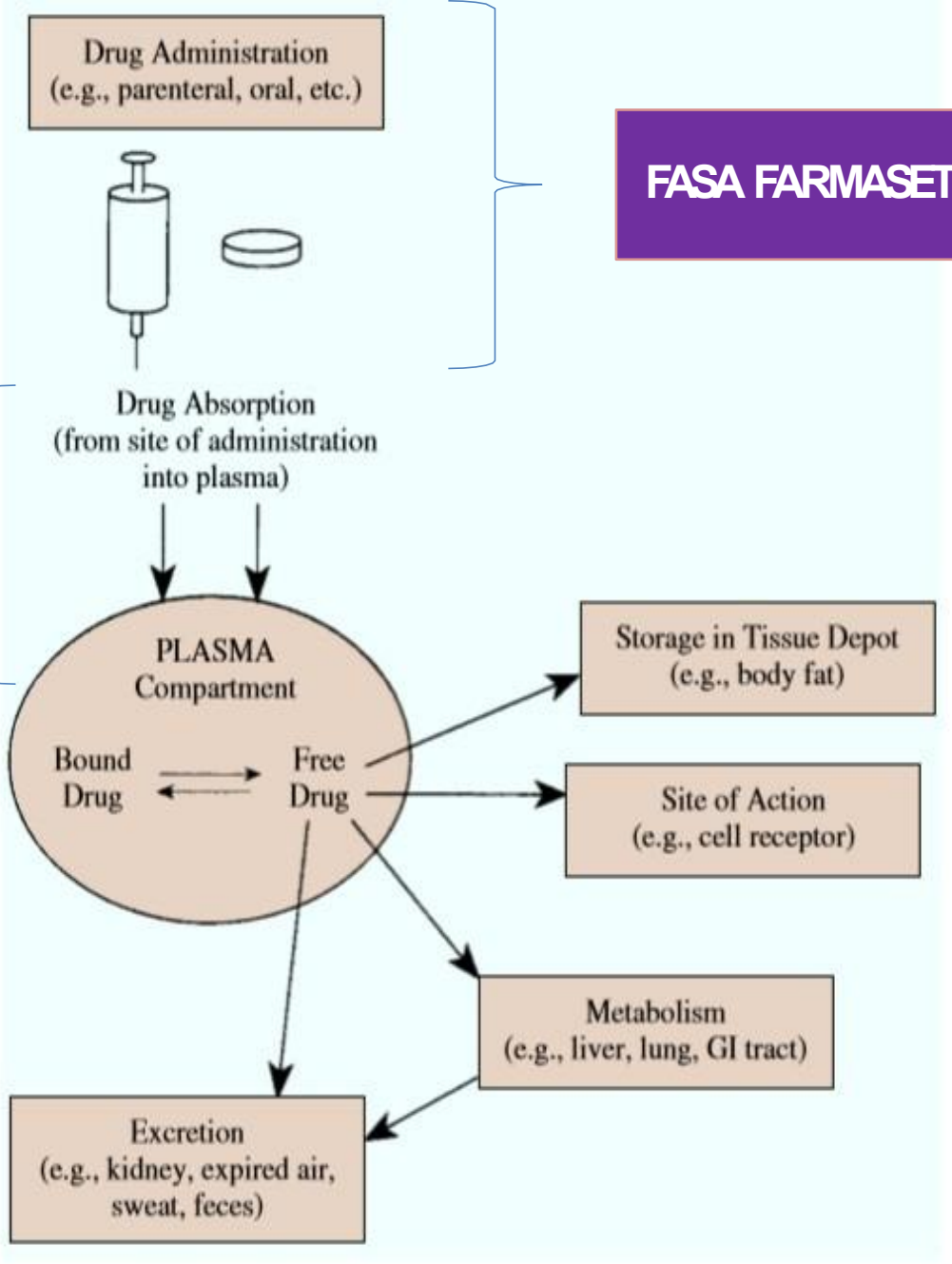
- Absorbsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi (ADME)
- Berperan dalam: ketersediaan obat untuk dapat mencapai jaringan sasaran (target)/reseptor →timbul respon biologis




**FASA FARMAKODINAMIK**

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

# Fasa-fasa penting dalam kerja obat




**FASA FARMASETIK**

**FASA FARMAKOKINETIK**

**FASA FARMAKODINAMIK**

## Metabolism

- Bioaktivasi
- Bioinaktivasi
- biotoksifikasi

# HUBUNGAN STRUKTUR, SIFAT FISIKA KIMIA DENGAN PROSES ABSORBSI

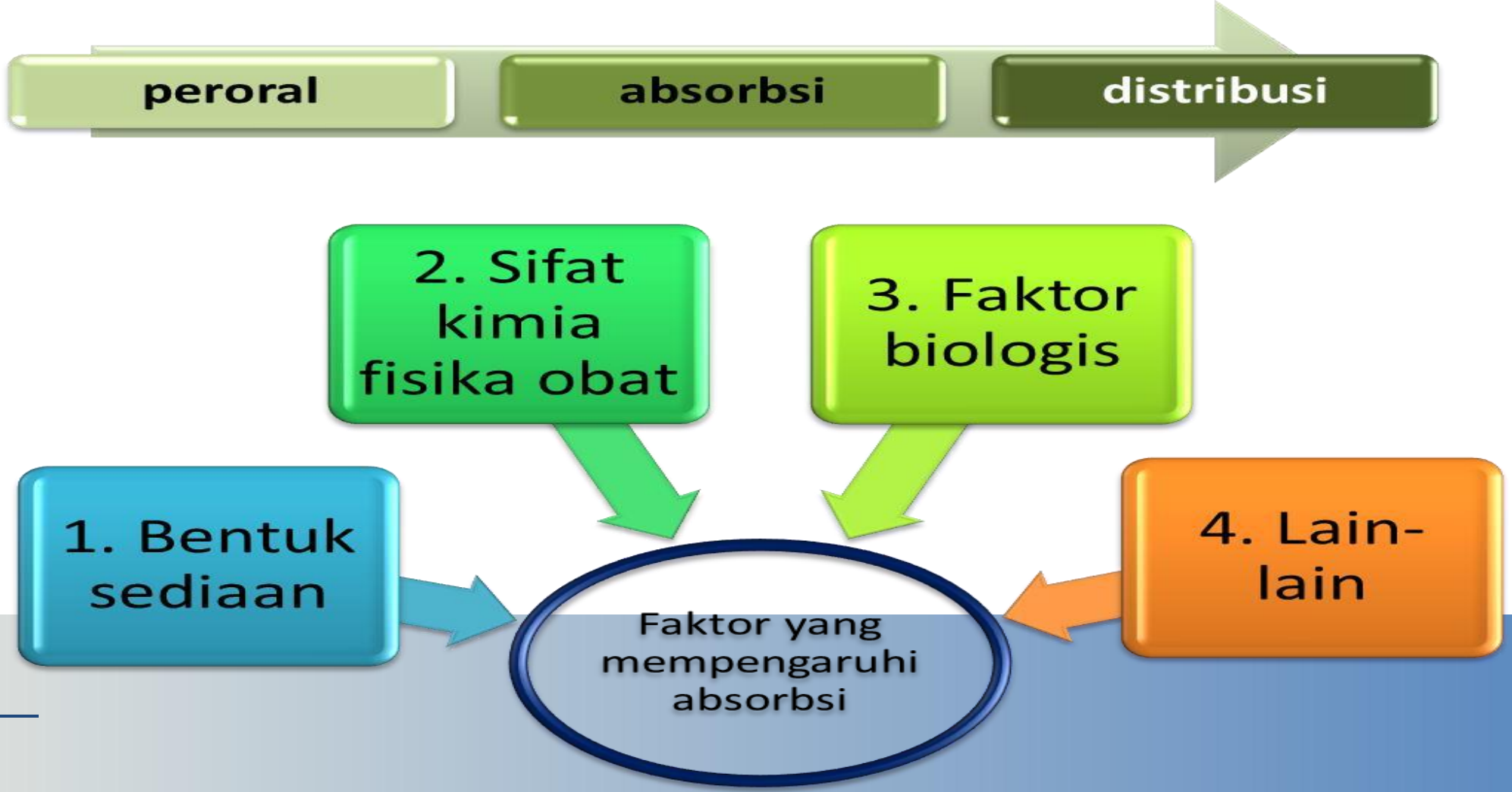
Proses absorpsi merupakan dasar penting dalam menentukan aktivitas farmakologi obat. Kegagalan atau kehilangan obat selama proses absorpsi akan mempengaruhi efek obat dan menyebabkan kegagalan pengobatan

Pemberian obat → melibatkan proses absorpsi yang berbeda

Pemberian secara parenteral → tidak mengalami proses absorpsi

# HUBUNGAN STRUKTUR, SIFAT FISIKA KIMIA DENGAN PROSES ABSORBSI

# 1. ABSORBSI MELALUI SALURAN CERNA



# 1. BENTUK SEDIAAN

- Berpengaruh terhadap kecepatan absorbsi obat → secara tidak langsung dapat mempengaruhi intensitas respon biologis
- Pil, tablet, kapsul, suspensi, emulsi, serbuk dan larutan→proses absorbsi 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 absorbsi

# 2. SIFAT KIMIA FISIKA OBAT

- *Yang berpengaruh terhadap absorbsi 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

# 3. FAKTOR BIOLOGIS

*Yang berpengaruh terhadap absorbsi 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 absorbsi

# 4. LAIN-LAIN

**Yang berpengaruh terhadap absorbsi a.l.:**

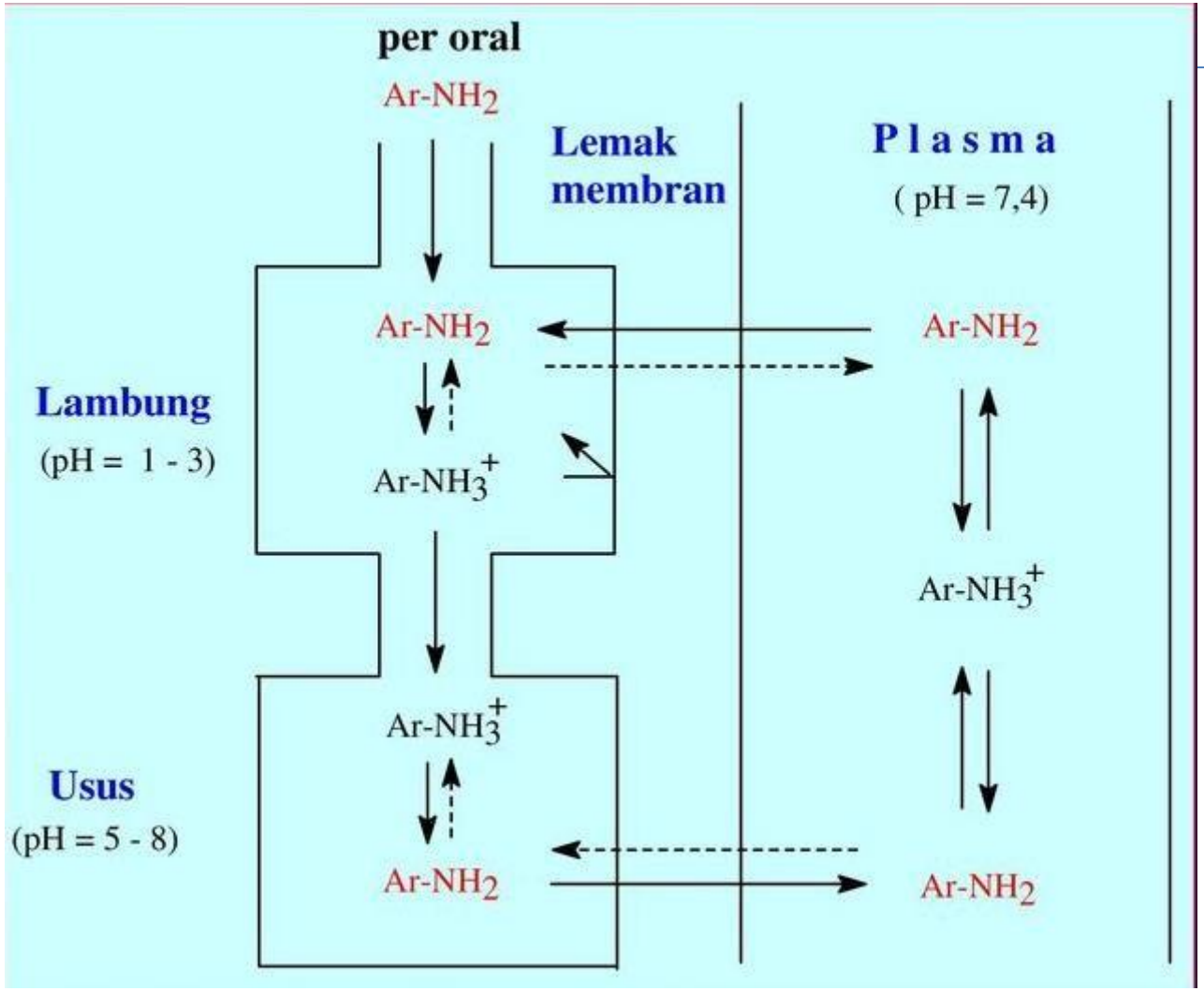
- **Umur**
- **Diet (makanan)**
- **Interaksi obat dengan senyawa lain**
- **Penyakit tertentu**



# 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

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



# 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 diabsorbsi oleh saluran cerna
  - Contoh: $BaSO_4$, MgO dan $Al(OH)_3$

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

- **Contoh :**

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

# HUBUNGAN STRUKTUR, SIFAT FISIKA KIMIA DENGAN PROSES 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, SIFAT FISIKA KIMIA DENGAN PROSES 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 → absorbsi melalui pembuluh darah paru berjalan dengan cepat
- Absorbsi obat melalui paru tergantung pada:
  - Kadar obat dalam alveoli
  - Koefisien pasrtisi gas/darah
  - Kecepatan aliran darah paru
  - Ukuran partikel obat, hanya obat dengan ukuran < 10µm yang dapat masuk peredaran aliran paru

## HUBUNGAN STRUKTUR, SIFAT FISIKA KIMIA DENGAN PROSES ABSORBSI

# 4. ABSORBSI MELALUI KULIT

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

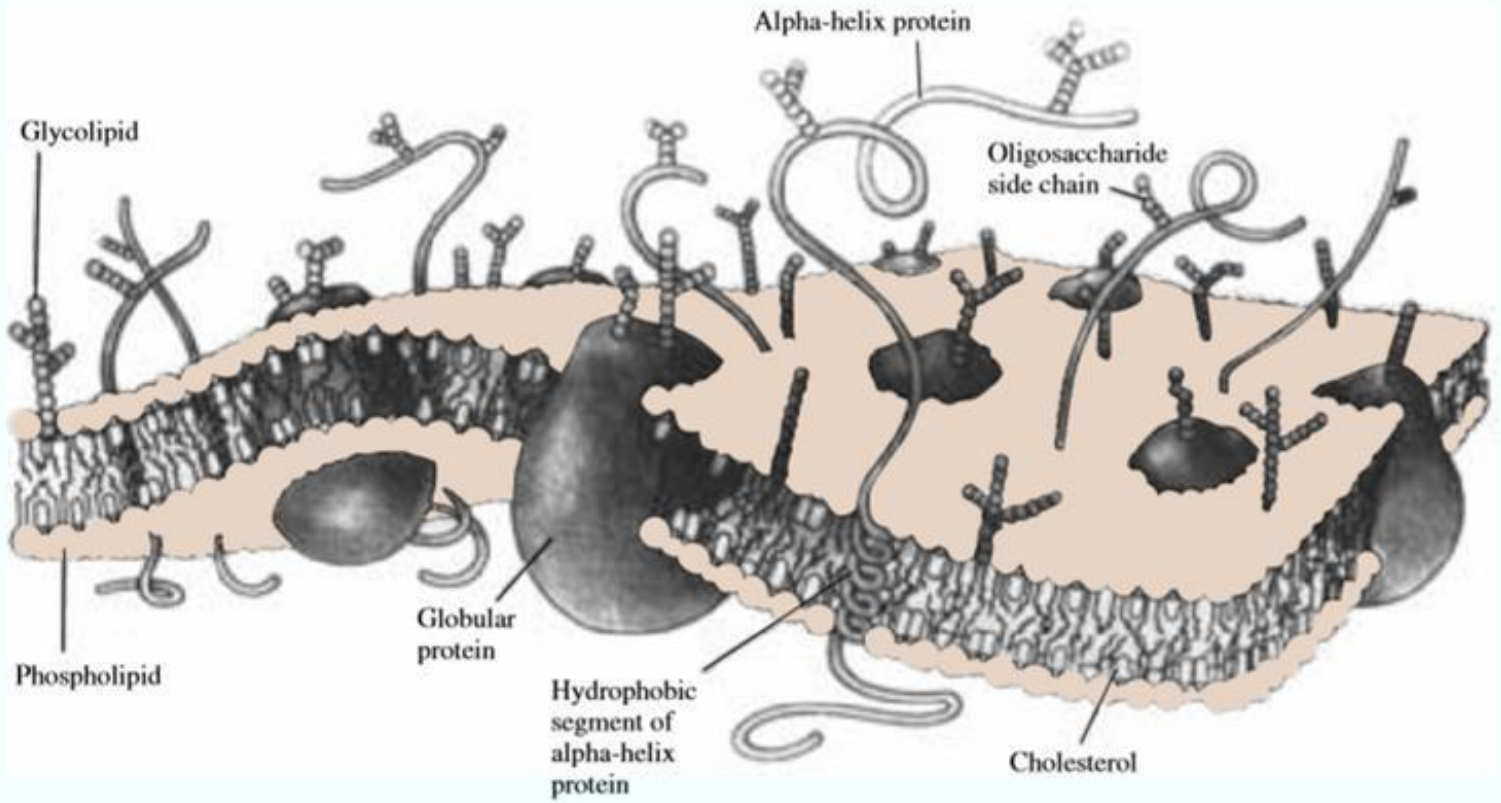
# DISTRIBUSI

**Faktor-faktor yang mempengaruhi kecepatan distribusi obat di dalam tubuh:**

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**

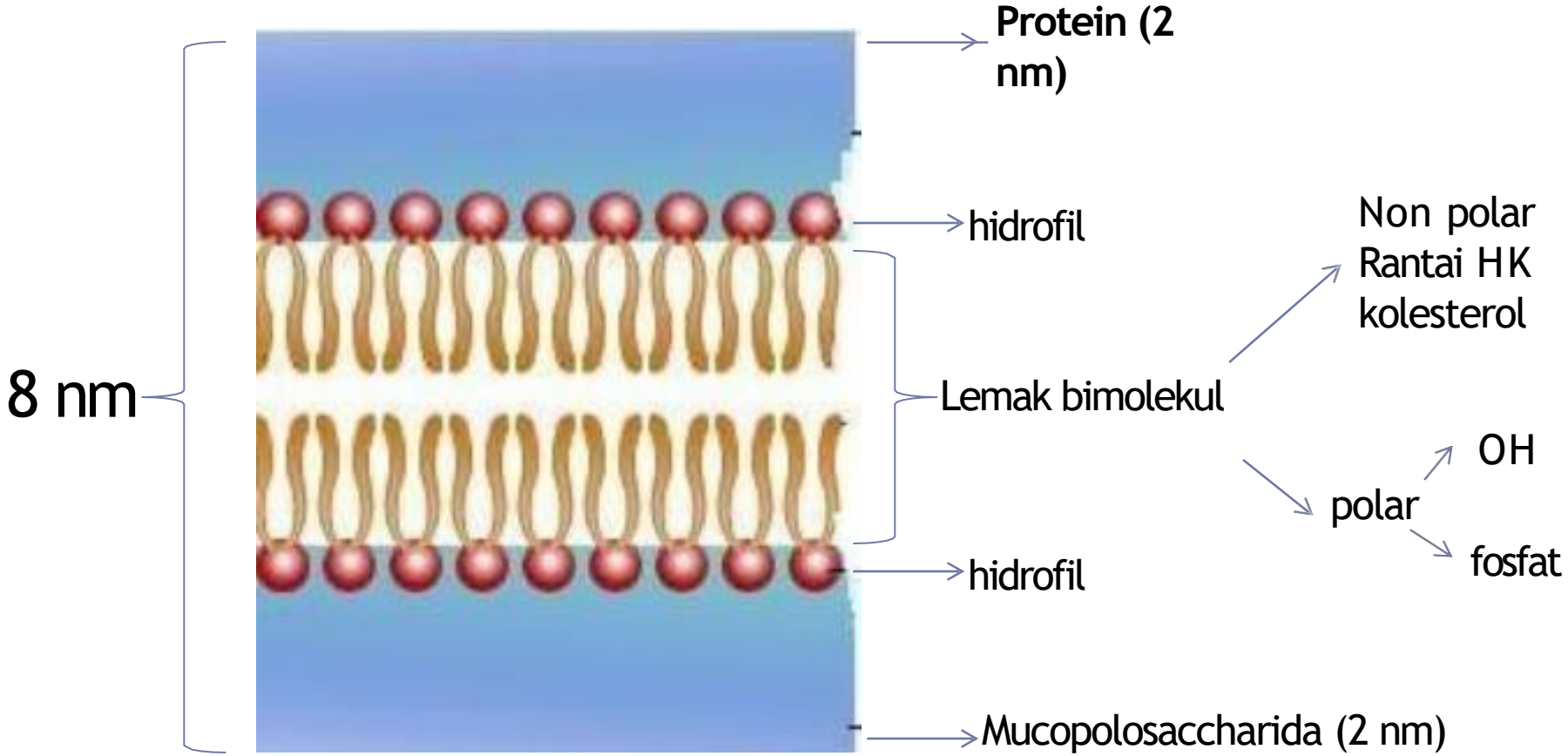
Site of Loss:
tempat di mana obat berubah atau terikat sehingga tidak dapat mencapai reseptor.
Contoh: protein darah (albumin), depo penyimpanan, enzim pengurai.

# Struktur membran biologis




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

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

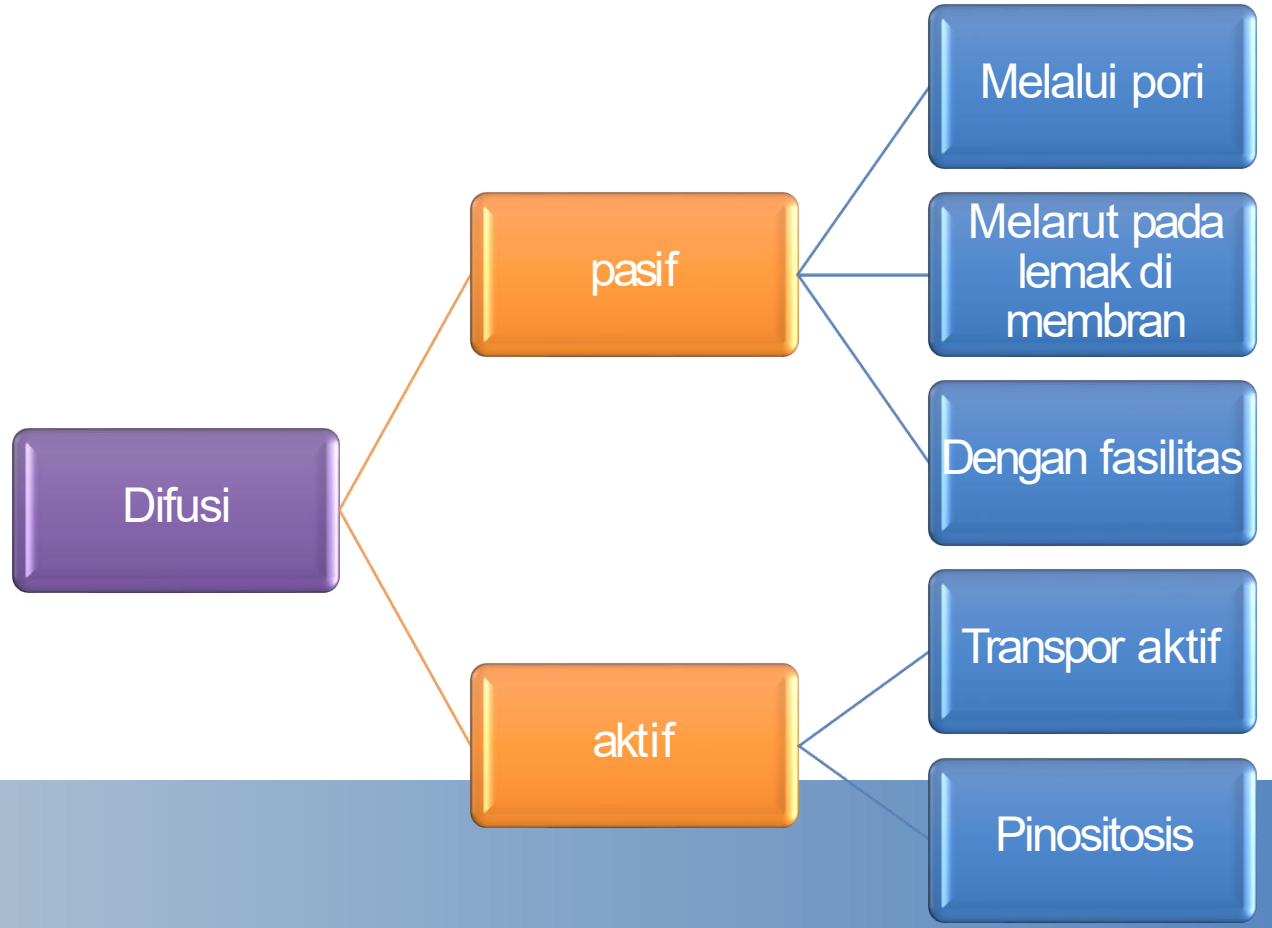

8 nm
Protein (2 nm)
hidrofil
Lemak bimolekul
hidrofil
Mucopolosaccharida (2 nm)
Non polar
Rantai HK
kolesterol
polar
OH
fosfat

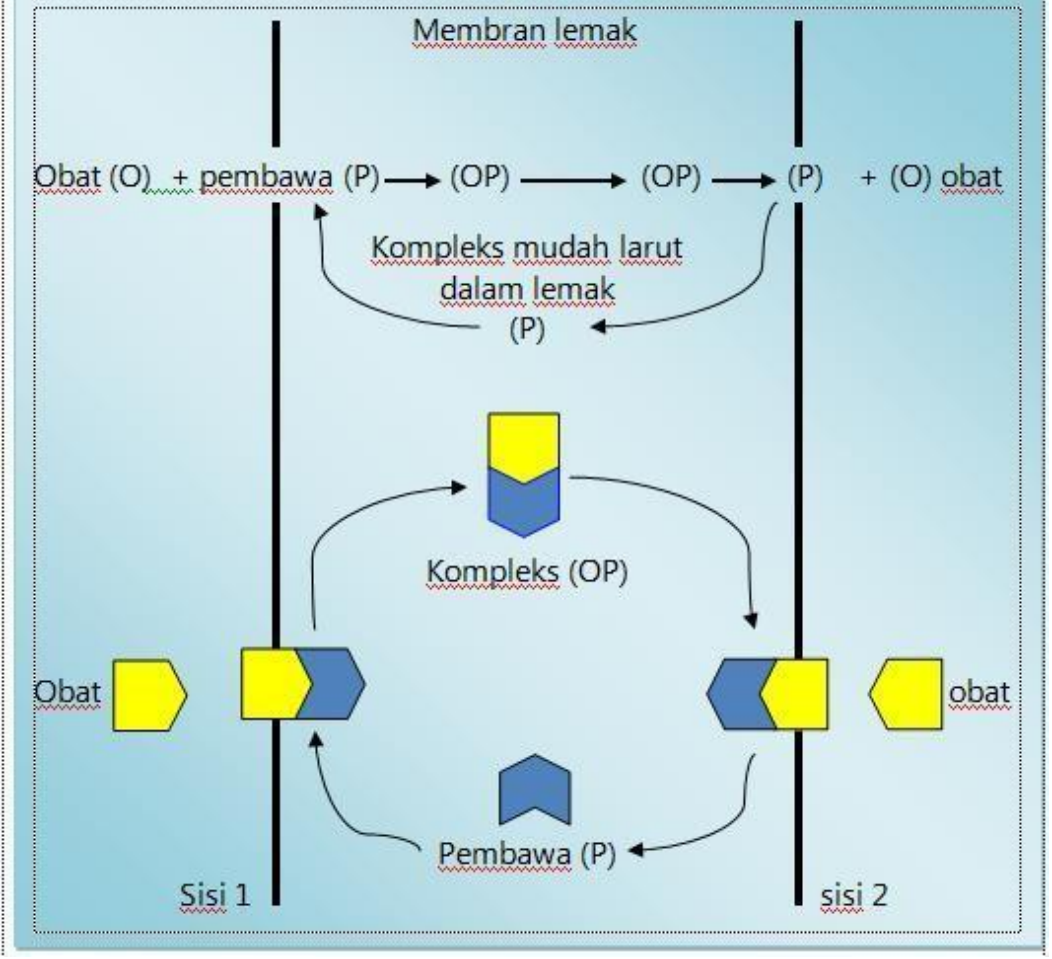
# Komponen membran sel terdiri atas:

- 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

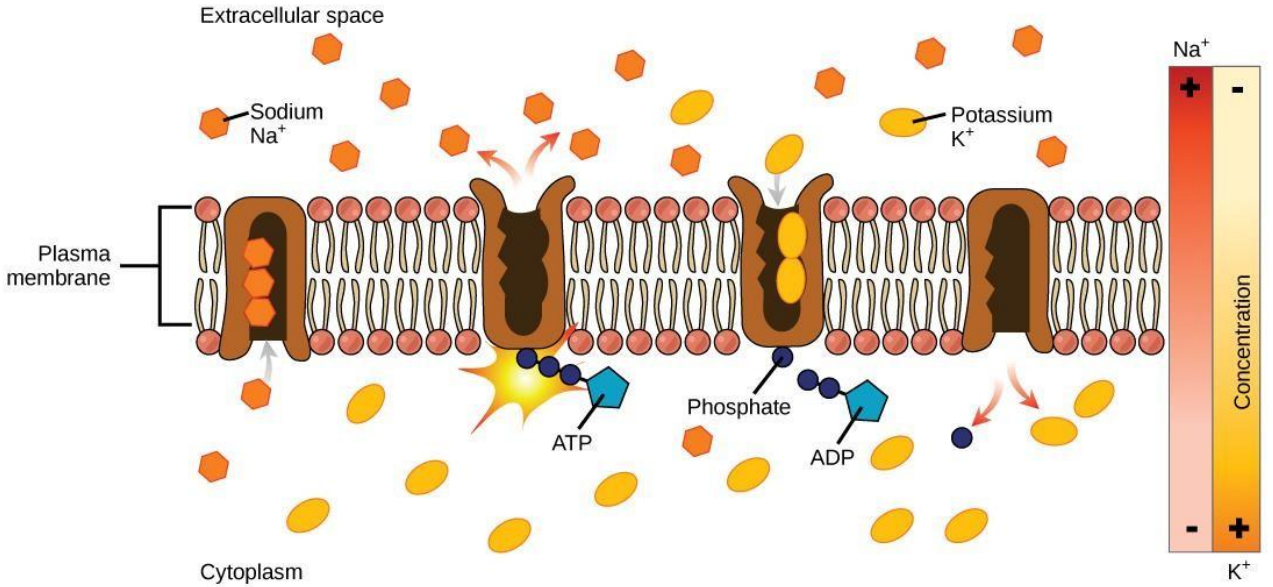
# HUBUNGAN STRUKTUR, SIFAT FISIKA KIMIA DENGAN PROSES DISTRIBUSI

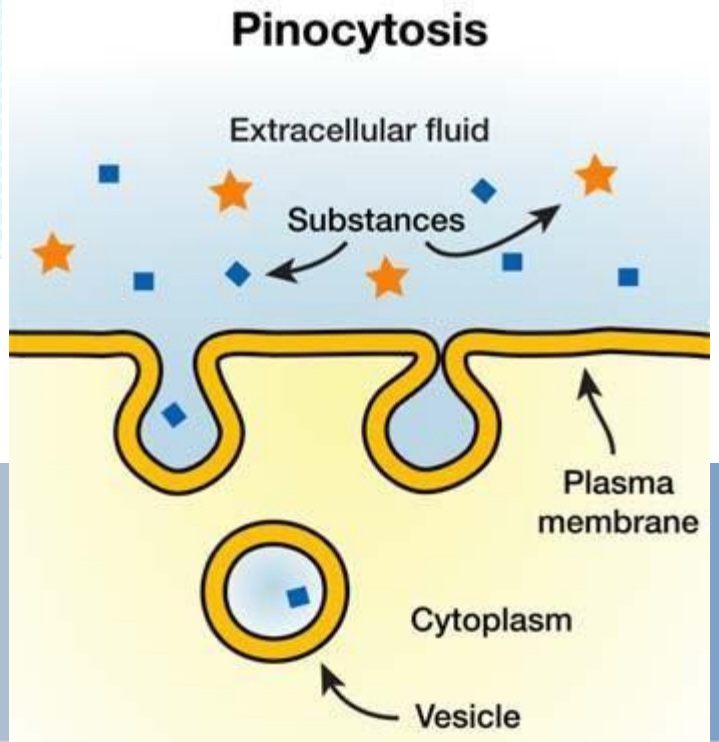
- Umumnya distribusi obat terjadi dengan cara menembus membran biologis melalui proses difusi. Mekanisme difusi dipengaruhi oleh: struktur kimia, sifat fisika kimia obat, dan membran biologis






*Proses penetrasi molekul obat yang bersifat hidrofil 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 memerlukan efinitas*

# Interaksi obat dengan biopolymer?

# Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas

**Oleh:**

**Desy Ayu Irma Permatasari, S.Si., M.Pharm.Sci.**

# History of Medicinal Chemistry

**Crum, Brown dan Fraser (1869) → aktivitas biologis alkaloida alam (striknin, brusin, tebain, kodein, morfin dan nikotin) menurun atau hilang bila direaksikan dengan metil iodida → efek biologis suatu senyawa merupakan fungsi dari struktur kimia.**

**Overton (1897) dan Meyer (1899) → efek narkosis senyawa-senyawa yang mempunyai struktur kimia bervariasi → berhubungan dengan nilai koefisien partisi lemak/air.**

**Ferguson (1939) → aktivitas bakterisid turunan fenol mem-punyai hubungan linier dengan kelarutan dalam air.**

**Hansch dkk (1963) → menghubungkan struktur kimia dan aktivitas biologis obat melalui sifat- sifat kimia fisika → kelarutan dalam lemak (lipofilik), derajat ionisasi (elektronik), dan ukuran molekul (sterik).**

**Setelah itu HKSA suatu seri molekul, mulai berkembang secara intensif. Hubungan yang baik digunakan untuk menunjang model interaksi obat- reseptor.**

**Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) → bagian penting bidang ilmu Kimia Medisinal dalam usaha mendapatkan obat baru dengan :**

a. aktivitas lebih besar,
b. lebih selektif,
c. toksisitas atau efek samping lebih rendah,
d. kenyamanan yang lebih besar,
e. lebih ekonomis → faktor coba- coba ditekan sekecil mungkin → jalur sintesis menjadi lebih pendek.

## Model Pendekatan HKSA

1. Model de novo Free-Wilson
2. Model LFER Hansch

# Model Pendekatan HKSA Free-Wilson

**Respons biologis merupakan sumbangan aktivitas gugus substituen terhadap aktivitas senyawa induk :**

$$\text{Log } 1/C = \Sigma S + \mu$$

Log 1/C = logaritma aktivitas biologis

$\Sigma S$ = total sumbangan substituen terhadap aktivitas biologis senyawa induk

$\mu$ = aktivitas biologis senyawa induk.

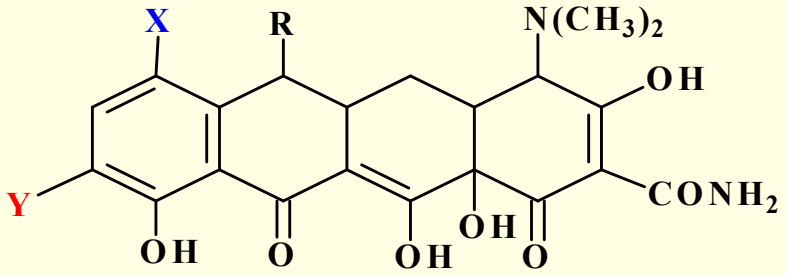
**Pada substitusi bermacam- macam gugus di daerah/zona yang berbeda dari struktur senyawa induk :**

$$\text{Log } 1/C = \Sigma A_n.B_n + \mu$$

$\Sigma A_n.B_n$ = total sumbangan aktivitas dari n substituen dalam n zona terhadap aktivitas senyawa induk.

# Contoh model *de novo* Free-Wilson → HKSA turunan 6-deoksitetrasiklin terhadap *Staphylococcus aureus*

**Struktur umum :**




| No. se-nyawa | R | | X | | | Y | | | Log 1/C |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | H | $CH_3$ | $NO_2$ | Cl | Br | $NO_2$ | $NH_2$ | $NHCOCH_3$ | |
| 1. | + | | + | | | + | | | 60 |
| 2. | + | | | + | | + | | | 21 |
| 3. | + | | | | + | + | | | 15 |
| 4. | + | | | + | | | + | | 525 |
| 5. | + | | | | + | | + | | 320 |
| 6. | + | | + | | | | + | | 275 |
| 7. | | + | + | | | | + | | 160 |
| 8. | | + | + | | | | | + | 15 |
| 9. | | + | | | + | | + | | 140 |
| 10. | | + | | | + | | | + | 75 |

**Aktivitas biologis = (R) + (X) + (Y) + m**

**(R), (X) dan (Y) = sumbangan aktivitas dari gugus-gugus yang terdapat pada posisi R, X dan Y.**

1. $(H)_R + (NO_2)_X + (NO_2)_Y + \mu = 60$
2. $(H)_R + (Cl)_X + (NO_2)_Y + \mu = 21$
3. $(H)_R + (Br)_X + (NO_2)_Y + \mu = 15$
4. $(H)_R + (Cl)_X + (NH_2)_Y + \mu = 525$
5. $(H)_R + (Br)_X + (NH_2)_Y + \mu = 320$
6. $(H)_R + (NO_2)_X + (NH_2)_Y + \mu = 275$
7. $(CH_3)_R + (NO_2)_X + (NH_2)_Y + \mu = 160$
8. $(CH_3)_R + (NO_2)_X + (NHCOCH_3)_Y + \mu = 15$
9. $(CH_3)_R + (Br)_X + (NH_2)_Y + \mu = 140$
10. $(CH_3)_R + (Br)_X + (NHCOCH_3)_Y + \mu = 75$

**Sumbangan aktivitas substituen- substituen terhadap aktivitas 6- deoksitetrasiklin → dihitung menggunakan komputer Program QSAR :**

| No. | Posisi Substituen | Substituen | Sumbangan Aktivitas |
|---|---|---|---|
| **1** | **R** | **H** | **75** |
| 2 | R | $CH_3$ | -113 |
| **3** | **X** | **Cl** | **84** |
| 4 | X | Br | -16 |
| 5 | X | $NO_2$ | -26 |
| **6** | **Y** | **$NH_2$** | **123** |
| 7 | Y | $NHCOCH_3$ | 18 |
| **8** | **Y** | **$NO_2$** | **-218** |
| 9 | Aktivitas senyawa induk ($\mu$) | | 161 |

## Model *de novo* ini kurang berkembang karena:

1. Tidak dapat digunakan bila efek substituen bersifat **tidak linier**
2. Bila ada **interaksi** antar substituen.
3. **Memerlukan banyak senyawa** dengan kombinasi substituen bervariasi untuk dapat menarik kesimpulan yang benar.

## Keuntungan :

1. Dapat menguji HKSA turunan senyawa dengan bermacam- macam gugus substitusi pada **berbagai zona**.
2. Digunakan bila **tidak ada data tetapan kimia fisika** dari senyawa, dan uji aktivitas lebih lambat dibanding dengan sintesis turunan senyawa.

# DASAR HKSA MODEL HANSCH

Sebelum menimbulkan aktivitas biologis, molekul obat harus melalui proses-proses sbb. :

1. Proses " perjalanan acak" (*random walk*), yaitu mulai saat obat diberikan, kemudian menembus beberapa membran biologis hingga sampai ke tempat aksi obat. Proses ini berhubungan dengan koefisien partisi (P = sifat lipofilik), yang dinyatakan secara matematik sebagai $f(P)$.
2. Pengikatan obat pada tempat reseptor, dinyatakan secara matematik sebagai kx. Proses ini tergantung pada :

- ukuran molekul obat (sifat sterik), termasuk stereokimia gugus/substituen.
- densitas elektron gugus/substituen (sifat elektronik) yang terikat.

Karena aktivitas biologis (A) tergantung pada dosis obat (C), maka hal-hal di atas dihubungkan melalui persamaan sbb. :

$$A = f(P)\ kx\ C$$

# Model pendekatan HKSA Hansch

Pendekatan HKSA Hansch dinyatakan melalui persamaan regresi linier :

$$\log 1/C = a \Sigma \pi + b \Sigma \sigma + c \Sigma E_s + d$$

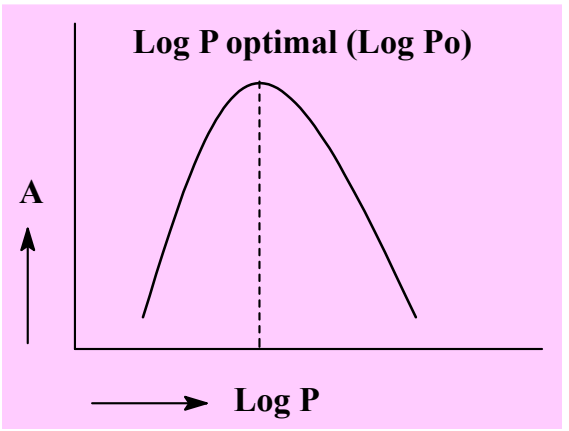
C = kadar untuk respons biologis baku.

$\Sigma \pi$, $\Sigma \sigma$ dan $\Sigma E_s$ = sumbangan sifat- sifat lipofilik ($\pi$), elektronik ($\sigma$) dan sterik (Es) dari gugus terhadap sifat senyawa induk yang dapat mempengaruhi aktivitas biologis.

a, b, c, dan d = bilangan (tetapan) yang didapat dari pe

Pengaruh lipofilitas (log P) → kurva parabolik (non linier)

$$\text{Log } 1/C = -a (\log P)^2 + b \log P + c$$




$$\log 1/C = -a (\Sigma \pi)^2 + b \Sigma \pi + c \Sigma \sigma + d \Sigma E_s + e$$

# Parameter Sifat Kimia Fisika dalam HKSA Model Hansch

## 1. Parameter hidrofobik

### a. Koefisien partisi (P)

**tetapan kesetimbangan senyawa dalam pelarut non polar/polar, yang secara logaritma berhubungan dengan energi bebas.**

$P = Co/Cw$

Co = kadar obat dalam pelarut minyak (pelarut non polar)
→ kloroform, $CCl_4$, benzen, **1-oktanol**

Cw = kadar obat dalam air (pelarut polar)
→ **air didapar pH 7,4**.

- **Logaritma koefisien partisi (log P) : parameter hidrofobik yang karakteristik dari gugus- gugus kimia yang disubstitusikan dalam suatu senyawa induk.**

$$\log P = \log Co - \log Cw$$

- **Untuk senyawa terionisasi, ada pengaruh derajat ionisasi ($\alpha$)**

$$P = Co/Cw\ (1 - \alpha)$$

# b. Tetapan substituen π Hansch-Fujita

Dasar → persamaan Hammet

$$\rho \sigma_X = \log ( K_{SX}/K_{SH} )$$

$$\Downarrow$$

$$\alpha \pi_X = \log ( P_{SX}/P_{SH} ) \rightarrow \alpha = 1$$

$$\Downarrow$$

$$\pi_X = \log P_{SX} - \log P_{SH}$$

$\pi_X$ = tetapan dukungan gugus X terhadap sifat kelarutan senyawa induk dalam sistem pelarut 1- oktanol/air.

$P_{SX}$ = koefisien partisi sistem 1- oktanol/air senyawa induk yang tersubstitusi gugus X.

$P_{SH}$ = koefisien partisi sistem 1- oktanol/air senyawa induk.

$\pi$ (+) → substituen dapat meningkatkan kelarutan senyawa induk dalam pelarut non polar (oktanol), relatif terhadap H.

$\pi$ (- ) → substituen dapat meningkatkan kelarutan senyawa induk dalam pelarut polar (air), relatif terhadap H.

Hubungan nilai log P senyawa dengan $\pi$ gugus- gugus :

$$\log P = \sum_{I}^{m} \pi$$

Bila atom H gugus $CH_3$ diganti F ($CH_3$ → $CF_3$), sifat lipofilik ↑ → nilai $\pi$ $CF_3$ > $\pi$ $CH_3$

Nilai- nilai $\pi$ dari $SCF_3$ > $SCH_3$, $OCF_3$ > $OCH_3$ dan $SO_2CF_3$ > $SO_2CH_3$.

## c. Tetapan fragmentasi f

Perhitungan log P teoritis dengan pendekatan model Hansch mempunyai kelemahan, contoh nilai $\pi$ atom H = 0,0, sehingga nilai $\pi$ dari $CH_3$, $CH_2$ dan CH adalah sama, juga nilai $\pi$ dari $C_6H_5$, $C_6H_4$, $C_6H_3$, dan $C_6H_2$.

Nys dan Rekker memperkenalkan parameter fragmentasi hidrofobik (f) dari gugus/atom dalam mol. yang digunakan menghitung nilai log P.

$$\log P = \sum_{1}^{n} a_n f_n$$

a = jumlah fragmen atau gugus

f = tetapan fragmentasi

Nilai f mempunyai hubungan linier dengan nilai $\pi$

$\pi_X = f_X - f_H \rightarrow \pi_X = f_X - 0{,}20$

Nilai f mempunyai hubungan linier dengan log P

$$\log P = \sum_{1}^{n} a_n f_n + c$$

c = tetapan yang besarnya sama dengan nilai intersep, yang disebabkan kesalahan relatif dalam melakukan percobaan. Nilai c ideal = 0.

**Rekker** dan **Mannhold,** menyempurnakan nilai f yang dibuat oleh **Nys- Rekker** untuk memperbaiki kesalahan perhitungan log P.
Perhitungan nilai log P senyawa dengan struktur molekul kompleks, perlu diperhatikan efek dekatan karena pengaruh pemisahan gugus- gugus elektronegatif, konjugasi, kondensasi aromatik, dan ikatan H → dikoreksi dgn tetapan ajaib (*magic constant* = $c_M$ = 0,219)

$$\log P = \Sigma f + \Sigma kn \, . \, c_M$$

**kn** : kelipatan $c_M$ yang terkait dengan struktur senyawa.

Tetapan hidrofobik $\pi$ Hansch dan f Rekker-Mannhold, dapat digunakan untuk menghitung nilai log P senyawa dan sebagai parameter hidrofobik untuk HKSA turunan obat.
Tetapan $\pi$ **Hansch** lebih baik digunakan bila perubahan struktur senyawa induk hanya terjadi pada satu gugus, sedang untuk perubahan struktur yang lebih kompleks digunakan perhitungan tetapan f **Rekker- Mannhold.**

# d. Tetapan kromatografi Rm

**Bila senyawa sangat mudah/sukar larut dalam pelarut yang digunakan → penentuan nilai log P percobaan mengalami kesulitan (nilai log P terbatas dari –4 sampai +6). Untuk mengatasinya Boyce dan Milborrow, memperkenalkan parameter kromatografi Rm (*retention modified*), sbb. :**

$$Rm = \log \{ (1/Rf) - 1 \}$$

$$Rf = \frac{\text{Jarak yang ditempuh oleh zat}}{\text{Jarak yang ditempuh oleh eluen}}$$

**Nilai Rf didapat dengan metode Reversed Phase Thin Layer Chromatography (RPTLC), berdasarkan prinsip kromatografi partisi.**

**Fasa diam : silika gel atau kiesel gel yang diimpregnasi dengan pelarut non polar, seperti oktanol, parafin cair atau minyak silikon,**

**Fasa gerak : air atau campuran pelarut yang bersifat polar, contoh: campuran air yang didapar pada pH 7,4 dengan metanol atau aseton.**

**Hubungan nilai Rm dengan log P :**

**Log P = a Rm + b → a dan b : tetapan yang tergantung pada sistem RPTLC.**

**$\Delta Rm = Rm (RX) - Rm (RH)$**

**Hubungan nilai $\Delta Rm$ dengan nilai $\pi$ dari substituen sbb:**

**$\Delta Rm = a \pi + b$**

# 2. Parameter elektronik

## a. Tetapan elektronik σ Hammett

$$\rho\ \sigma_X = \log ( K_{SX}/K_{SH} )$$

ρ = tetapan ionisasi, untuk asam benzoat dalam air nilai ρ = 1 (pada 25° C)

$s_X$ = tetapan dukungan gugus X terhadap sifat elektronik senyawa induk

$K_{SX}$ = tetapan kesetimbangan senyawa induk yang tersubstitusi dengan gugus X

$K_{SH}$ = tetapan kesetimbangan senyawa induk.

Nilai σ gugus X dapat ditetapkan dengan mengukur nilai pKa (derajat disosiasi) asam senyawa tersubstitusi ($pKa_{SX}$), dan mengurangkannya dengan pKa senyawa induk ($pKa_{SH}$ ) sbb:

$$\sigma_X = pKa_{SX} - pKa_{SH}$$

σ (+) berarti substituen bersifat penarik elektron

σ (- ) berarti substituen bersifat pendorong elektron.

## b. Tetapan σi Charton

- Charton memberikan koreksi terhadap tetapan σ Hammett karena ada perbedaan pengaruh elektronik terhadap substituen pada posisi para dan meta (para > meta) cincin aromatik. Sumbangan efek induksi (σi) adalah sbb. :

$$\sigma i = 1/2 ( 3 \sigma p - \sigma m )$$

σi = tetapan induksi substituen

σp = tetapan induksi dari substituen pada posisi para

σm = tetapan induksi dari substituen pada posisi meta.

## c. Tetapan σ* Taft

- Taft (1956), memperkenalkan tetapan elektronik σ* untuk senyawa alifatik berdasarkan kecepatan hidrolisis ester tersubstitusi $X^-$ $COOCH_3$ ($K_{SX}$) dan ester induk $H_3C^-$ $COOCH_3$ ($K_{SCH3}$) dalam suasana asam (a) dan basa (b), sbb. :

$$\sigma^* = 1/2{,}48 [ \log (K_{SX}/K_{SCH3})b - \log (K_{SX}/K_{SCH3})a ]$$

$K_{SX}$ = tetapan kecepatan hidrolisis ester $X^-$ $COOCH_3$

$K_{SCH3}$ = tetapan kecepatan hidrolisis ester $H_3C^-$ $COOCH_3$

a,b = suasana hidrolisis, a (asam) atau b (basa)

2,48 = tetapan yang didapatkan pada skala yang sama seperti tetapan Hammett.

Tetapan substituen Taft menggunakan metil sebagai gugus baku dan nilai tetapan = nol.

## d. Tetapan *F* dan *R* Swain- Lupton

**Swain** dan **Lupton** memberikan tetapan parameter elektronik *F* dan *R* berdasarkan pemisahan pengaruh efek induksi dan resonansi dari substituen- substituen pada senyawa aromatik.

$\sigma = aF + bR$

***F* = efek induksi bidang**

*R* = efek resonansi

a dan b = tetapan.

## e. Tetapan elektronik lain- lain :

1. Tetapan reaksi, contoh : pKa (tetapan disosiasi), K (tetapan reaksi) dan $t_{1/2}$ (waktu paro biologis).
2. Sifat organik fisik, contoh : E (potensial redoks), $\Delta \nu$ (spektra infra- merah) dan $\delta$ ppm (spektra NMR).
3. Total energi elektron dalam molekul, contoh : $E_{tot}$, $E_{HOMO}$ dan $E_{LEMO}$.

# Parameter sterik

**A. Parameter meruah (*bulk*)**

1. BM
2. MR (Molar refraction)
3. [P] (Parachor)

**B. Parameter sterik (*true*)**

1. Es Tafs
2. $E_s^c$ Hancock
3. $V_w$ dan $r_w$ van der Waal's
4. *U* Charton
5. Tetapan Sterimol Verloop.

# Tetapan Es Tafs

**Taft** memperkenalkan tetapan sterik Es berdasarkan fakta bahwa hidrolisis dalam suasana asam sangat ditentukan oleh faktor sterik dari gugus- gugus.

Tetapan Es adalah logaritma kecepatan hidrolisis yang dikatalisis oleh asam, pada kondisi pelarut, suhu dan keasaman sama, dari ester **X**- $COOCH_3$ dibandingkan dengan **metilasetat** ($H_3C$- $COOCH_3$), sbb.:

- $Es = \log ( K_{SX}/K_{SCH3} )_a$

$K_{SX}$ = tetapan kecepatan hidrolisis ester **X**- $COOCH_3$

$K_{SCH3}$ = tetapan kecepatan hidrolisis ester **$H_3C$**- $COOCH_3$

a = suasana hidrolisis asam.

Es gugus metil = 0,0.

| SIMBOL | PARAMETER | KETERANGAN |
|---|---|---|
| **PARAMETER HIDROFOBIK** | | |
| | | |
| **Log P, $(\log P)^2$** | Logaritma koefisien partisi | $\log P = \Sigma \pi$ |
| **$\pi$, $\pi^2$** | Tetapan substituen hidrofobik Hansch-Fujita | $\pi_X = \log P_{SX} - \log P_{SH}$ |
| **f** | Tetapan fragmentasi Rekker-Mannhold | $\log P = \Sigma f$ |
| ***f*** | Tetapan fragmentasi Hansch-Leo | |
| **Rm** | Parameter kromatografi | $R_m = \log \{ (1/R_f) - 1 \}$ |
| **$\Delta$ Rm** | Parameter kromatografi substituen | $\Delta R_m = R_m (RX) - R_m (RH)$ |
| **$\delta$, $\log \delta$** | Parameter kelarutan | |
| **$\log S_w$** | Logaritma kelarutan dalam air | |
| **PARAMETER ELEKTRONIK** | | |
| **A. Parameter percobaan** | | |
| **pKa** | Negatif logaritma tetapan ionisasi | |
| **$\Delta$ pKa** | Perubahan negatif logaritma tetapan ionisasi | |
| **log K** | Tetapan keseimbangan reaksi | **Tetapan reaksi** |
| **$t_{1/2}$** | Parameter reaksi | |
| **I** | Potensial ionisasi | |
| **$P_E$** | Polarisabilitas molar elektronik | |
| **$\alpha$** | Polarisabilitas elektronik | |
| **$\mu$** | Dipol momen elektrik | **Sifat organik fisik** |
| **$\Delta$ ppm** | Pergeseran kimia spektra NMR | |
| **$\Delta \nu$** | Pergeseran kimia spektra IR | |
| **E** | Potensial redoks | |

## B. Parameter semi teoritis

| | | |
|---|---|---|
| $\sigma, \sigma^2$ | Tetapan elektronik Hammett | $\sigma_X = pKa_{SX} - pKa_{SH}$ |
| $\sigma_m$ | Efek elektronik substituen pada posisi meta | |
| $\sigma_p$ | Efek elektronik substituen pada posisi para | |
| $\sigma_I$ | Tetapan induktif alifatik Taft | $\sigma_i = 1/2\,(3\,\sigma_p - \sigma_m)$ |
| $\sigma^*$ | Tetapan substituen polar Taft | $\sigma^* = 2{,}51\ \sigma_i$ |
| $F$ | Tetapan induktif *field* | $\sigma = aF + bR$ |
| $R$ | Tetapan resonansi | |
| $E_R$ | Tetapan reaksi homolitik | |

## C. Parameter teori orbital molekul

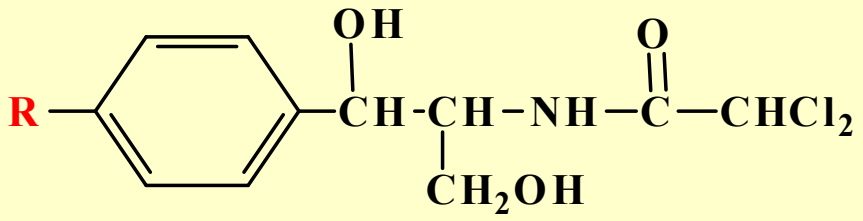
| | | |
|---|---|---|
| $E_{tot}$ | Total energi elektron dalam molekul | **Energi minimum konformasi molekul** |
| $E_{HOMO}$ | Kemampuan donor elektron total molekul | **Total energi elektron mol.** |
| $E_{LEMO}$ | Kemampuan aseptor elektron total molekul | |
| $\varepsilon$ | Kerapatan muatan atom | |
| $q$ | Muatan elektronik atom | |
| $S_r^N$ | Superdelokalisabilitas nukleofilik | **Kerapatan elektron** |
| $S_r^E$ | Superdelokalisabilitas elektrofilik | **dan energi atom** |
| $S_r^R$ | Superdelokalisabilitas radikal bebas | |
| $c$ | Koefisien orbital atom | |
| | | |

# PARAMETER STERIK

| | | |
|---|---|---|
| **A. Parameter meruah (*bulk*)** | | |
| $M_W$ | Berat molekul | |
| $M_V$ | Volume molar | |
| $M_R$ | Refraksi molar | $M_R = (n^2 - 1) \times BM / (n^2 - 2) \times d$ |
| **P** | Parakor | $[P] = BM \times (\gamma)^{1/4} / (D-d)$ |
| $V_W$ | Volume van der Waal's | |
| | | |
| **B. Parameter sterik (*true*)** | | |
| $E_s$ | Parameter sterik Taft | $E_s = \log ( K_{SX}/K_{SCH3} )_a$ |
| $E_s^c$ | Parameter sterik terkoreksi Hancock's | $E_s^c = E_s - 0{,}306 ( n - 3 )$ |
| **R** | Jarak antar atom | |
| $r_{av}$ | Jari-jari van der Waal's | $r_{av} = 1/2 [ r_{v(min)} + r_{v(maks)} ]$ |
| **U** | Tetapan sterik Charton | $U = r_{v(min)} - 1{,}20$ |
| **L** | Panjang substituen (panjang aksis ikatan antara substituen dengan molekul induk) | Tetapan sterimol |
| $B_1$ | Lebar minimal substituen | |
| $B_2$ $B_3$ $B_4$ | Lebar tambahan | |
| $B_5$ | Lebar maksimal substituen | |
| | | |
| | | |

# HSA Turunan Kloramfenikol

**Struktur umum:**




| No. | R | σ | π | Log A (pengamatan) | Log A (perhitungan) |
|---|---|---|---|---|---|
| **1** | **$-NO_2$** | **0,71** | **0,06** | **2,00** | **1,77** |
| 2 | -CN | 0,68 | -0,31 | 1,40 | 1,47 |
| **3** | **$-SO_2CH_3$** | **0,65** | **-0,47** | **1,04** | **1,27** |
| 4 | $-CO_2CH_3$ | 0,32 | -0,04 | 1,00 | 0,89 |
| 5 | -Cl | 0,37 | 0,70 | 1,00 | 1,08 |
| 6 | $-NN-C_6H_5$ | 0,58 | 1,72 | 0,78 | 0,69 |
| 7 | $-OCH_3$ | 0,12 | -0,04 | 0,74 | 0,46 |
| 8 | $-NHCO-C_6H_5$ | 0,22 | 0,72 | 0,40 | 0,76 |
| 9 | $-NHCOCH_3$ | 0,10 | -0,79 | -0,30 | -0,28 |

Perhitungan analisis regresi non linier → persamaan terbaik sbb:

$$\text{Log } A = - \ 0{,}54\ (\pi)^2 \ + \ 0{,}48\ \pi \ + \ 2{,}13\ \sigma \ + \ 0{,}22$$

( n = 9; r = 0,945; S = 0,264; F = 13,84 )

Dari persamaan di atas disimpulkan :

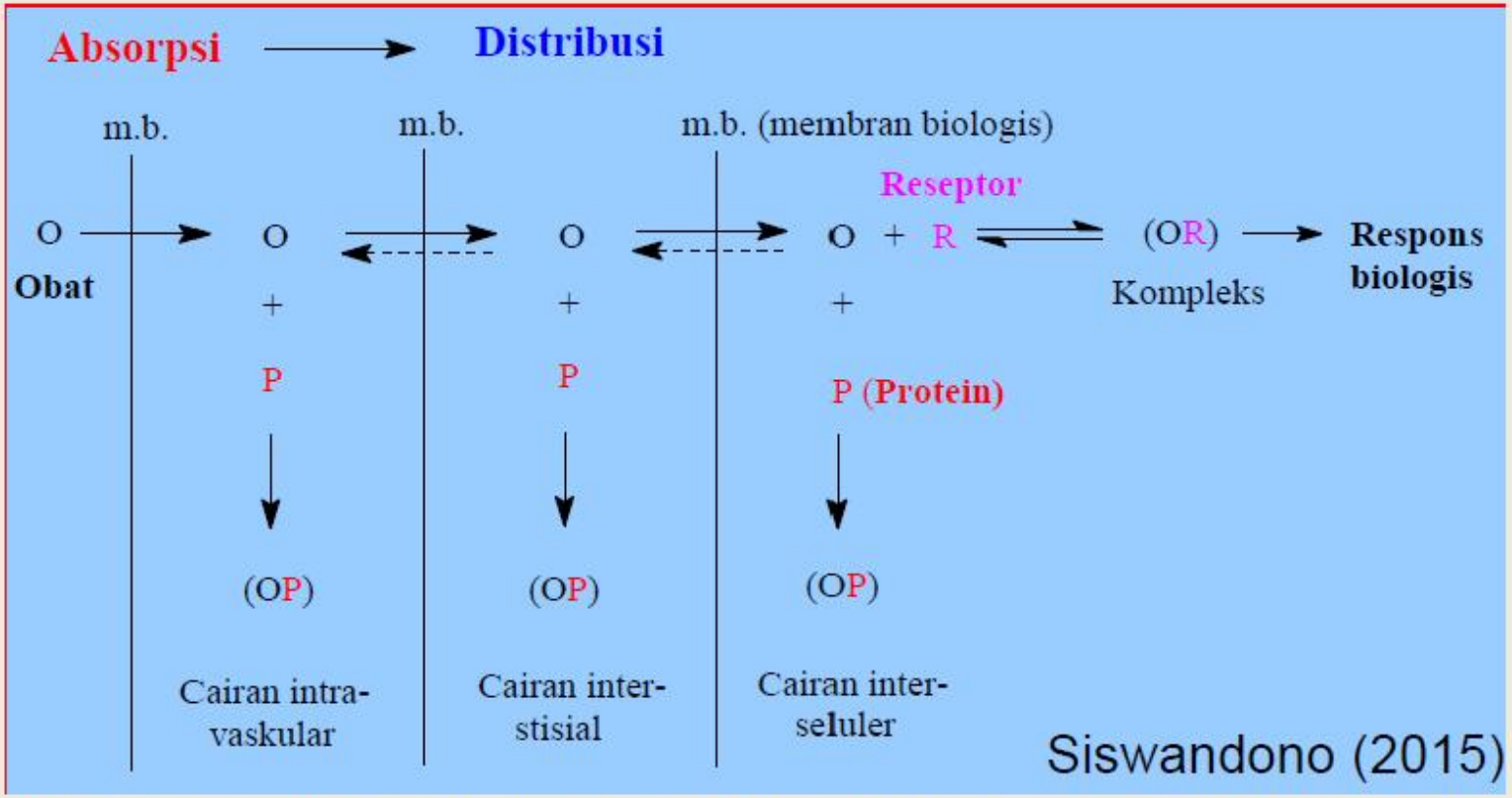
1. Ada hubungan parabolik bermakna antara sifat elektronik ($\sigma$) dan lipofilik ($\pi$) dari gugus R turunan kloramfenikol dengan aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* → pengaruh sifat elektronik > lipofilik.
2. Kloramfenikol (R = $NO_2$) mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* optimal.
3. Untuk mendapatkan senyawa turunan kloramfenikol baru dengan aktivitas optimal, harus diperhatikan agar substituen R bersifat penarik elektron kuat atau nilai $\sigma$ (+) relatif besar, dan mempunyai sifat lipofilik lemah atau nilai $\pi$ (+) relatif rendah.

Dalam HKSA, model Hansch lebih berkembang dan lebih banyak digunakan dibanding model *de novo* Free- Wilson oleh karena :

1. Lebih sederhana.
2. Konsepnya secara langsung berhubungan dengan prinsip- prinsip kimia fisika organik yang sudah ada.
3. Dapat untuk hubungan linier dan non-linier.
4. Data parameter sifat kimia fisika substituen sudah banyak tersedia dalam tabel- tabel.
5. Penggunaan pendekatan model Hansch telah banyak dapat menjelaskan hubungan struktur dan aktivitas suatu turunan obat.

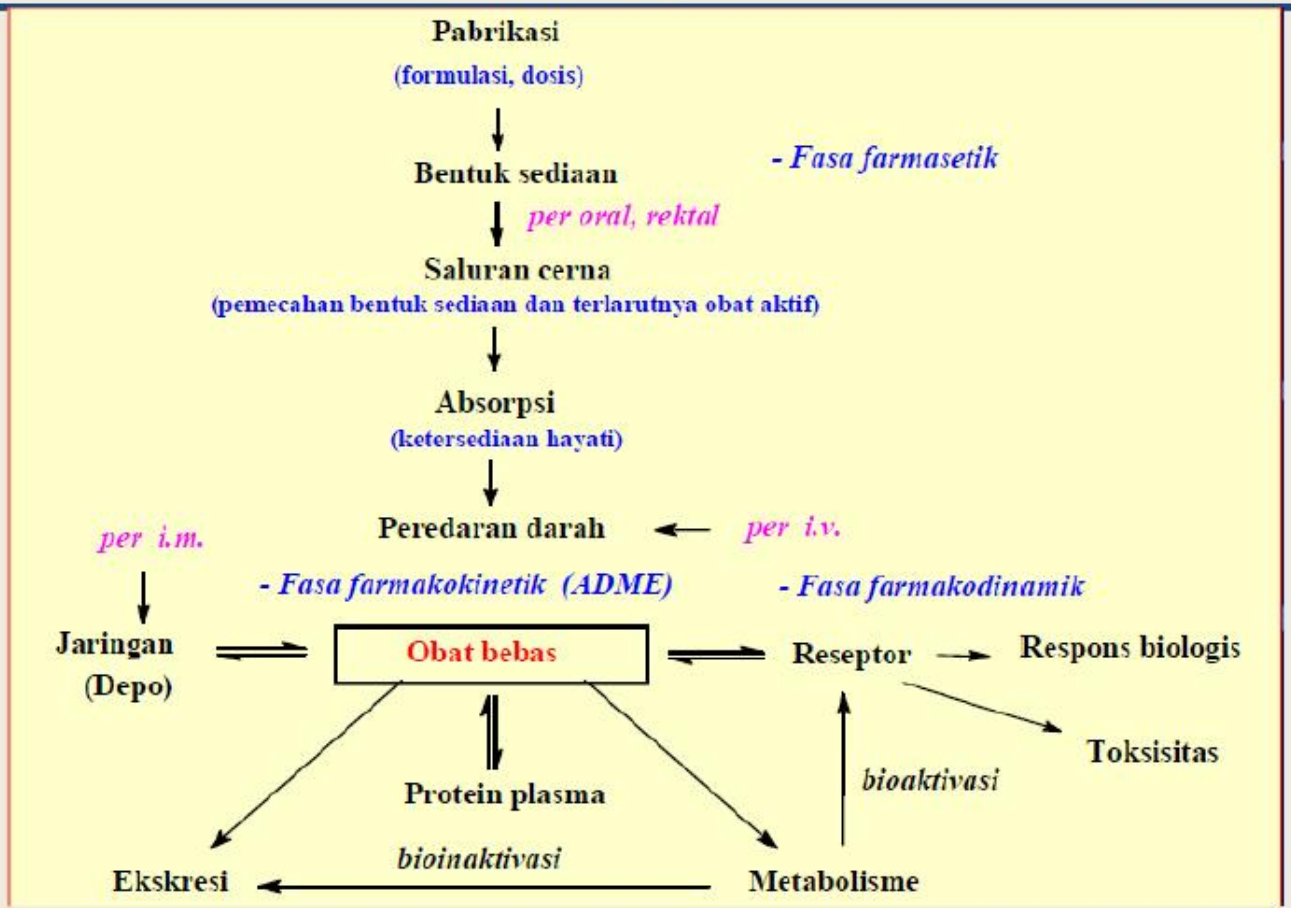
**Bagaimana hubungan struktur kimia obat dengan proses adsorpsi dan distribusi di dalam tubuh?**

# Proses Absorbsi Dan Distribusi Obat




Ket. m.b=membran biologis, O=obat, P=protein, R=reseptor, OR=kompleks obat-reseptor, OP=kompleks obat-protein

# Fasa-Fasa Penting Dalam Kerja Obat




Siswandono (2015)

# Hubungan Struktur, Sifat Kimia Fisika Dengan Proses Absorpsi Obat

## Absorpsi Obat melalui Saluran Cerna

Teori dasar proses absorpsi obat (Lemke et al., 2008):

- Membran saluran cerna dan membran biologis lainnya bekerja sbg sawar lemak (lipid Barrier)
- Bentuk molekul atau tak terionkan dr obat yg bersifat asam/basa, mudah larut dalam lemak, mudah menembus membran biologis, sehingga akan diabsorbsi dengan baik
- Sebagian besar obat akan diabsorpsi melalui mekanisme difusi pasif
- Kecepatan absorpsi dan jml obat yg diabsorpsi berhubungan dgn nilai koefisien pasrtisi lemak/air
- Obat yg bersifat basa lemah akan lbh byk diabsorpsi di usus

# Hubungan Struktur, Sifat Kimia Fisika Dengan Proses Absorpsi Obat

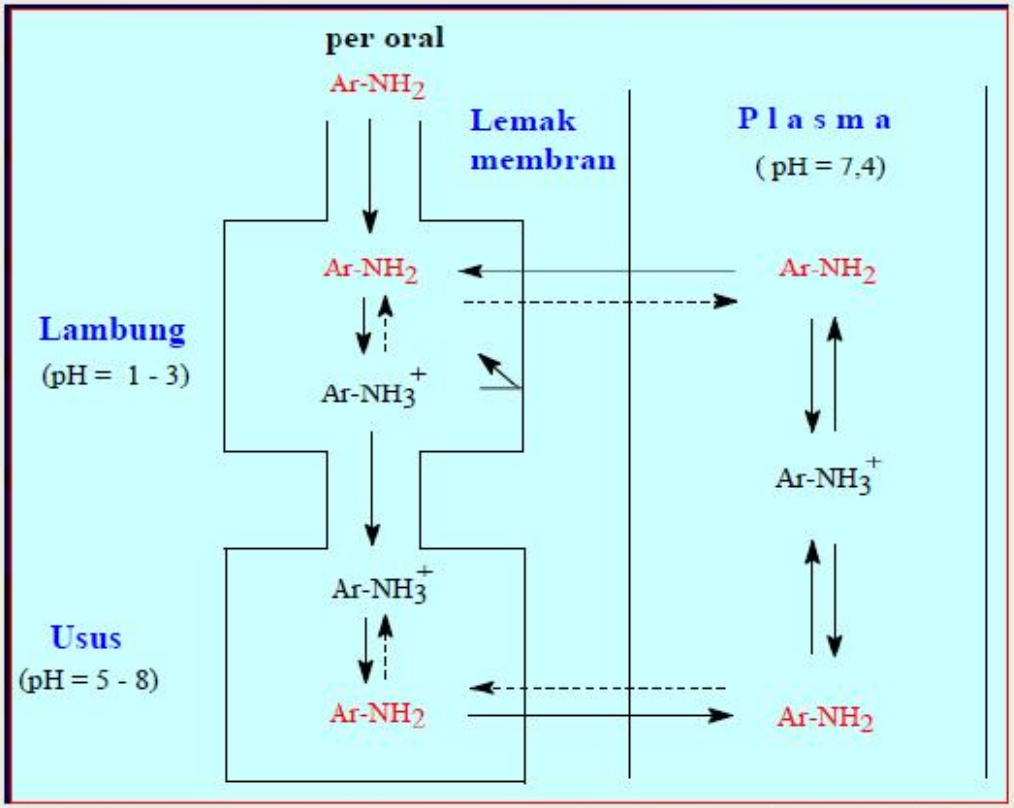
## Absorpsi Obat melalui Saluran Cerna

Faktor-faktor yg mempengaruhi proses absorpsi obat dlm saluran cerna :

- Bentuk sediaan → Kecepatan absorpsi obat → mempengaruhi instensitas respon biologis obat
- Sifat kimia fisika obat (Kimia = asam, basa,ester, garam, kompleks/hidrat bahan obat; Fisika = bentuk kristal/polimorf, kelarutan dlm lemak/air dan derajat ionisasi) → mempengaruhi kelarutan dan proses absorpsi obat
- Faktor biologis → pH saluran cerna, sekresi cairan lambung, gerakan saluran cerna, luas permukaan saluran cerna, waktu pengosongan lambung, waktu transit dlm usus, pembuluh darah pd t4 absorpsi)
- Faktor lain-lain → umur, diet, interaksi obat dgn seny lain, adanya penyakit tertentu

# Hubungan Struktur, Sifat Kimia Fisika Dengan Proses Absorpsi Obat

## Absorpsi Obat melalui Saluran Cerna



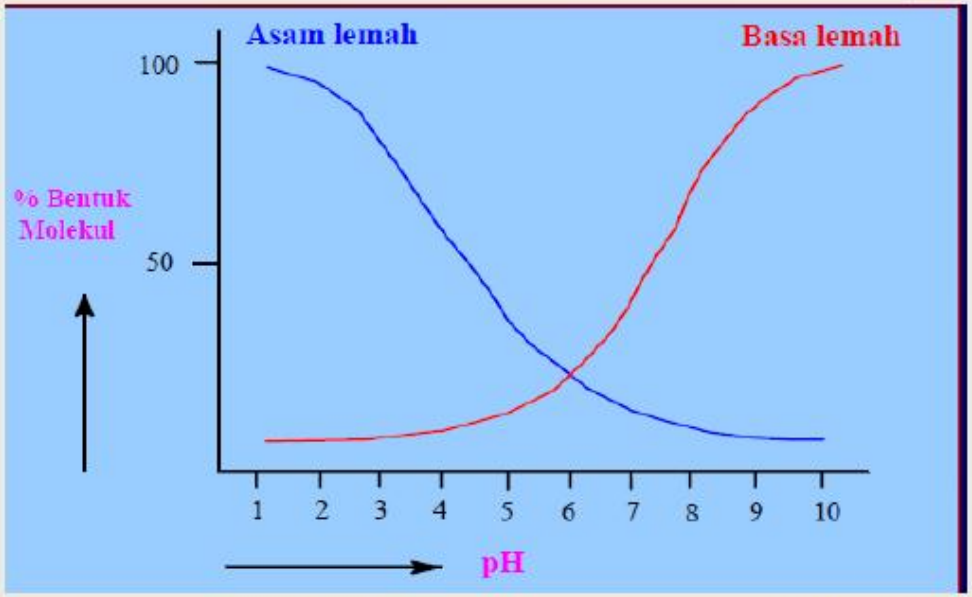

Distribusi teoritis senyawa amin aromatik (AR-NH2, pKa = 4) dlm saluran cerna

Dipengaruhi ukuran partikel molekul obat, kelarutan obat dlm lemak/air dan derajat ionisasi

Asam lemah: asam salisilat, asetosal, fenobarbital, asam benzoat, fenol

# Hubungan Struktur, Sifat Kimia Fisika Dengan Proses Absorpsi Obat

## Absorpsi Obat melalui Saluran Cerna




Hubungan perubahan pH dengan % bentuk molekul

Bentuk molekul Besar → obat mudah larut dalam lemak → mudah menembus membran biologis → jml yg berinteraksi dgn reseptor besar → aktivitas biologis besar pula

# Hubungan Struktur, Sifat Kimia Fisika Dengan Proses Absorpsi Obat

## Absorpsi Obat melalui Saluran Cerna

| Obat | pKa | % Absorpsi | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Lambung Tikus | | Usus Halus Tikus | |
| | | pH 1 | pH 8 | pH 4 | pH 8 |
| **Asam** | | | | | |
| Asam salisilat | 3,0 | 61 | 13 | 64 | 10 |
| Asetosal | 3,5 | 35 | - | 41 | - |
| Tiopental | 7,6 | 46 | 34 | - | - |
| Fenol | 9,9 | 40 | 40 | - | - |
| Asam benzoat | 4,2 | - | - | 62 | 5 |
| Asam sulfonat | - | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | | | |
| **Basa** | | | | | |
| Anilin | 4,6 | 6 | 56 | 40 | 61 |
| p-Toluidin | 5,3 | 0 | 47 | 30 | 64 |
| Aminopirin | 5,0 | - | - | 21 | 52 |
| Kuinin | 8,4 | - | 18 | 9 | 54 |
| Benzalkonium klorida | - | 0 | 0 | 0 | 0 |

Perbandingan absorpsi beberapa obat yg bersifat asam/basa pd berbagai pH lambung & usus halus tikus

# Hubungan Struktur, Sifat Kimia Fisika Dengan Proses Absorpsi Obat

- **Absorpsi obat melalui mata ???**
- **Absorpsi obat melalui paru ???**
- **Absorpsi obat melalui kulit ???**
- **Absorpsi obat melalui intravena ???**

Carilah hubungan struktur dan sifat kimia fisika obat dengan proses absorpsi obat melalui jalur absorpsi diatas, meliputi :

1. Mekanisme masuknya obat
2. Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi obat pada Jalur tersebut
3. Contoh obat yang di absorpsi pada jalur tersebut beserta dengan struktur kimianya

**Sesi Diskusi**

# Key Points

**Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) → bagian penting bidang ilmu Kimia Medisinal dalam usaha mendapatkan obat baru dengan :**

a. **aktivitas lebih besar,**
b. **lebih selektif,**
c. **toksisitas atau efek samping lebih rendah,**
d. **kenyamanan yang lebih besar,**
e. **lebih ekonomis → faktor coba- coba ditekan sekecil mungkin → jalur sintesis menjadi lebih pendek.**

# Terimakasih

# Kimia Medisinal

Hubungan struktur kimia dengan proses Metabolisme dan Ekskresi

**Desy Ayu Irma Permatasari, S.Si., M.Pharm.Sci.**

ADME

# Proses Metabolisme

# Pendahuluan

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

# 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

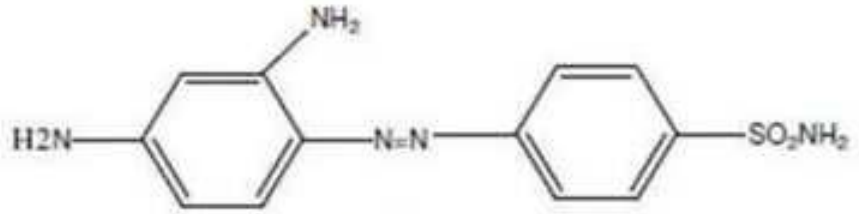
## 2 jalur obat menimbulkan efek biologis

- **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

# 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.

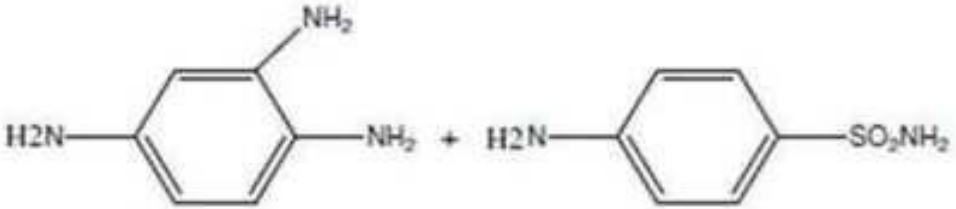
# Bioaktivasi dan bioinaktivasi




Protonsil rubrum

in vitro : tidak aktif
in vivo : aktif

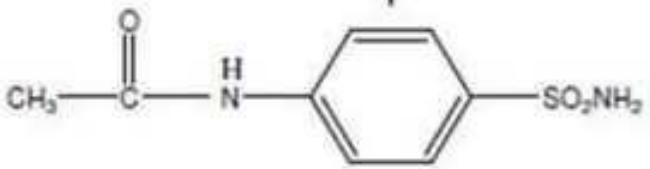
reduksi : **bioaktivasi**




1,2,4-Triaminobenzen Sulfanilamid

in vitro : aktif
in vivo : aktif

asetilasi **bioinaktivasi**



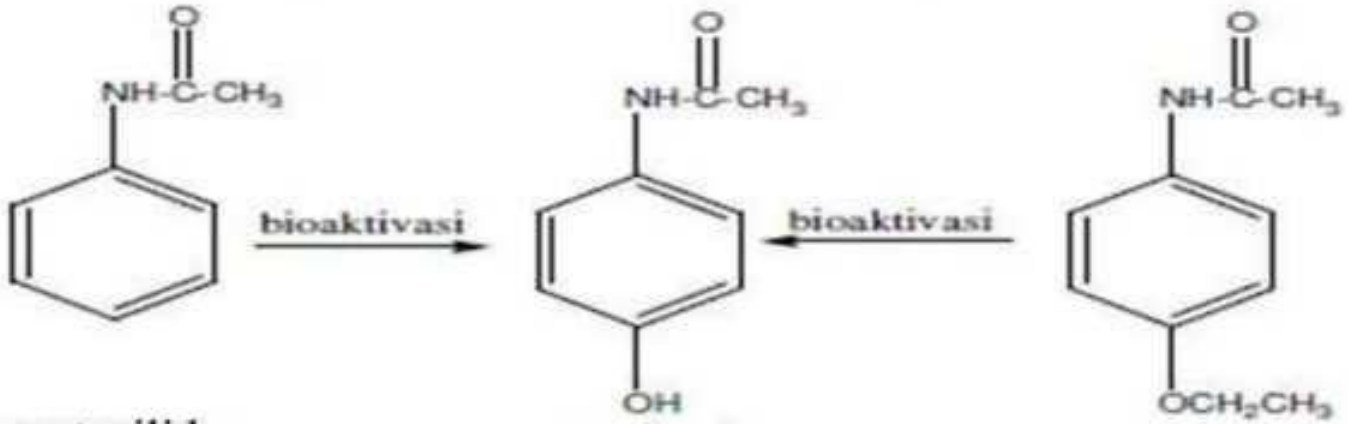

Asetilsulfanilamid

in vitro : tidak aktif
in vivo : tidak aktif

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

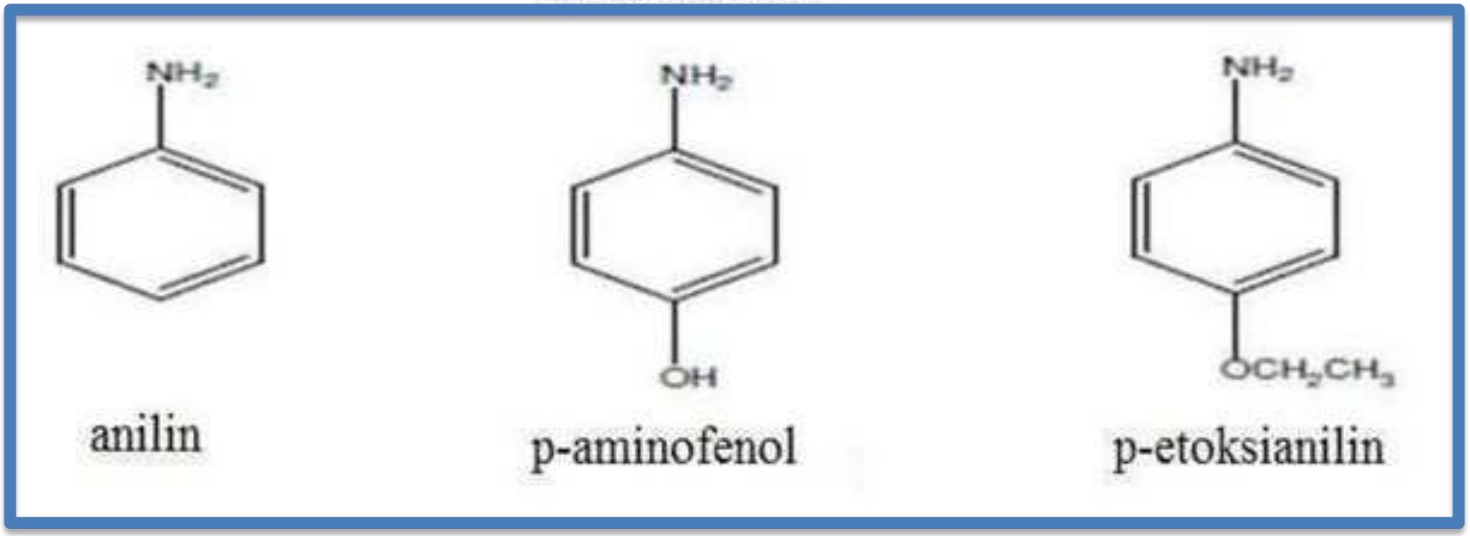
**Ekskresi di ginjal**

# Bioaktivasi dan biotoksifikasi



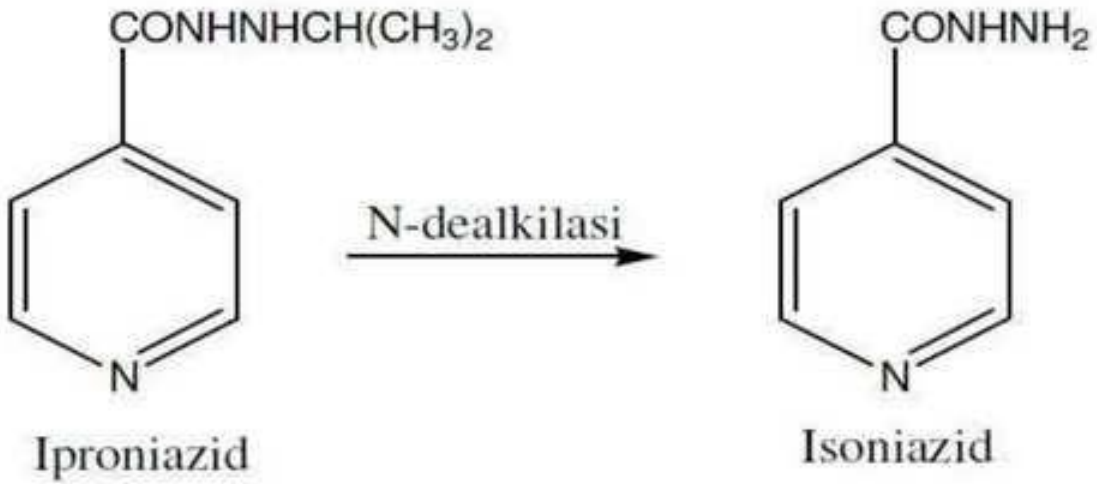

**Biotoksifikasi**

**toksik**

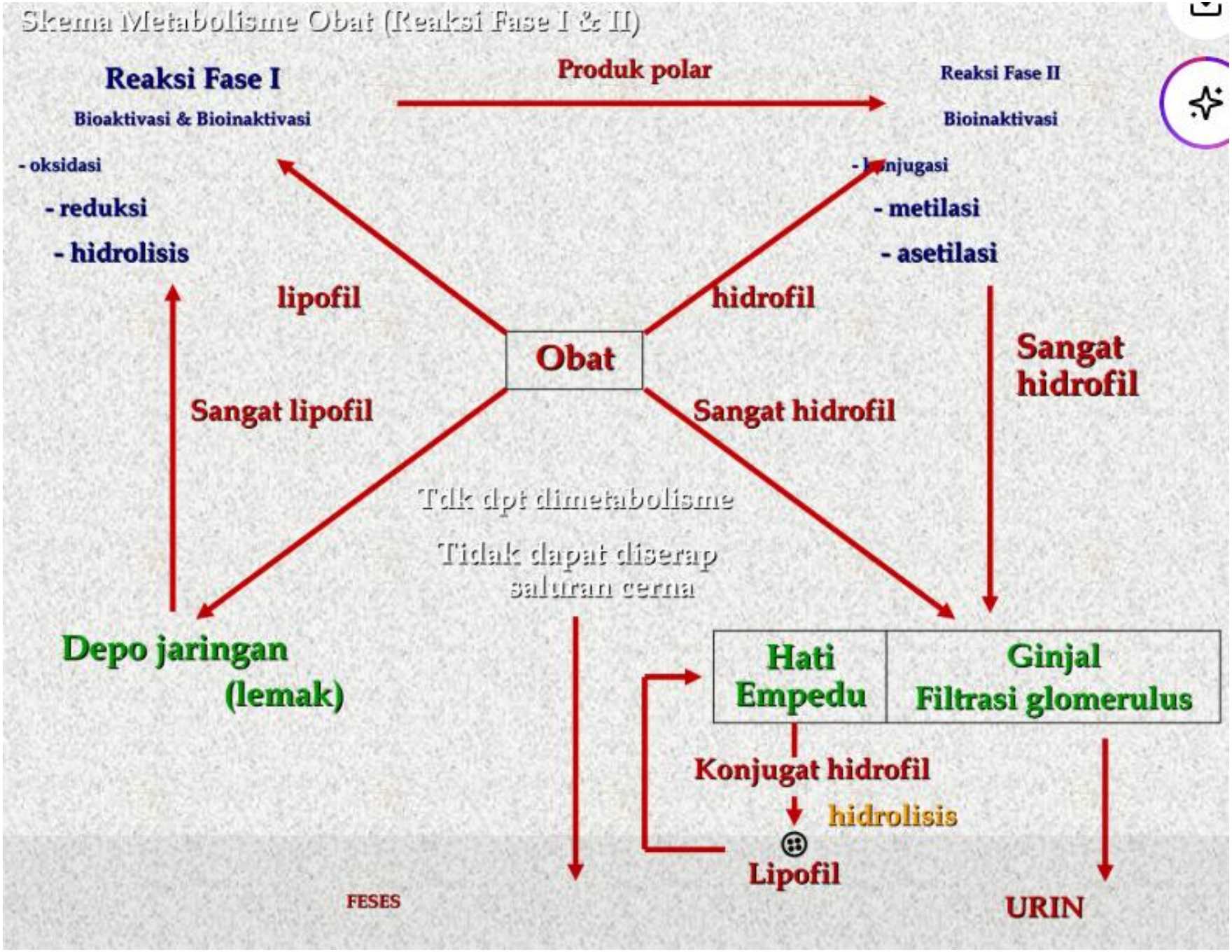


# Hasil metabolit efek farmakologis berbeda dari senyawa induk

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




Iproniazid Isoniazid


Skema Metabolisme Obat (Reaksi Fase I & II)
Reaksi Fase I
Bioaktivasi & Bioinaktivasi
- oksidasi
- reduksi
- hidrolisis
Produk polar
Reaksi Fase II
Bioinaktivasi
- konjugasi
- metilasi
- asetilasi
lipofil
hidrofil
Obat
Sangat lipofil
Sangat hidrofil
Sangat hidrofil
Tdk dpt dimetabolisme
Tidak dapat diserap saluran cerna
Depo jaringan (lemak)
Hati Empedu
Ginjal Filtrasi glomerulus
Konjugat hidrofil
hidrolisis
Lipofil
FESES
URIN

# 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

# 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 glutation atau asam merkapturat

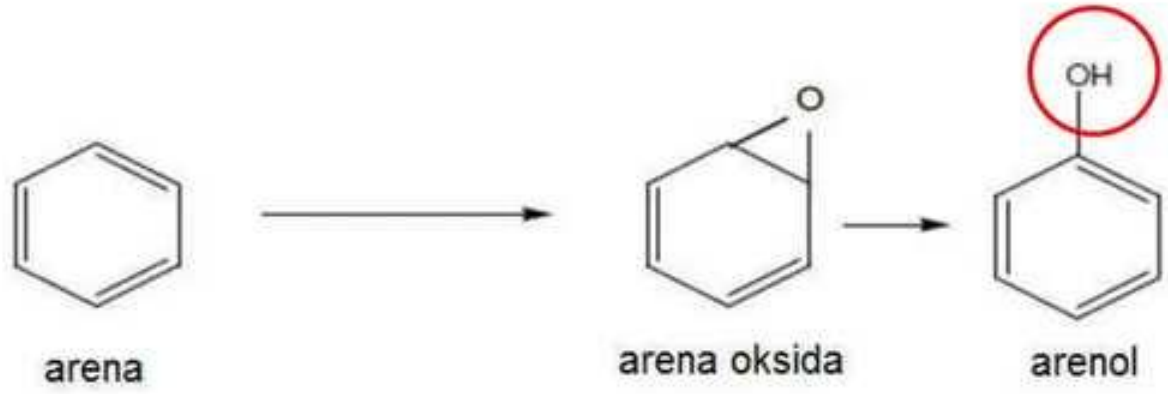
b) Reaksi asetilasi
c) Reaksi metilasi

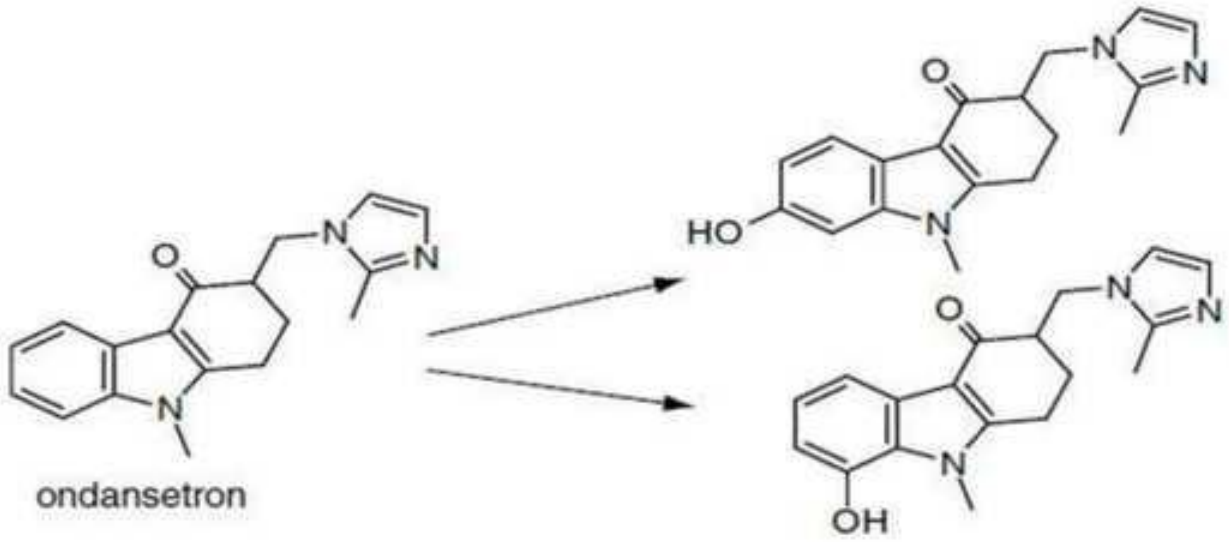
# Fase 1: a. Reaksi oksidasi

- 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

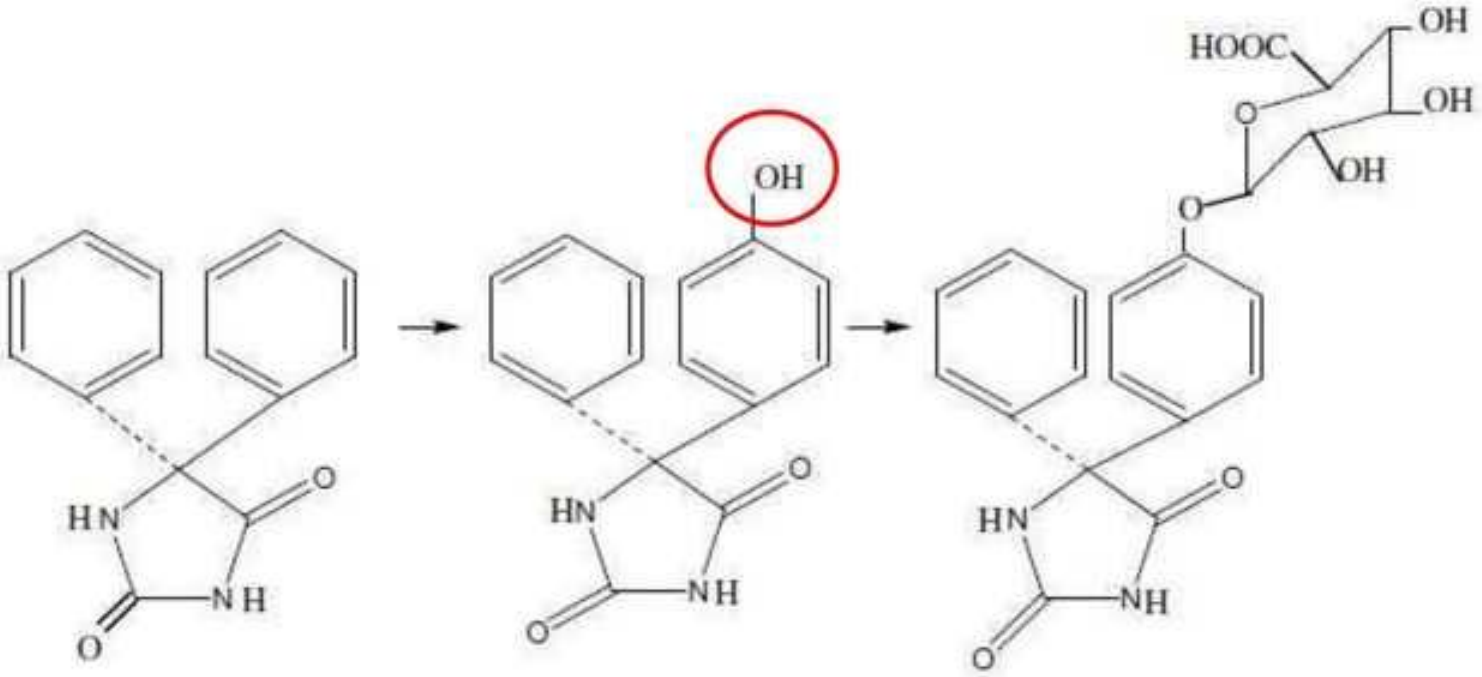
Sitokrom P-450/ CYP merupakan keluarga besar enzim berjenis hemeprotein yang berfungsi sebagai katalis oksidator pada lintasan metabolisme steroid, asam lemak, xenobiotik, termasuk obat, racun dan karsinogen

# Hidroksilasi aromatik



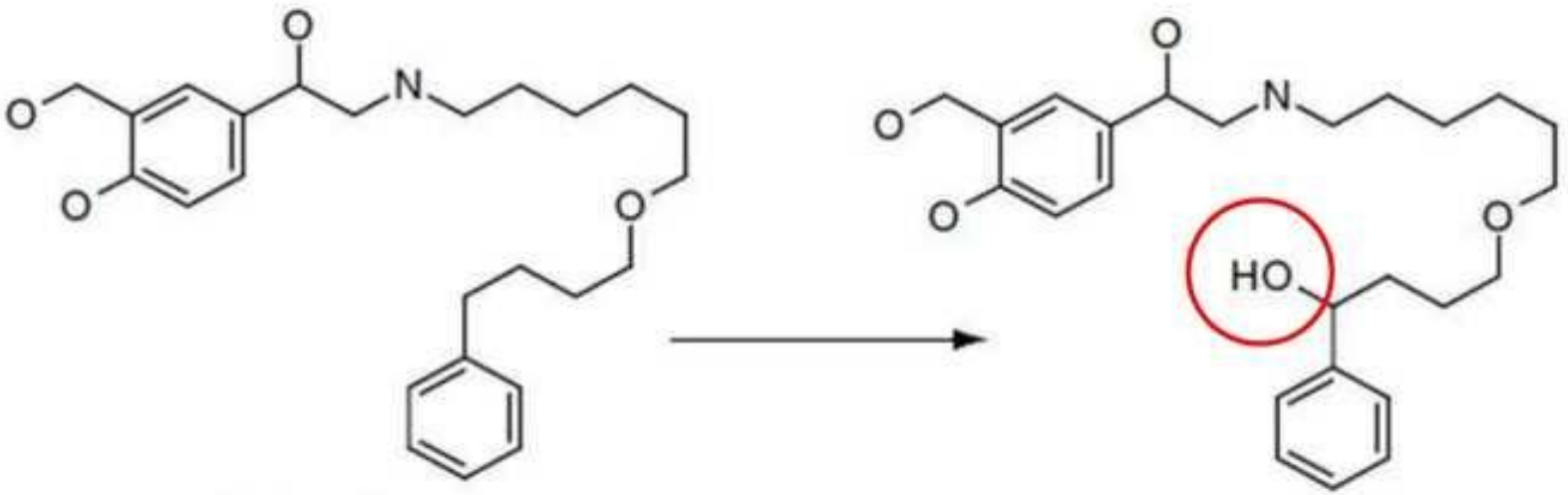



# Hidroksilasi aromatik



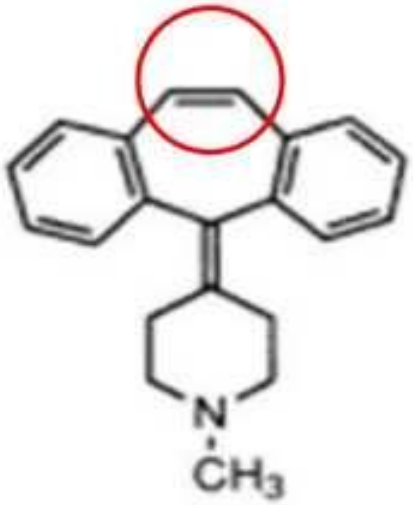

Fenitoin p-Hidroksifenitoin Konjugat O-glukuronida

# Hidroksilasi alifatik

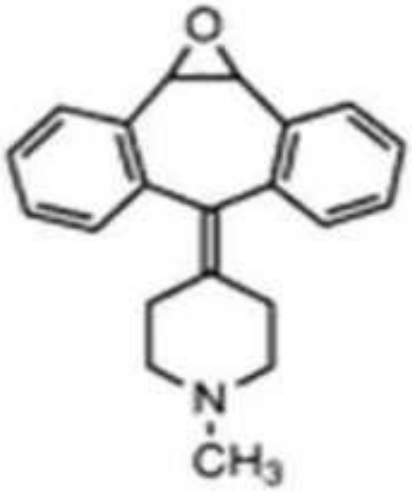


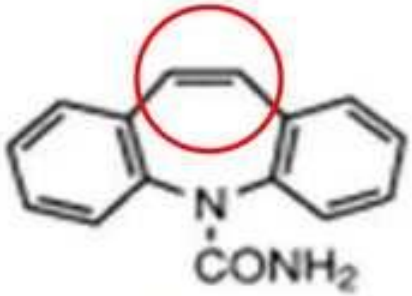

salmeterol

# Epoksidasi

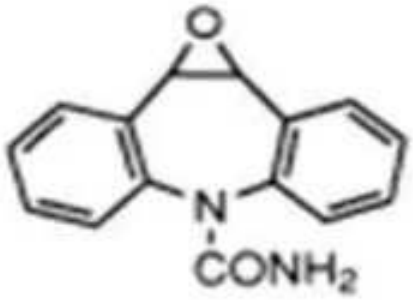



cyproheptadine

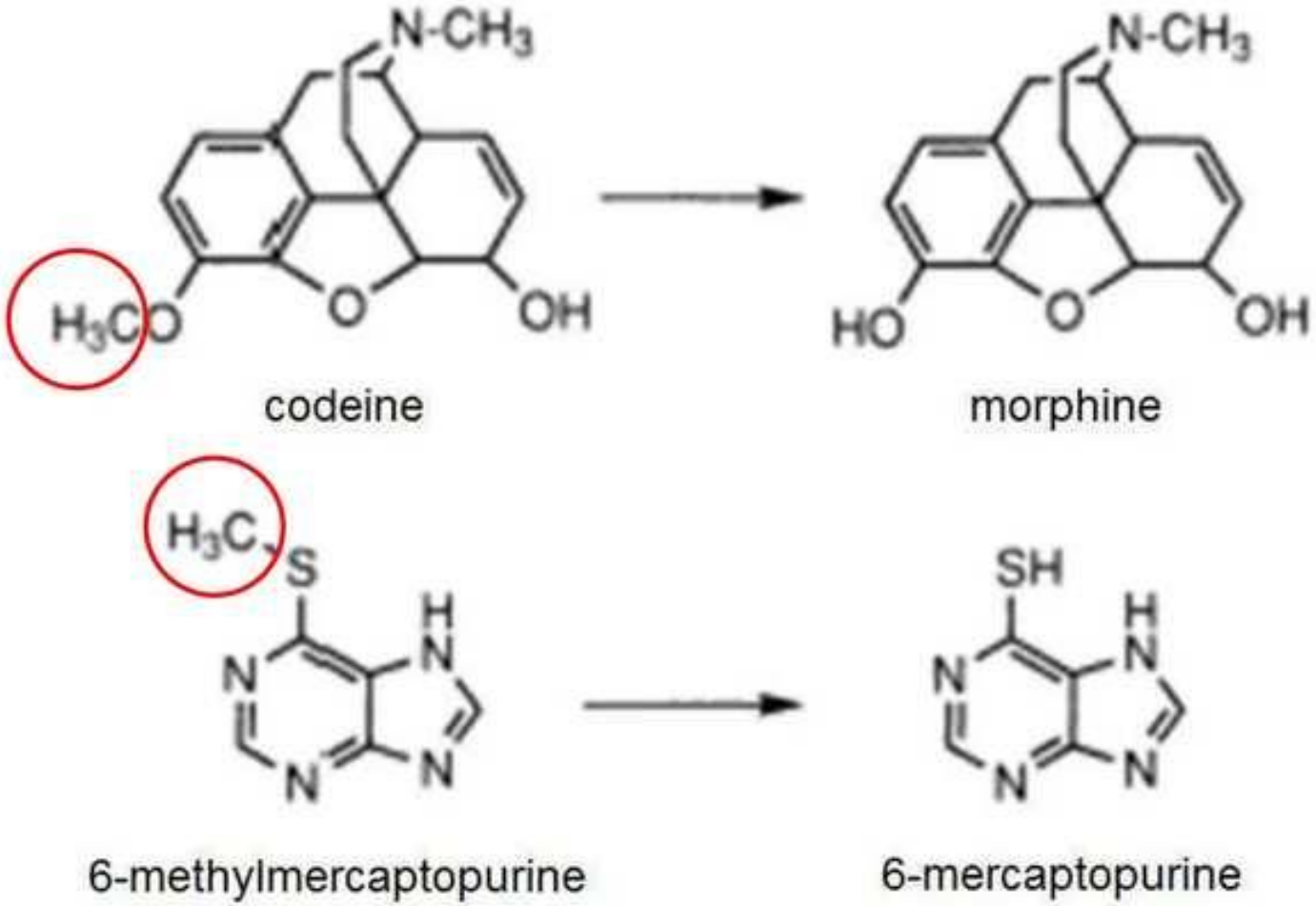


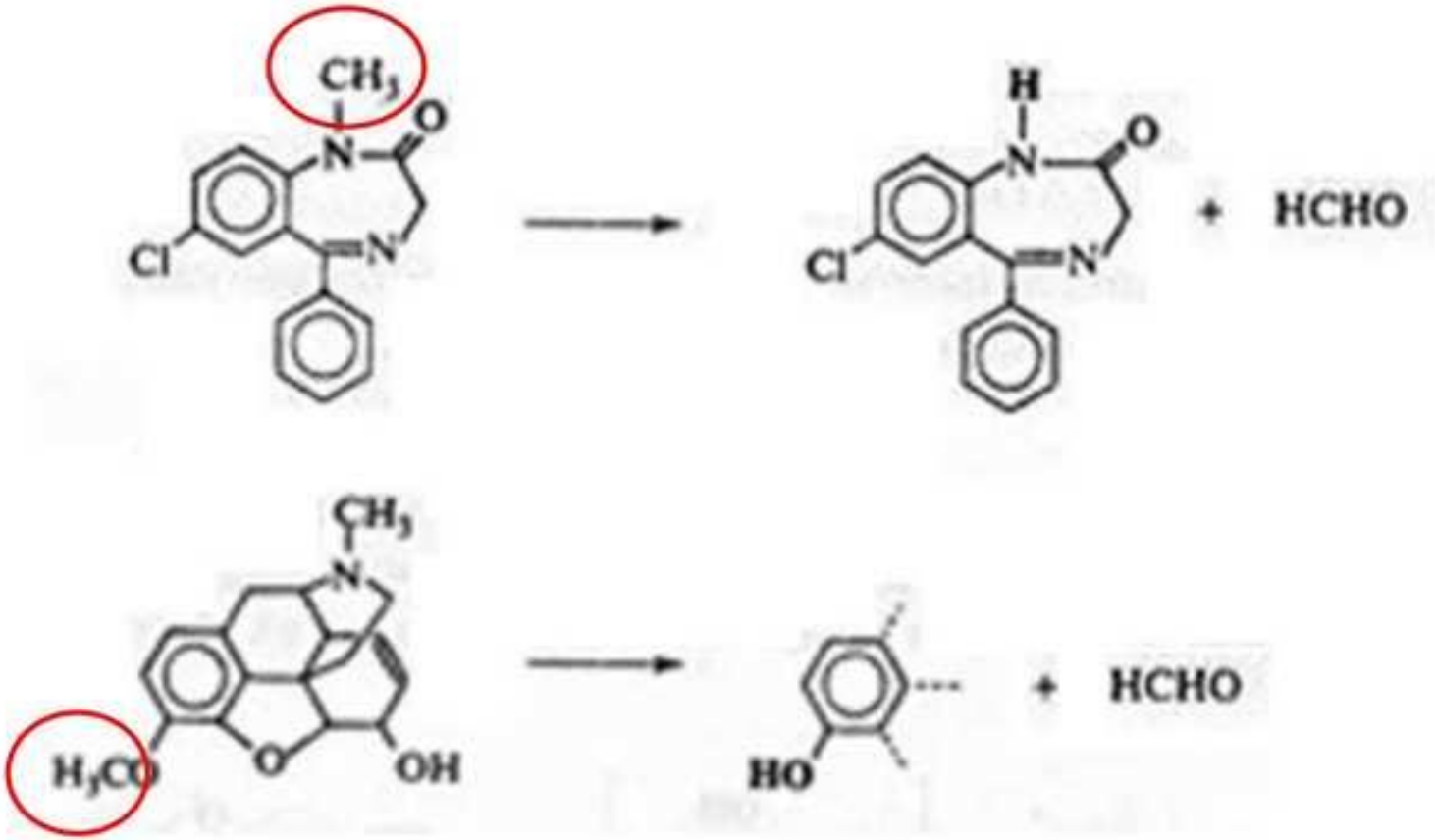

carbamazepine



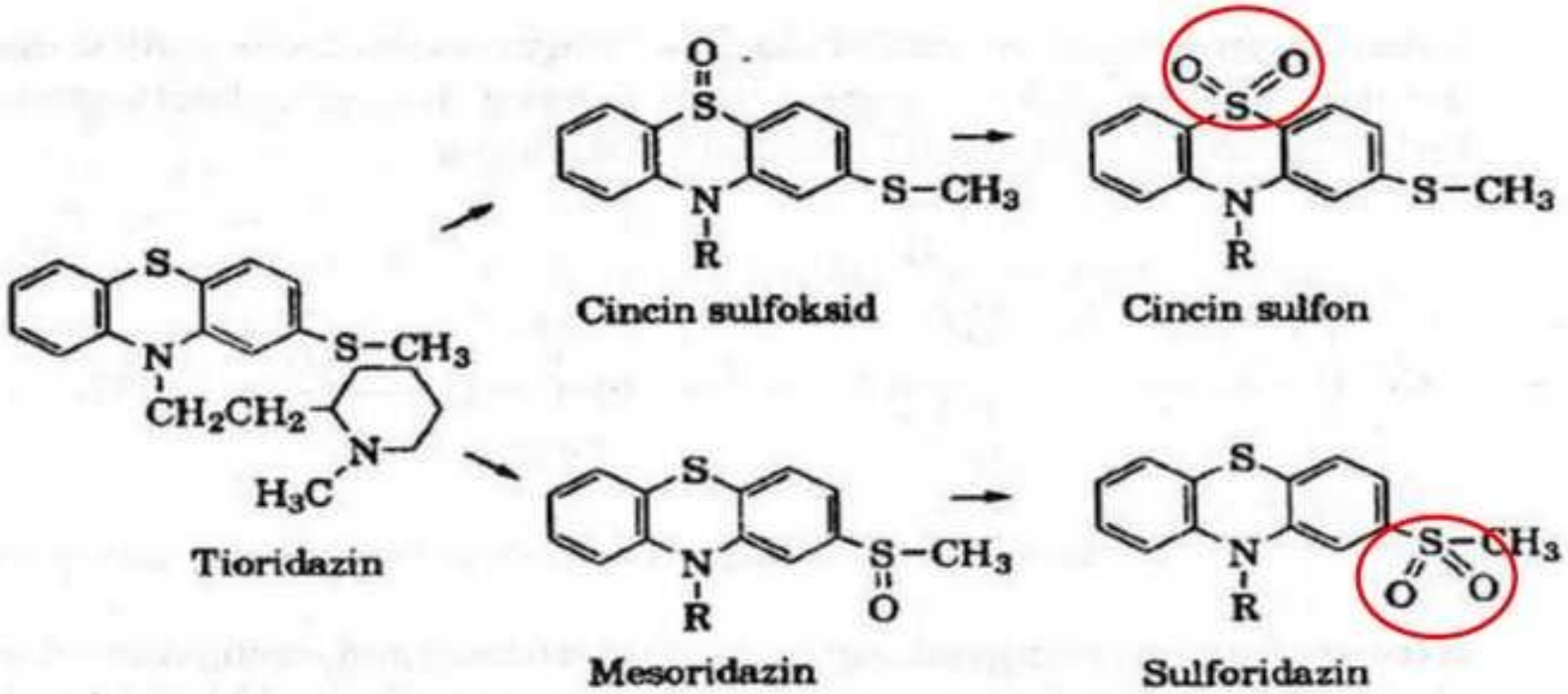
# Dealkilasi


N-CH3
H3CO
O
OH
codeine
N-CH3
HO
O
OH
morphine
H3C
S
N
N
N
H
6-methylmercaptopurine
SH
N
N
N
H
6-mercaptopurine

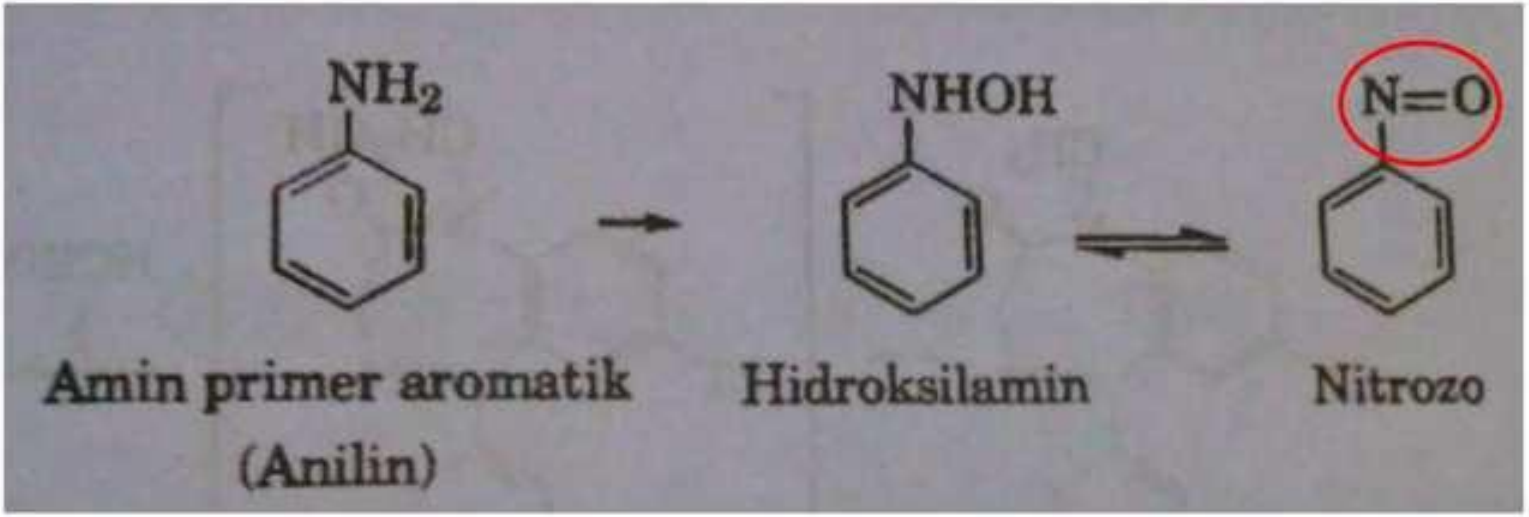
# Dealkilasi



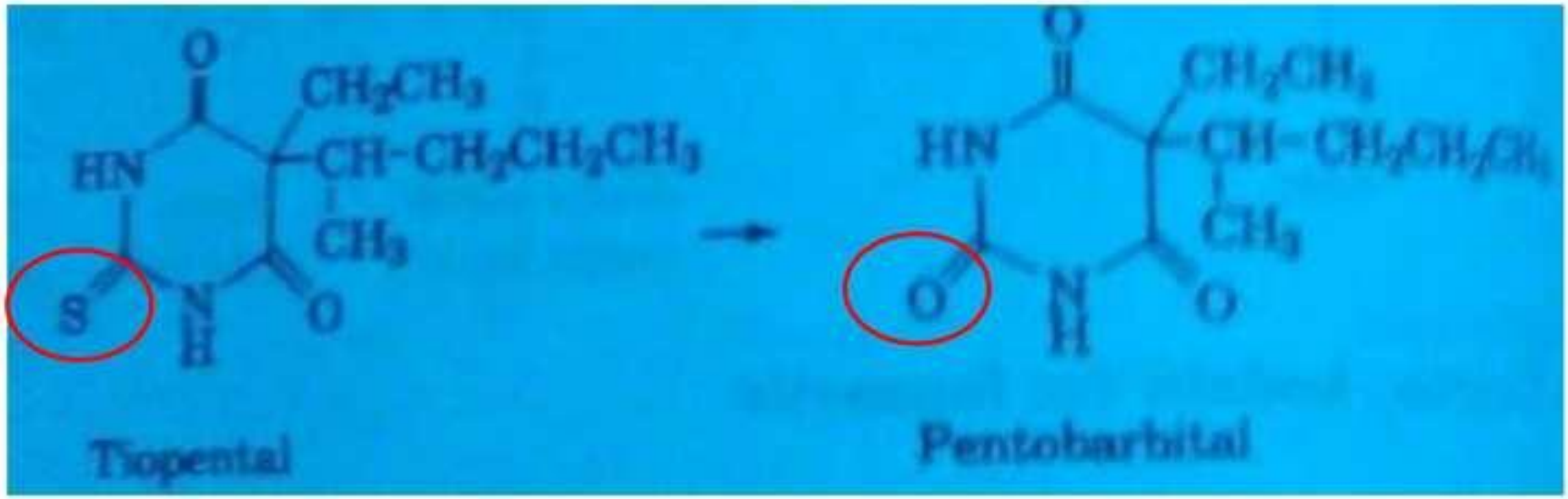
# Pembentukan oksida (S-oksidasi)

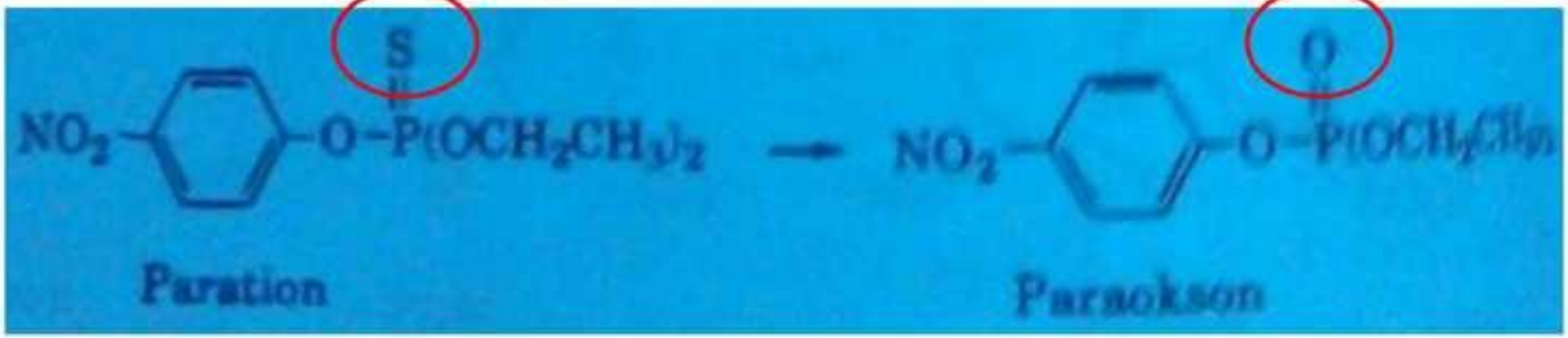


# Pembentukan oksida (N-oksidasi)

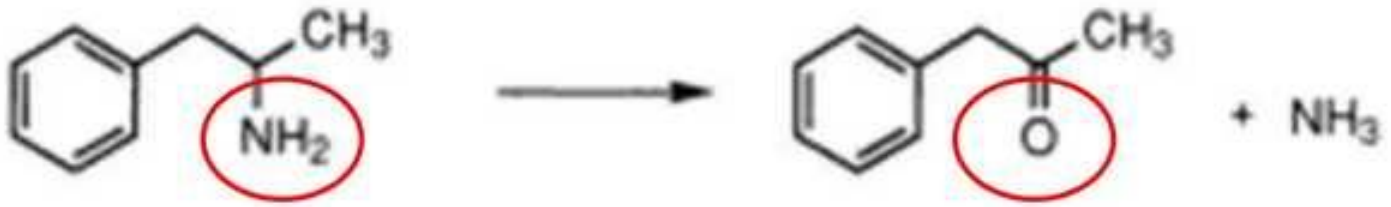


# Desulfurasi



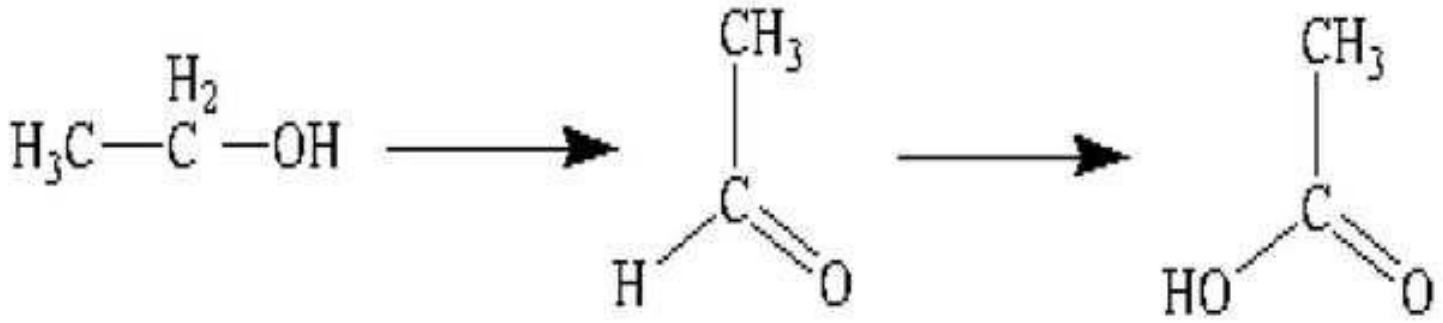
# Deaminasi




amphetamine

# Oksidasi alkohol

- Etanol → asetaldehid → asam asetat



# Fase 1: b. Reaksi reduksi

- Mempunyai peran **minor** dibandingkan reaksi oksidasi.
- Banyak melibatkkan 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≡N-R)
- Reaksi reduksi meliputi:
  - Reduksi aldehid dan keton
  - Reduksi nitro
  - Reduksi azo

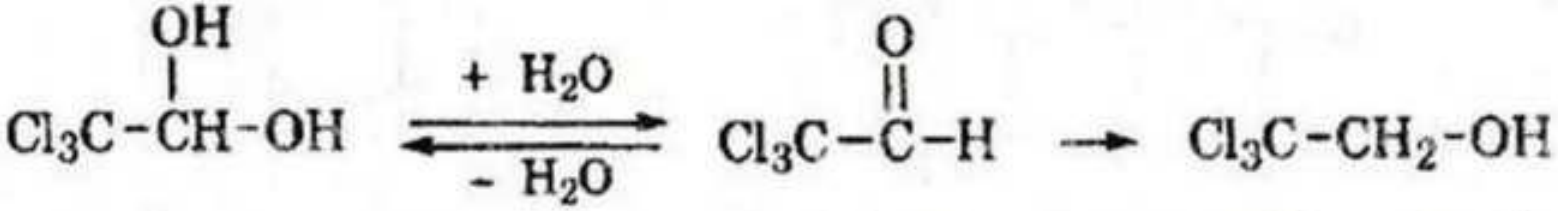
# Reduksi aldehid dan keton



aldehid — alkohol primer



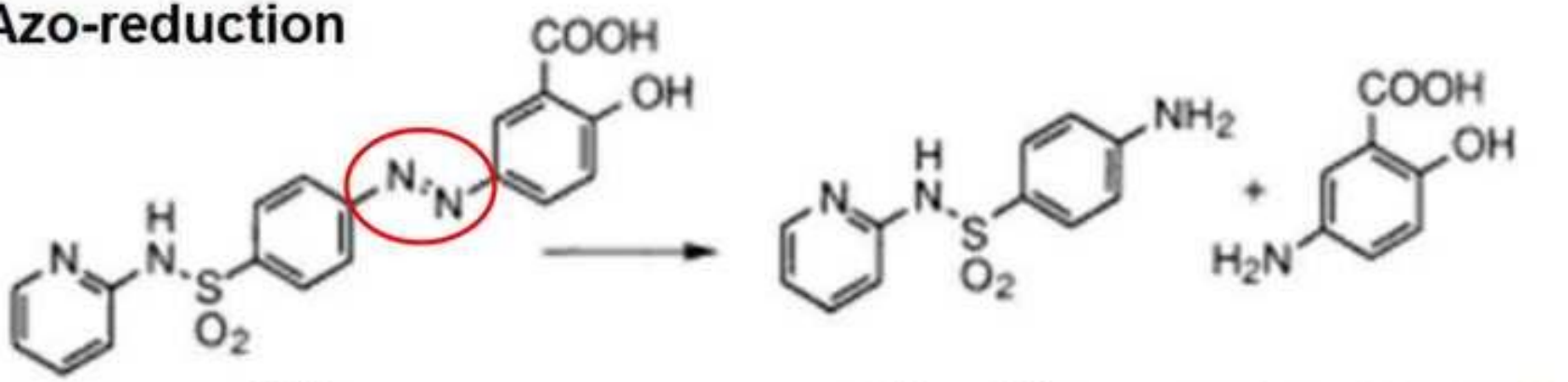
keton — alkohol sekunder



kloralhidrat — kloral — trikloroetanol

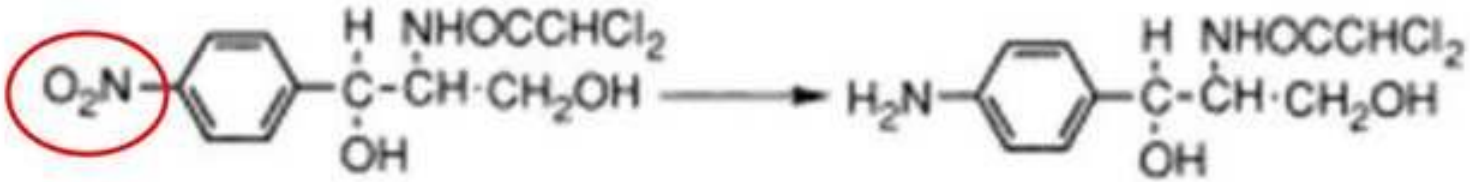
# Reduksi azo dan reduksi nitro

## Azo-reduction




azulfidine — sulfapyridine + *p*-aminosalicylic acid

## Nitro-reduction




chloramphenicol

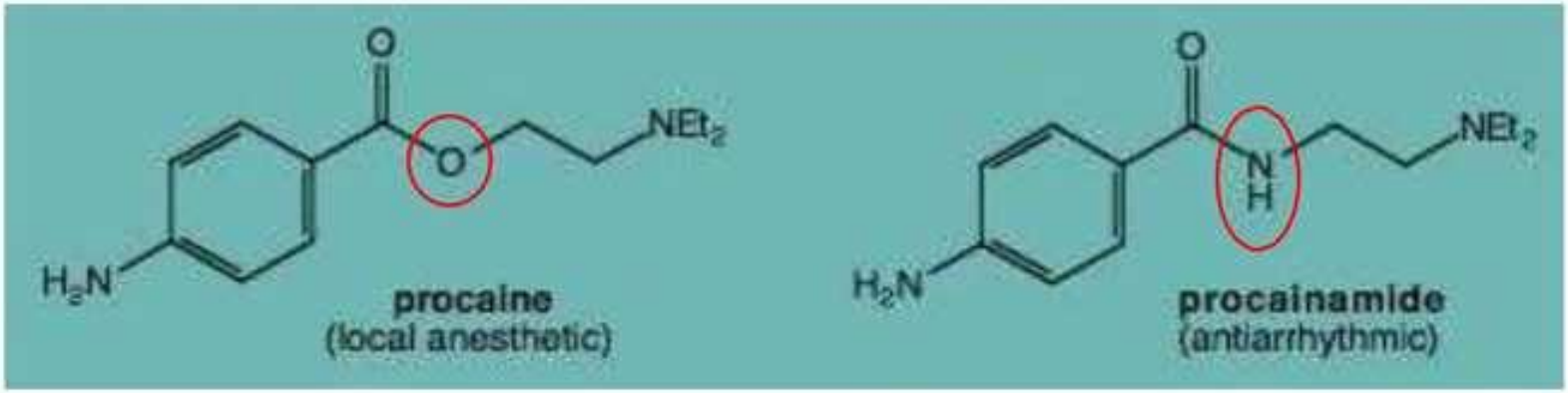
# Fase 1: c. Reaksi hidrolisis

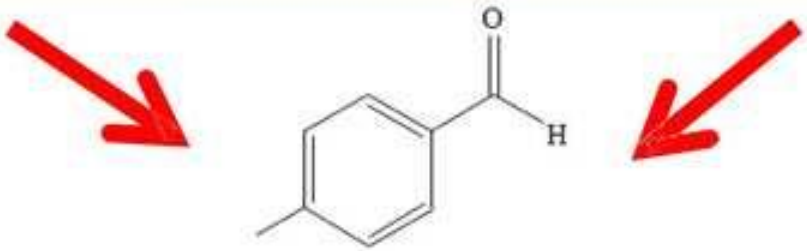
- Pemutusan **ester** atau **amida** menjadi **asam karboksilat** dan **alkohol** (atau amin) melalui esterase atau amidase
- Reaksi hidrolisis meliputi:
  - **Deesterifikasi**
  - **Deaminasi**

# Fase 1: c. Reaksi hidrolisis

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

  Ex: hidrolisis prokain lebih cepat dibanding prokainamida



# 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.

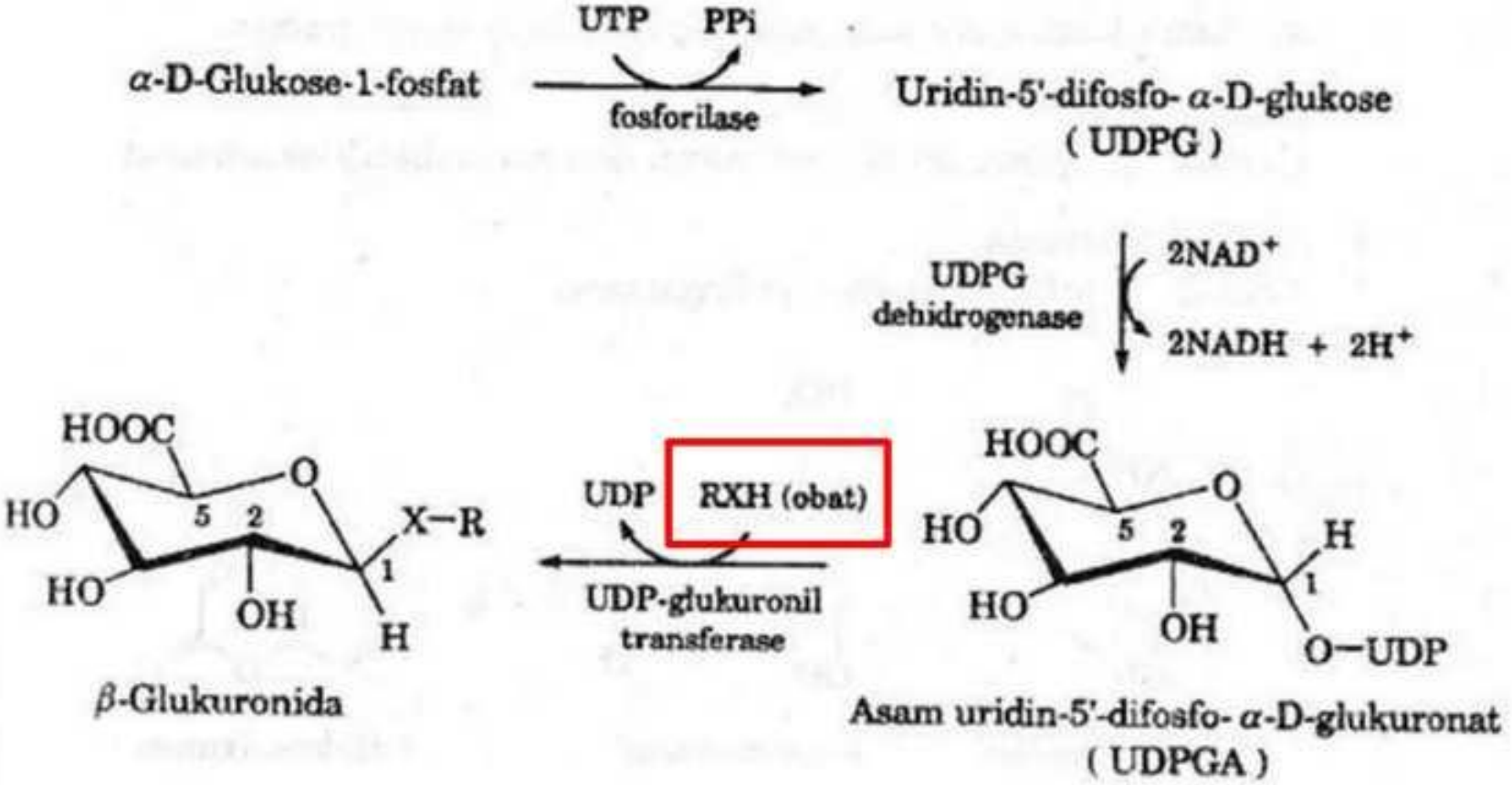
# Fase 2: a. Konjugasi
# Reaksi konjugasi asam glukuronat

- 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

# Reaksi pembentukan β-glukuronida



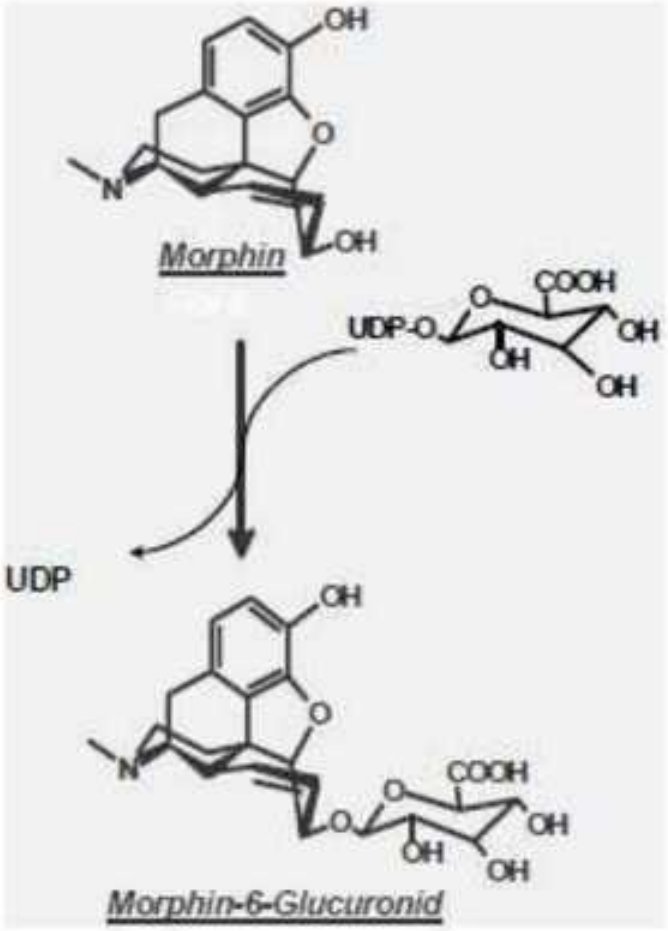
# Reaksi konjugasi asam glukuronat

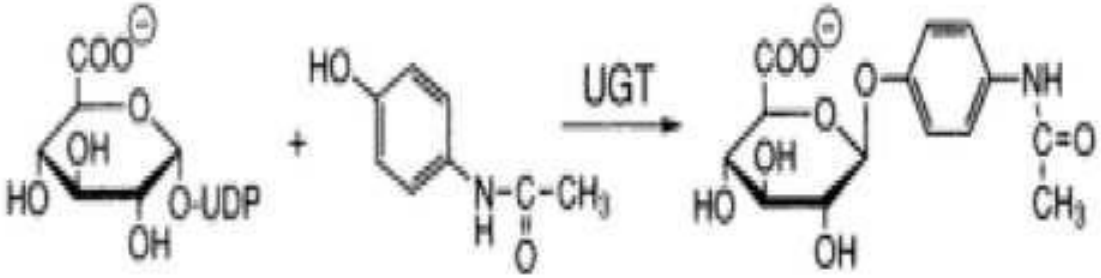
- **O-glukoronida**
  - **Senyawa hidroksil**
    - **Fenol**, ex: asetaminofen, morfin, dan p-hidroksifenitoin
    - **Alkohol**, ex: kloramfenikol, trikloretanol, dan propanolol
    - **Enol**, ex: 4-hidroksikumarin
    - **N-hidroksilamin**, ex: N-hidroksidapson
    - **N-hidroksilamid**, ex: N-hidroksi-2-asetilaminoflueren
  - **Senyawa karboksil**
    - **Asam aril akil**, ex: naproksen, fenoprofen, asam fenilasetat, dan asam sinamat

# Reaksi konjugasi asam glukuronat

- **N-glukuronida**
  - **Arilamin**, ex: 7-amino-5-nitroindazol
  - **Alkilamin**, ex: desipramin
  - **Amida**, ex: meprobamat
  - **Sulfonamida**, ex: sulfisoksazol, sulfadimetoksin
  - **Amin tersier**, ex: Siproheptadin, tripelenamin
- **S-glukuronida**
  - Propoltiourasil, metimazol, dan asam dietiltiokarbamat
- **C-glukuronida**
  - Fenilbutazon dan sulfinpirazon

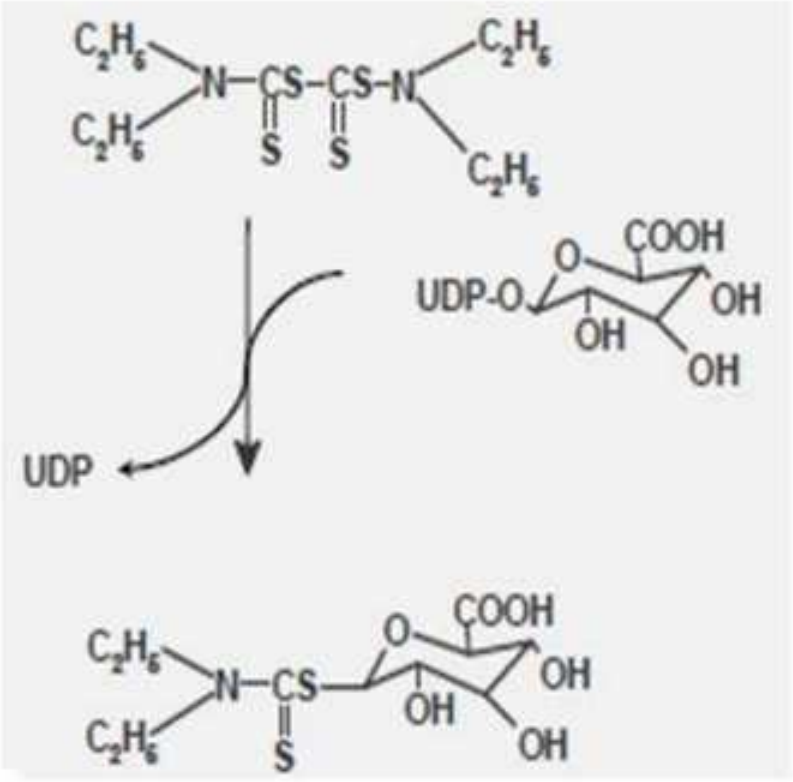
# O-glukuronida

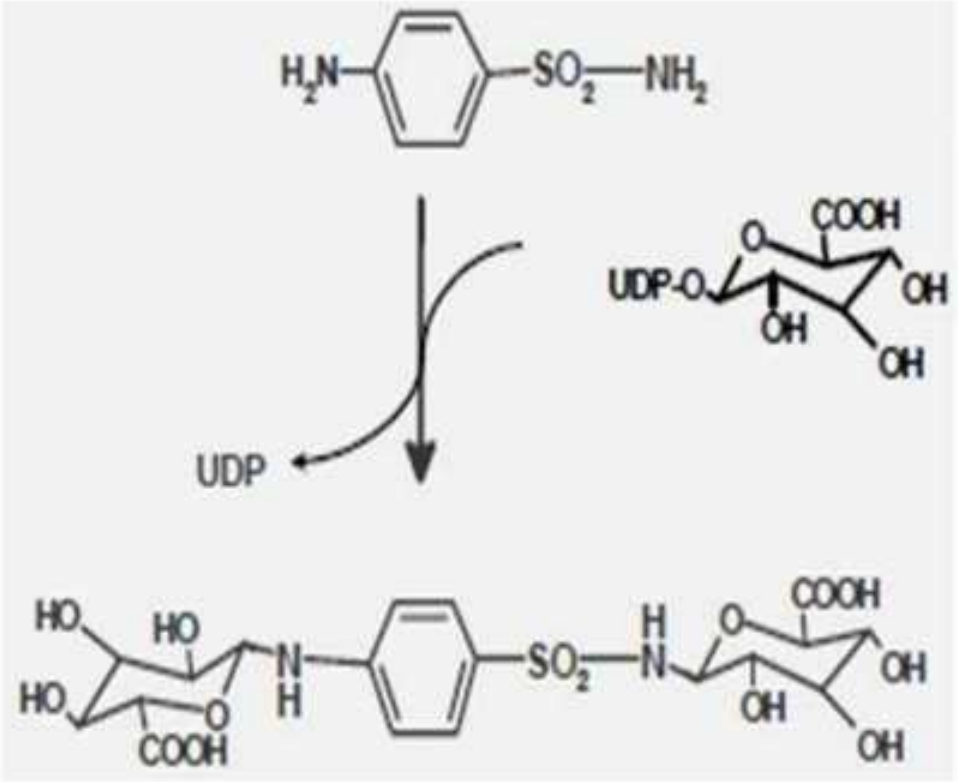



UDP-glucuronate Acetaminophen

# S-glukuronida, N-glukuronida



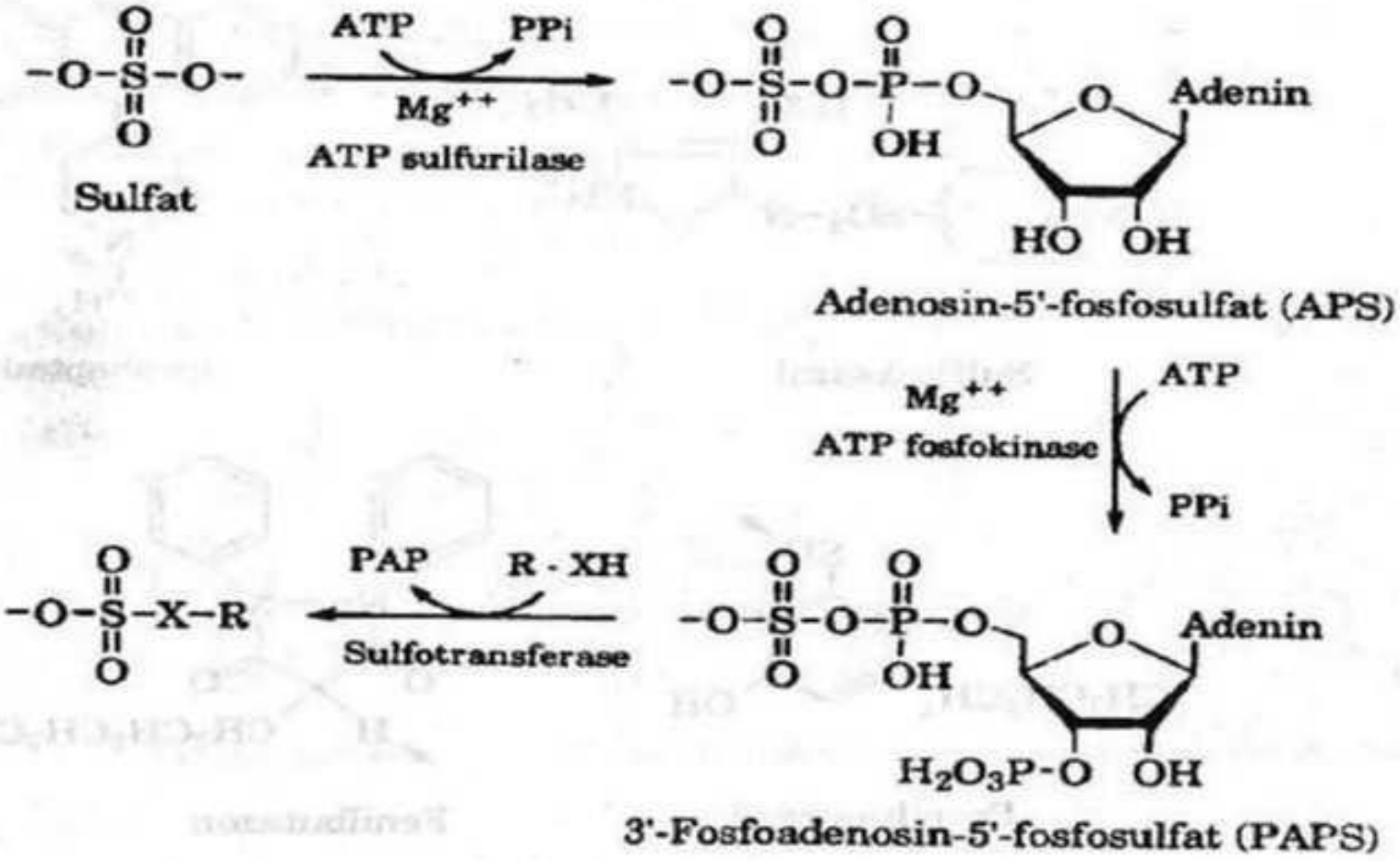
# Reaksi konjugasi sulfat

- 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.

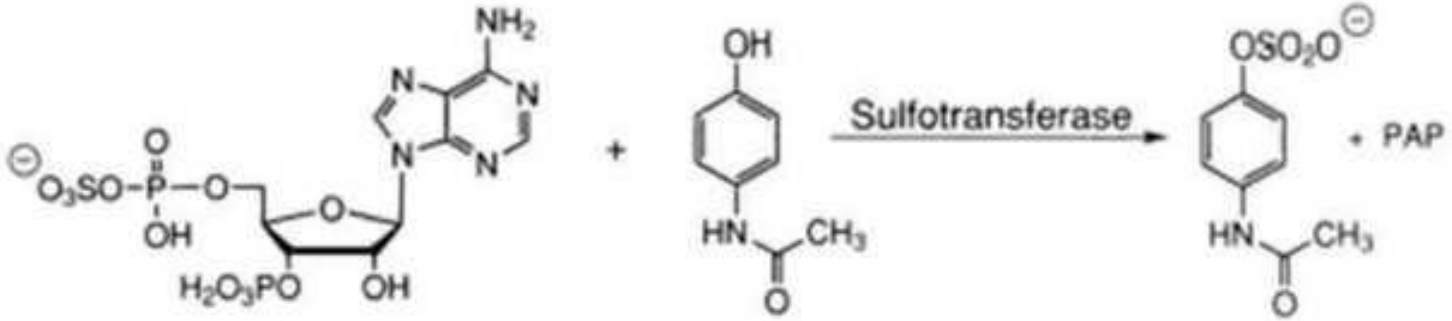
# Reaksi konjugasi sulfat

- 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.

# Reaksi konjugasi sulfat dari substrat



# Reaksi konjugasi sulfat




PAPS acetaminophen



estron (steroid)



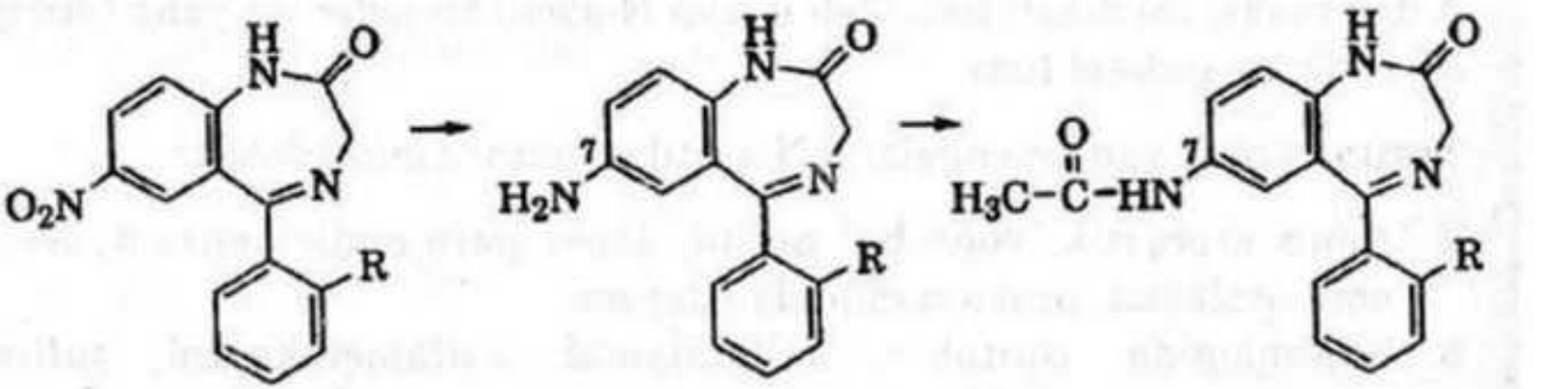
parasetamol

# Reaksi asetilasi

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

  contoh: amin aromatik primer (AR-$NH_2$), sulfonamida ($H_2N$-$C_6H_4$-$SO_2$-), 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**.

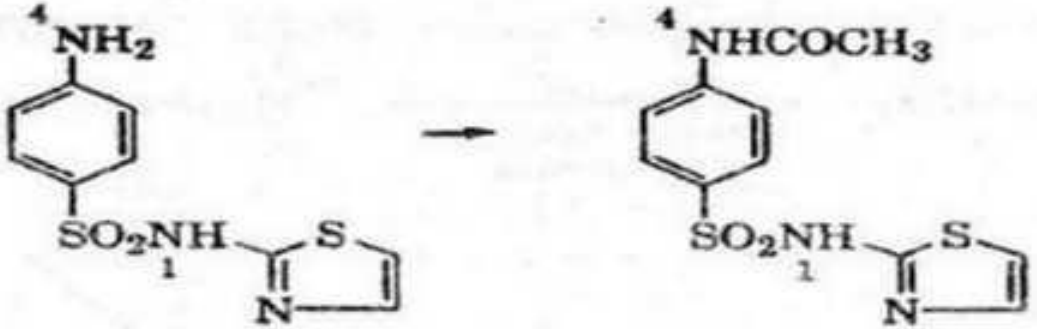
# Reaksi asetilasi



nitrazepam (R = H)
klonazepam (R =Cl)

metabolit 7-amino

metabolit 7-asetamido



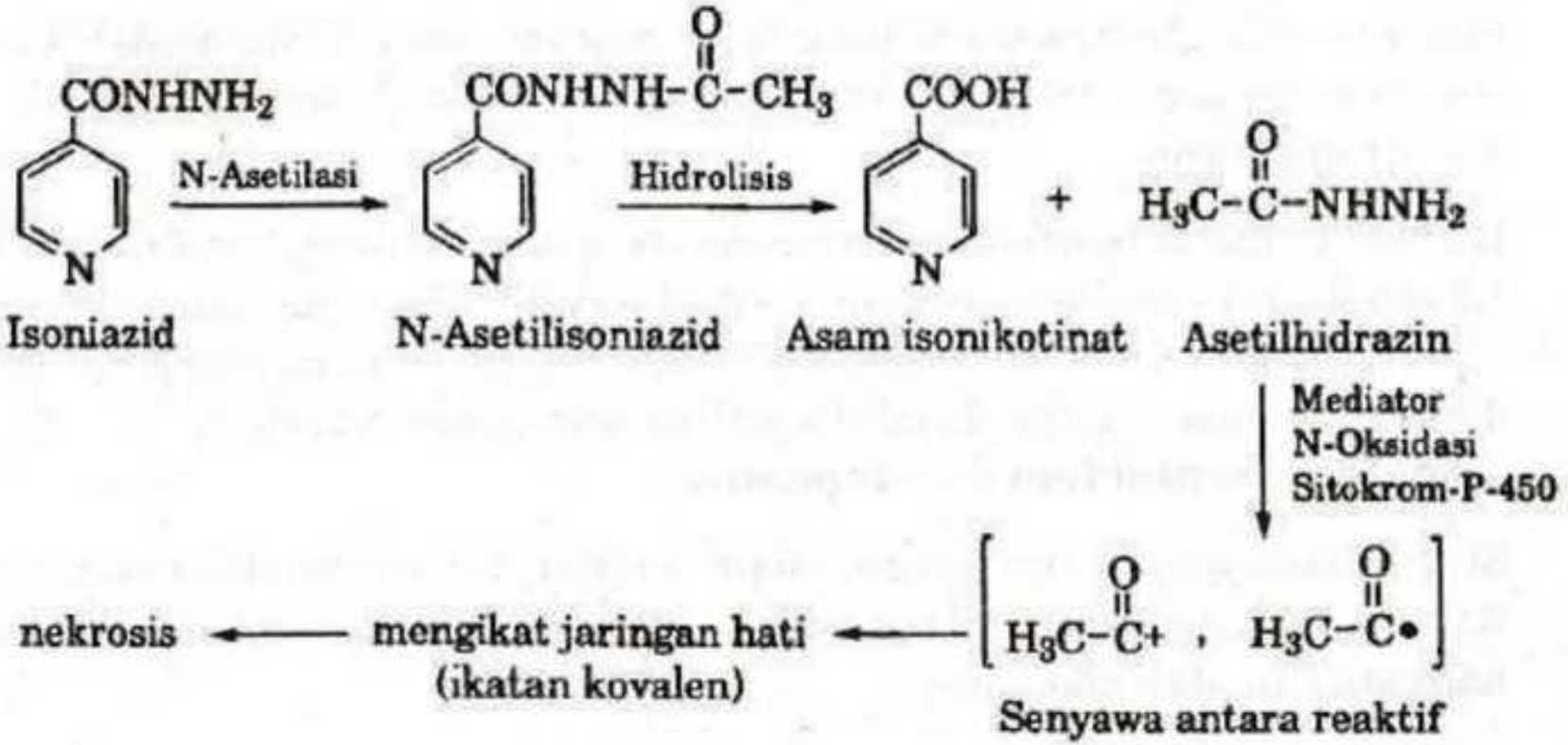
sulfatiazol

asetilsulfatiazol

# 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.

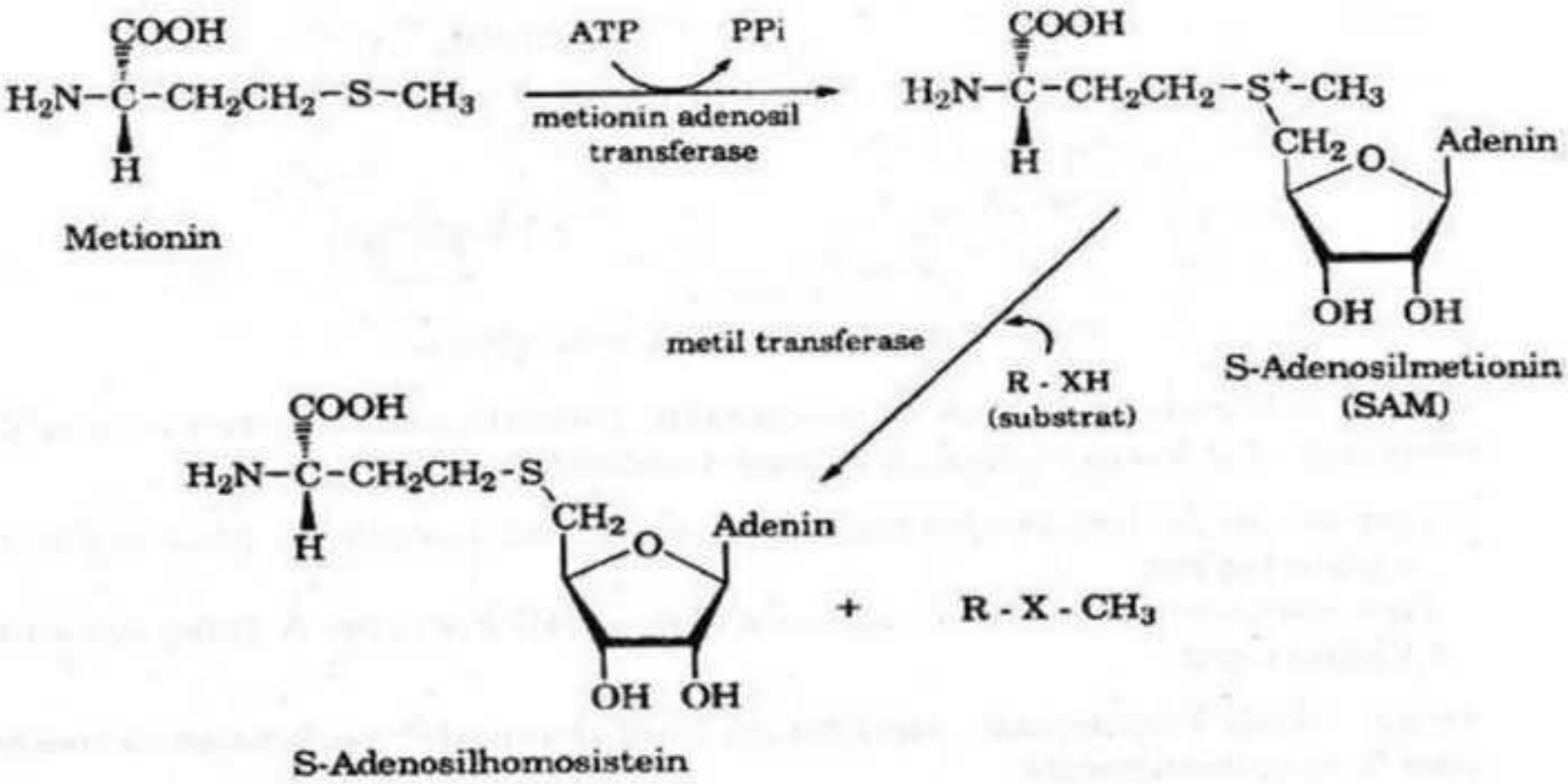
# Reaksi asetilasi dan biotoksifikasi isoniazid



# Reaksi metilasi

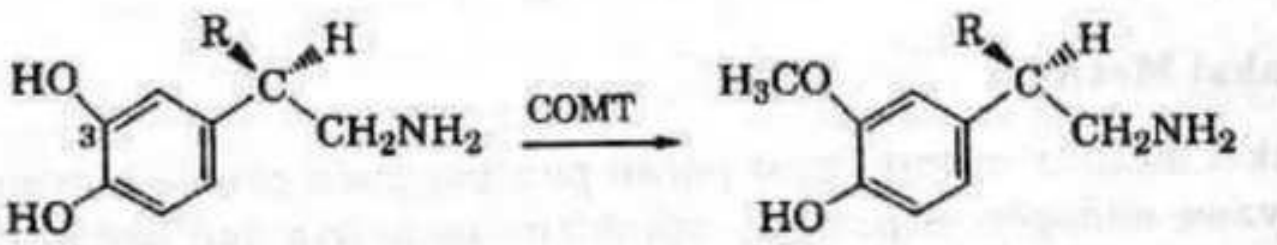
- Berperan penting pada proses biosintesis beberapa senyawa **endogen**, seperti: norepinefrin, epinefrin, dan histamin, serta untuk bioinaktivasi obat
- Koenzim yang terlibat adalah **S-adenosil-metionin** (SAM) dan dikatalisis oleh **enzim metiltransferase**

# Reaksi metilasi substrat



# Reaksi metilasi

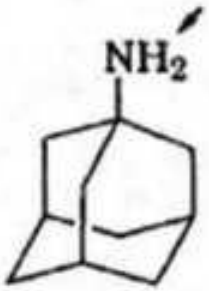
- **Enzim metiltransferase,** bermacam-macam, antara lain: katekol-O-metiltransferase (COMT), fenil-O-metiltransferase, N-metiltransferase, dan S-metiltransferase.
- COMT selektif thdp gugus **1,2-dihidroksifenol** (katekol) dan metilasi terjadi pada gugus hidroksi fenol posisi **C3**.



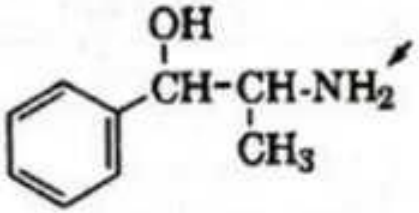

Norepinefrin ( R = OH )
Dopamin ( R = H )

Normetanefrin ( R = OH )
3-Metoksitiramin ( R = H )

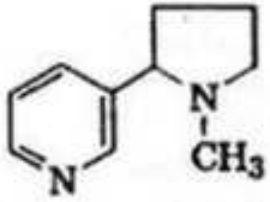
# Reaksi metilasi



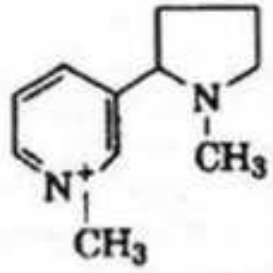

Amantadin



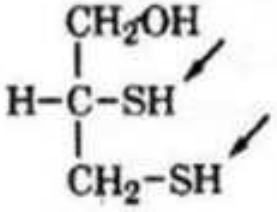

Norefedrin



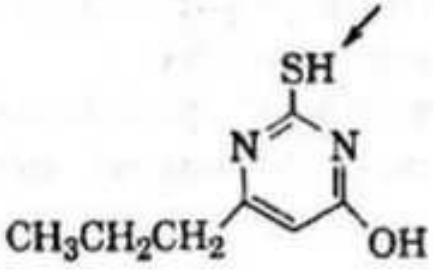

Nikotin



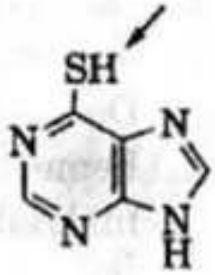

Turunan amonium kuarterner




Dimerkaprol




Propiltiourasil




6-Merkaptopurin

ADME

# Proses 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)→ dieksresikan lambat

# 2.Ekskresi obat melalui GINJAL

## a. FILTRASI GLOMERULUS

Ginjal menerima ±20-25% dari CO (1,2-1,5 lt), dan ±10% difiltrasi melalui glomerulus. Glomerulus dapat dilewati oleh molekul obat dengan diameter ≤40Å dengan BM <5000 dan obat yang larut dalam cairan plasma atau obat yang bersifat hidrofil

## 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?????

## 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

# 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 direabsorbsi ke plasma → hati → empedu → usus (SIKLUS ENTEROHEPATIK) → masa kerja obat lebih lama

Contoh: estrogen, digitoksin, indometasin, fenolftalein

# 4. Ekskresi jalur lain

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

# Diskusi

**Berikan contoh obat yang di ekskresi dari jalur berikut :**

1. **Saliva**
2. **Air Susu Ibu**
3. **Keringat**
4. **Rambut**
5. **Air mata**

**Join padlet disini!**

# Pengembangan Obat

# SINTETIK DAN HERBAL

**Desy Ayu Irma Permatasari, S.Si., M.Pharm.Sci.**

# Pengembangan obat

1. mencari senyawa penuntun
2. pengembangan senyawa penuntun
3. prosedur pengembangan obat
4. rancangan obat rasional

# Rancangan obat

**usaha untuk** mengembangan obat yang sudah ada, yang sudah diketahui struktur molekul dan aktivitas biologisnya **atas dasar** pemikiran yang sistemastis dan **rasional dengan mengurangi faktor** coba-coba seminimal mungkin



**Diperoleh obat baru yang:**
**lebih baik**
**Efek samping minimal**
**Bekerja lebih selektif**
**Masa kerja lebih lama**
**Meningkatkan kenyamanan penggunaan obat**
**Biaya yang layak**

# Langkah-langkah dalam rancangan obat:

1. Mencari **senyawa penuntun**
2. **Manipulasi molekul**/modifikasi molekul/modifikasi struktur
3. Merumuskan **hubungan kuantitatif sementara antara struktur dengan aktivitas** biologisnya
4. **Evaluasi** hasil analisis

# 1. Mencari senyawa penuntun (lead compound)

- **senyawa yang digunakan sebagai** pangkal tolak modifikasi molekul
- **senyawa yang** memiliki aktivitas biologis tertentu
- **Senyawa yang terlibat atau** berpengaruh terhadap proses biokimia dan patologi

Senyawa bersifat Kurang menguntungkan:

- Aktivitas lemah
- Kurang spesifik
- Efek samping besar
- Kurang stabil
- Masa kerja singkat
- Mempunyai bau dan rasa kurang menyenangkan



- **Perlu dilakukan modifikasi**

# Pendekatan dalam mencari senyawa penuntun

1. **Penapisan acak senyawa produk alam**
   - Contoh: antikoagulan dikumarol, kokain dari *Erythroxylon coca*, morfin dari *Papaver somniverum*
2. **Penemuan secara kebetulan**
   - Contoh: Fleming (1929) menemukan efek antibakteri dari penisilin karena adanya pengotoran jamur pada media bakteri
3. **Uji metabolit (dari prodrug) yang mungkin memberikan aktivitas→ dijadikan senyawa penuntun**
   - Ex: protonsil rubrum (prodrug) direduksi → sulfanilamid (antibakteri)→ dijadikan sebagai senyawa penuntun dan dikembangkan →sulfadiazin, sulfaguanidin, sulfametoksazol

# Pro drug, metabolit aktif dan aktivitas biologisnya

| Pro drug | Proses metabolisme | Metabolit aktif | Aktivitas biologis |
|---|---|---|---|
| Azatiopren | Konjugasi glutation | 6-merkaptopurin | Antikanker |
| Klorpromazin | Hidroksilasi aromatik | 7-hidroksiklorpromazin | Antipsikotik |
| Kortison | Reduksi keton | Hidrokortison | Antiradang |
| Prednison | Reduksi keton | Prednisolon | Antiradang |
| Digitoksin | Hidroksilasi alisiklik | Digoksin | Kardiotonik |
| Propanolol | Hidroksilasi aromatik | 4-hidroksipropanolol | Antihipertensi |
| Metilfenobarbital | N-demetilasi | Fenobarbital | Sedatif |

# Pendekatan dalam mencari senyawa penuntun con't....

4. Studi biomolekul dan endokrinologi
5. Studi perbandingan biokimia
6. Analisis mekanisme aksi senyawa multipoten
7. Efek samping

   Efek samping memiliki mekanisme kerja yang terpisah→ dapat dikembangkan menjadi senyawa penuntun

   Contoh: prometazin, antihistamin dengan ES sedatif kuat→ dikembangkan menjadi tranzquilizer poten (klorpromazin)
8. Uji hasil antara proses sintesis obat
9. Hubungan struktur berdasarkan famakofor

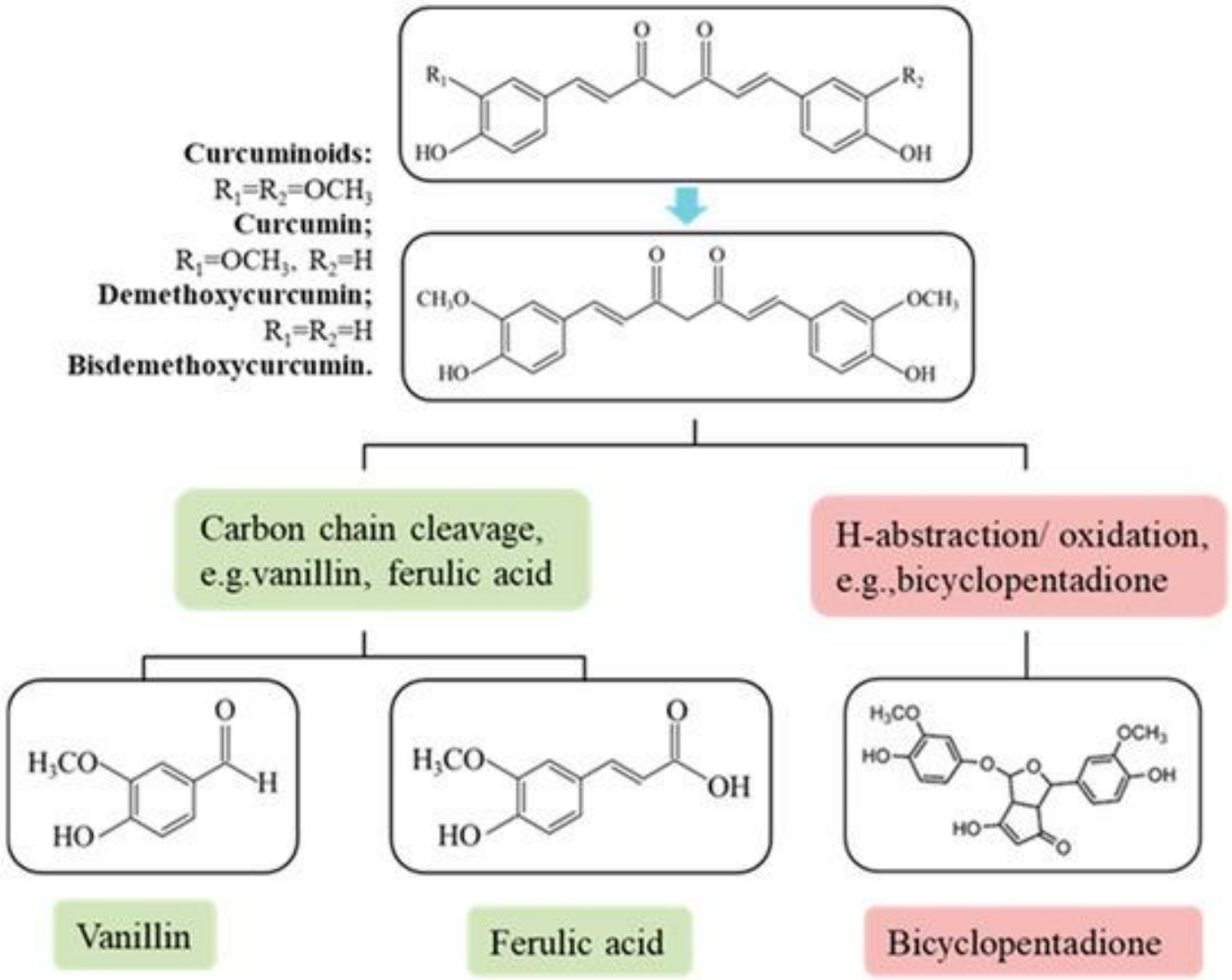
# 2. Modifikasi Struktur

- Mensintesis sejumlah turunan senyawa penuntun, melakukan identifikasi struktur dan menguji aktivitas biologisnya
- Gugus atau subtituen yang disubtitusikan dapat dipilih dengan menggunakan metode Topliss, metode pencarian Fibonacci, metode rangkaian optimisasi simpleks atau analisis klaster



Jumlah senyawa yang disintesis tergantung dari metode yang digunakan

# Contoh Modifikasi Struktur Kurkuminoid



International Journal of
*Molecular Sciences*

MDPI

*Review*

# Curcumin: A Magical Small Molecule with a Large Role in Active-Intelligent Degradable Food Packaging

**Di Wang, Siyu Zhou, Nan Li and Dehui Lin ***

Shaanxi Engineering Laboratory for Food Green Processing and Safety Control, Shaanxi Key Laboratory for Hazard Factors Assessment in Processing and Storage of Agricultural Products, College of Food Engineering and Nutritional Science, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China
* Correspondence: lindehui504@snnu.edu.cn; Tel./Fax: +86-29-8531-0517

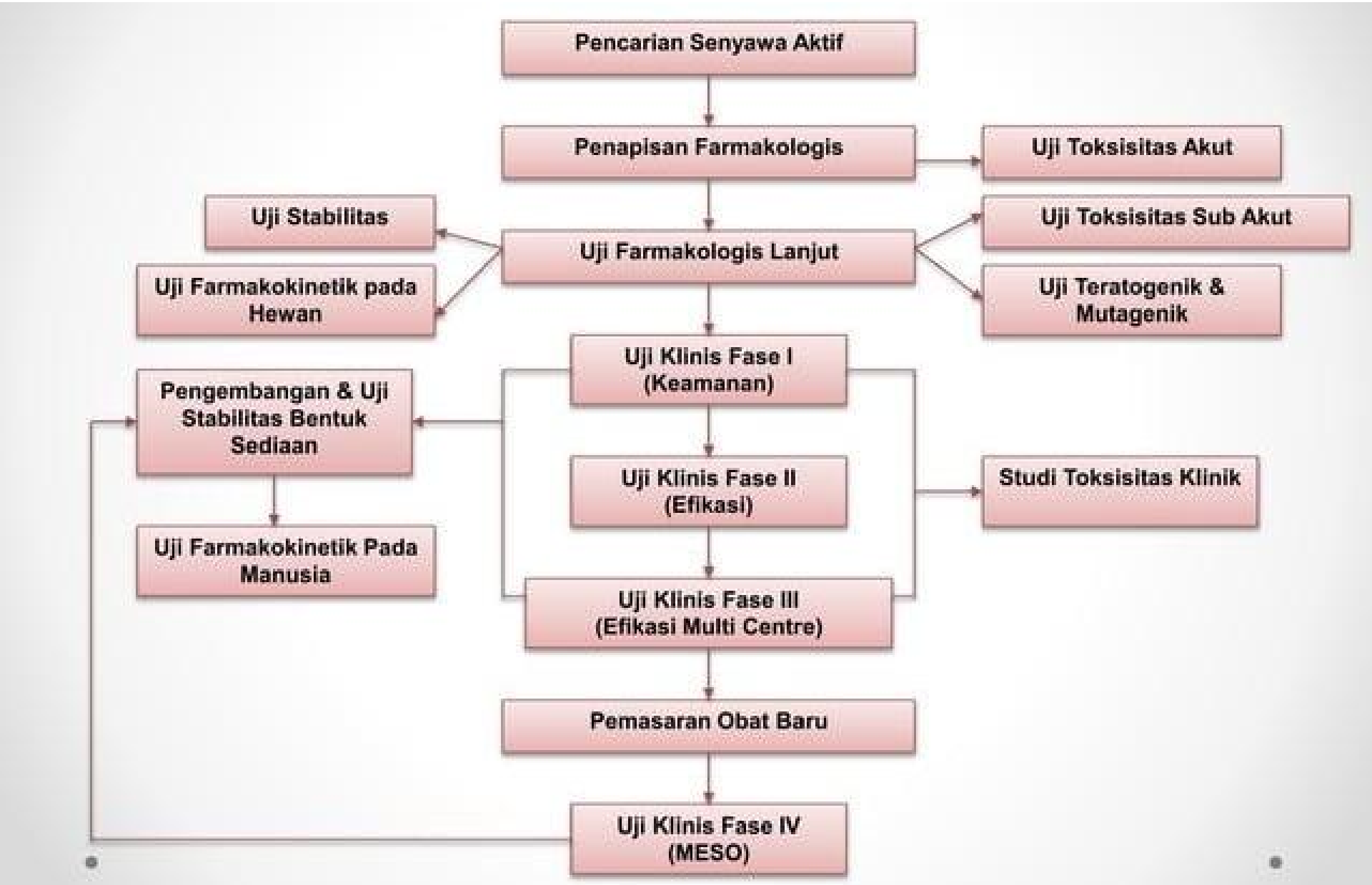
**Abstract:** Curcumin exhibits antioxidant, antibacterial, antitumor, and anti-inflammatory biological properties. Its dual functionality as both a food additive and a pH-sensitive colorant has led to extensive applications in meat products and other food systems, thereby garnering significant research interest. In recent years, curcumin-loaded active-intelligent food packaging films have emerged as a promising innovation due to their multifunctional capabilities: not only do they prevent microbial contamination and extend food shelf life, but they also enable real-time freshness monitoring through visual colorimetric responses. This paper first delineates the molecular structure and fundamental biological

Source : https://www.mdpi.com/1422-0067/26/8/3917

# 3. Merumuskan hubungan kuantitatif struktur - aktivitas biologisnya

- Menggunakanmetodestatistikanalisisregresi, umumnyadigunakan model LFER Hansch(model ekstratermodinamik) atau model *de novo* Free-Wilson
- Parameter yang digunakan model Hanscha.l:
  - Parameter lipofilik: log P, $\pi$, f, Rm
  - Parameter elektronik: pKa, $\sigma$, $\sigma i$, $\sigma^*$, F, dan R
  - Parameter sterik: MR, [P], Es, L, B1-B5

# 4. Evaluasi hasil analisis



# Prosedur Pengembangan Obat

Ariens membagi prosedur **pengembangan obat berdasarkan perubahan struktur dan sifat fisika kimia** sebagai berikut:

1. Pembuatan seri senyawa homolog
2. Mengubah jenis atau kedudukan subtituen pada rantai samping
3. Mengganti bagian yang kurang penting dan mempertahankan gugus fungsi yang ada
4. Melakukan penyederhanaan struktur
5. Konversi produk alami
6. Modifikasi dengan petunjuk tetapan kimia fisika dari subtituen
7. Penggunaan prinsip isosterik
8. Memisahkan campuran isomer
9. Pembentukan senyawa kembar
10. Modifikasi molekul secara alami
11. Transformasi mikroba

# Rancangan Obat Rasional

**Rasional, jika dapat dijelaskan:**

- **Mekanisme kerja dan sisi kerja obat pada tingkat molekul dan elektronik**
- **Hubungan kualitatif dan kuantitatif struktur kimia dan aktivitas biologisnya**
- **Model interaksi obat-reseptor**
- **Efek farmakologis dari gugus yang spesifik**
- **Hubungan parameter sifat fisika kimia dengan aktivitas biologisnya**

# Metode dalam rancangan obat rasional

1. Rancangan obat dengan bantuan komputer (Computer Assisted Drug Design=CADD)
   - BIOCES, CoMFA, EMIL, MMMS
2. Grafik molekul, terutama untuk mengetahui bentuk konformasi dan model molekul senyawa sebagai petunjuk dalam rancangan analog
   - 3D-CG, LHASA, OCCS, PROPHET
3. Pengenalan pola (Pattern Recognition) untuk seleksi senyawa-senyawa yang diinginkan
   - ADAPT
4. Kesesuaian reseptor (Receptor-fit) untuk karakterisasi reseptor farmakologis dan melihat model interaksi obat-reseptor atau substrat-enzim serta ikatan-ikatan kimia yang terlibat di dalamnya.

# PENGEMBANGAN OBAT HERBAL DI INDONESIA



# OBAT HERBAL



- Obat herbal umumnya dianggap "sebagai obat utama dalam sistem pengobatan tradisional "(WHO, 1993)
- Pengobatan herbal merupakan salah satu metode pengobatan tertua di dunia serta melibatkan kurang lebih 80 % komunitas penduduk dunia (WHO).
- Di banyak negara berkembang, sebagian besar bergantung pada praktisi tradisional dengan menggunakan obat herbal
- Obat herbal diproduksi menurut praktek manufaktur yang baik (GMP); dan dimanfaatkan sesuai dengan praktek klinis yang baik (GCP).
- Di Jerman, 'phytomedicines', diproduksi berdasarkan GMP dan GCP

# Definisi (WHO)

- *Herbal materials* merupakan dasar untuk produk herbal yang sudah jadi termasuk bubuk herbal, atau ekstrak, tingtur dan minyak dari bahan herbal yang diproduksi dengan cara ekstraksi, fraksinasi, pemurnian, konsentrasi, atau proses fisik atau biologis lainnya.

- *Herbal preparations* terdiri dari obat herbal yang terbuat dari satu atau lebih herbal. Produk herbal jadi dan campuran produk herbal mungkin berisi eksipien selain bahan aktif atau penambahan zat kimia termasuk senyawa sintetis dan/atau konstituen terisolasi dari bahan herbal, tidak dianggap herbal

# Traditional and Complementary/Alternative Medicine

## Categories of TM/CAM







**Main Popular System of TM/CAM**

- Traditional Chinese Medicine
- Indian Ayurveda Medicine
- Arabic Unani Medicine
- Homeopathy
- Chiropractic

WHO Headquarters, September 2004

# Tahapan Pengembangan Obat Herbal

1. Seleksi
2. Uji preklinik, terdiri atas uji toksisitas dan uji farmakodinamik
3. Standarisasi sederhana, penentuan identitas dan pembuatan sediaan terstandar
4. Uji klinik

# Penandaan Obat Bahan Alam Indonesia



JAMU



OBAT HERBAL TERSTANDAR



FITOFARMAKA

# Ketentuan Obat Tradisional

## Jamu

- berbentuk serbuk seduhan, pil, dan cairan yang berisi seluruh bahan tanaman yang menjadi penyusun jamu
- telah terbukti keamanan dan manfaat secara langsung untuk tujuan kesehatan tertentu.

## Obat Herbal

- Dari ekstrak atau penyarian bahan alam.
- Proses produksi dengan teknologi maju,
- Telah ditunjang dengan pembuktian ilmiah berupa penelitian pre-klinik.

## Fitofarmaka

- dari bahan alam yang dapat disejajarkan dengan obat modern
- karena proses pembuatannya telah terstandar,
- ditunjang dengan bukti ilmiah sampai dengan uji klinik pada manusia.

## Penandaan obat tradisional yang baik

Setiap obat tradisional wajib mencantumkan penandaan/ label yang benar, melliputi:

- Nama Produk.
- Nama dan alamat produsen/importir.
- Nomor pendaftaran/nomor izin edar.
- Nomor Bets/kode produksi.
- Tanggal Kedaluwarsa.
- Netto.
- Komposisi.
- Peringatan/Perhatian.
- Cara Penyimpanan.
- Kegunaan dan cara penggunaan dalam Bahasa Indonesia.







validnews

Sumber: BPOM | Diolah: Visi Teliti Saksama | Infografis: Bobby Saputra (Agustus, 2019)

# Contoh Obat yang Berasal dari Tanaman Herbal

| Nama Obat | Nama sumber Tanaman | Kegunaan |
|---|---|---|
| Kolkisin | *Colchicum autumnale* | Gout |
| Digitalis | *Digitalis purpurea* | Gagal jantung |
| Opium | *Papaver somniferum* | Analgesik |
| Kina | *Cinchona ledgeriana* | Antimalaria |
| Artemisinin | *Artemisin annua* | Antimalaria |
| Vinkristin | *Vinca rosea* | Antikanker |
| Vinblastin | *Vinca rosea* | Antikanker |

# Kriteria Penggunaan Obat Herbal

1. Ketepatan Bahan
   - Tanaman obat terdiri dari beberapa spesies yang kadang sulit dibedakan (memiliki kemiripan) sehingga harus dapat diidentifikasi.
2. Ketepatan Dosis
   - Penggunaan takaran obat harus pasti (dalam satuan gram)
3. Ketepatan Waktu Penggunaan
   - Contoh: Ekstrak kunyit dipercaya dapat meringankan dismenorea tetapi jika penggunaan diawal kehamilan dapat menyebabkan keguguran
4. Ketepatan Cara Penggunaan
   - Tanaman obat mengandung banyak zat berkhasiat didalamnya sehingga membutuhkan perlakuan yang berbeda dalam penggunaannya.
5. Ketepatan Pemilihan Obat Untuk Indikasi Tertentu
   - Terdapat banyak jenis zat aktif pada tanaman obat yang memiliki indikasi masing-masing, sehingga penggunaan harus tepat berdasarkan zat aktif dan indikasinya.
   - Contoh: Alkaloid pada daun tapak darah bermanfaat dalam pengobatan diabetes, tetapi terdapat zat aktif vinblastin yang menyebabkan penurunan leukosit

ANTARA

# PENGEMBANGAN INDUSTRI OBAT TRADISIONAL INDONESIA



Pemanfaatan sumber daya alam untuk obat tradisional sudah diterapkan turun-temurun. Pemerintah kini mendorong pengembangan industri bahan baku obat tradisional dalam upaya menuju kemandirian farmasi di Indonesia.

## PENGGOLONGAN OBAT TRADISONAL

**Jamu**

Keamanan dan khasiatnya dibuktikan secara empiris.

**Obat Herbal Terstandar (OHT)**

Keamanan dan khasiat dibuktikan melalui uji praklinik.

Bahan baku terstandardisasi.

**Fitofarmaka**

Keamanan dan khasiat dibuktikan melalui uji klinik dan praklinik.

Bahan baku dan produk terstandardisasi.

## POTENSI TUMBUHAN OBAT DI INDONESIA

Sebagai habitat dari **80%** jenis tumbuhan obat di dunia.

Sebanyak **2.848** spesies telah dimanfaatkan untuk ramuan obat tradisional.

Dimanfaatkan secara luas pada masa pandemi, dikonsumsi sekitar **79%** masyarakat.

## PENGEMBANGAN OBAT TRADISIONAL

**Obat/jenis pengobatan fitofarmaka yang akan dikembangkan, di antaranya:**

- Memperlancar ASI
- Antihiperlipidemia kolesterol
- Hepatoprotektor
- Pengobatan nyeri sendi
- Diare
- Peningkatan fungsi kognitif
- Percepatan proses penyembuhan luka
- Pereda nyeri haid
- Pereda gejala batuk pilek

## KEBIJAKAN PENINGKATAN PENGGUNAAN FITOFARMAKA

Digunakan pada fasilitas pelayanan kesehatan dengan persetujuan kepala dinas kesehatan kabupaten/kota.



Digunakan melalui mekanisme Dana Alokasi Khusus Bidang Kesehatan sesuai indikasi medis dengan persetujuan kepala dinas kesehatan kabupaten/kota.

> "Pengembangan fitofarmaka sebagai salah satu unggulan produk dalam negeri merupakan rancangan yang kita tetapkan dalam menuju kemandirian pengobatan untuk masyarakat Indonesia."
>
> **Dante Saksono Harbuwono**
> Wakil Menteri Kesehatan

DATA: KEMENKES | GAMBAR: SHUTTERSTOCK | RISET: IQBAL | GRAFIS: WASRIL/HEPPY | EDITOR: RANY

SINDONEWS.com

Di tengah upaya global menemukan obat mujarab untuk penanganan Covid-19, Badan Kesehatan Dunia (WHO) membuka ruang pemanfaatan obat herbal tradisional sebagai alternatif penyembuhan. Kebijakan ini direspons positif karena beberapa obat herbal terbukti ampuh.

**MENGAPA PILIH HERBAL?** Bahan banyak tersedia di sekitar kita. Lebih aman, minim efek samping.

# WHO DORONG PENGGUNAAN OBAT Herbal



## NEGARA YANG MENGEMBANGKAN HERBAL UNTUK PENGOBATAN VIRUS CORONA

### China

**91,6%** Pasien di Provinsi Hubei, episentrum Covid-19, sembuh setelah dirawat dengan **obat tradisional Jinhua Qinggang Granule** dan **Lianhua Qinwen**. Secara nasional, **92,4%** pasien corona sembuh dengan obat herbal.

### Filipina

Sedang membuktikan efektivitas obat herbal dari bahan-bahan **lagundi, minyak kelapa, dan tawa tawa**. Presiden Rodrigo Duterte menyediakan hadiah 50 juta peso bagi penemu obat virus corona.

### India

Menggunakan obat herbal Kadha untuk meningkatkan imunitas.

Tanaman herbal yang berpotensi mencegah Covid-19 lainnya adalah **meniran, sambiloto, echinaceae, temu lawak, lada hitam, serai, kunyit, kayu manis, seledri, cengkeh, kulit manggis, daun kelor, dan kulit jeruk.**





### Indonesia

Kementerian Ristek Dikti dan Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN) sedang melakukan uji coba obat herbal dari **jahe merah, minyak kelapa murni (VCO), dan jambu biji.**

## PERHATIKAN INI:

Konsumsi obat herbal diolah menjadi jamu sebaiknya hanya digunakan sebagai pencegahan penyakit.

Konsumsi obat herbal diolah menjadi jamu sebaiknya hanya digunakan sebagai pencegahan penyakit.

Konsumsi obat herbal diolah menjadi jamu sebaiknya hanya digunakan sebagai pencegahan penyakit.

• **SUMBER** Koran Sindo Sindonews.com • **NASKAH** Yanto K. • **INFOGRAFIS** Sonny, Win Cahyono

# Bagaimana menafsirkan gambar ini?











# DISKUSI

Carilah produk obat herbal yang kamu ketahui, berikan informasi :

1. Nama obat herbal
2. Kandungan tanaman aktifnya
3. Efek terapetiknya!



# KIMIA MEDISINAL
# OBAT GOL. ANTIBIOTIK

apt. Nova Ermawati, M.Farm

# PENDAHULUAN - 1

- Mata kuliah lain yang berhubungan erat dengan kimia medisinal obat gol. antibiotik: mikrobiologi, kimia organic, farmakologi, farmakoterapi penyakit infeksi.
- Antibiotika
  - Anti – melawan
  - Bios – kehidupan
- Waksman (1942)
  - Antibiotika atau zat antibiotic adalah senyawa atau zat yang dihasilkan oleh mikroorganisme yang mampu menghambat pertumbuhan atau menghancurkan mikroorganisme lain dalam kadar kecil.
- Benedict  dan Langlykke
  - Antibiotika adalah senyawa kimia yang diturunkan dari atau diproduksi oleh organisme hidup yang mampu dalam kadar kecil, menghambat proses hidup mikroorganisme.

Secara umum suatu senyawa digolongkan sebagai antibiotika, apabila :

a) Merupakan hasil metabolisme atau produk sintesis dengan struktur serupa dengan antibioka alamiah.
b) Bersifat antagonis terhadap pertumbuhan atau kelangsungan hidup satu atau lebih jenis mikroorganisme.
c) Efektif dalam kadar kecil.



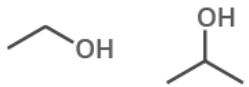

# PENDAHULUAN - 2

# A BRIEF SUMMARY OF DISINFECTANTS & ANTISEPTICS

**Key:** USED FOR ANTISEPSIS | USED TO DISINFECT SURFACES | USED FOR STERILISATION (E.G. MEDICAL INSTRUMENTS) | USED FOR PRESERVATION

## ALCOHOLS

USED IN ALCOHOL-BASED SANITARY HAND GELS PRESENT IN HOSPITALS

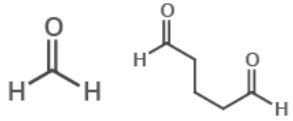


ETHANOL ISOPROPANOL

Kill many bacteria and fungi, and some viruses, when used at suitably high concentrations (usually 60-90% solution). Slow-acting, and evaporate easily, so lack residual action. Can't be used to sterilise.

## ALDEHYDES

MAINLY USED FOR DISINFECTION & STERILISATION OF MEDICAL INSTRUMENTS

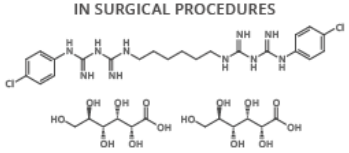


FORMALDEHYDE GLUTARALDEHYDE

Show broad activity against bacteria, fungi, and viruses. Not used for general antisepsis, due to their high toxicity. Due to the relatively long contact times required to disinfect, other agents are often preferred.

## BIGUANIDES

USED IN CREAMS & FOR SKIN ANTISEPSIS IN SURGICAL PROCEDURES

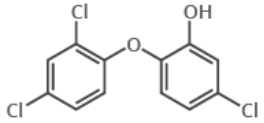


CHLORHEXIDINE DIGLUCONATE

Slow-acting, but don't evaporate easily like alcohols, so provide some residual activity. Active against most bacteria, and show some activity against fungi and viruses. Combination with alcohol increases efficacy.

## BISPHENOLS

TRICLOSAN IS COMMONLY USED IN ANTISEPTIC SOAPS

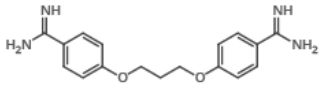


TRICLOSAN

Effective against bacteria, though more so against gram-positive bacteria. There are concerns surrounding triclosan's use in soaps due to its effects on the skin, and also due to its accumulation in the environment.

## DIAMIDINES

MAINLY USED FOR THE TOPICAL TREATMENT OF WOUNDS

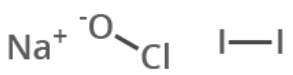


PROPAMIDINE

Less commonly used than the other featured compounds; halogenated derivatives of these compounds can also be used. Unlike some other agents, they still work in the presence of organic matter.

## HALOGEN-RELEASING

MAINLY USED FOR SURFACE DISINFECTION; FOUND IN HOUSEHOLD BLEACH

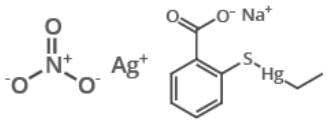


SODIUM HYPOCHLORITE IODINE

Affect bacteria, viruses, and fungi. Usually chlorine and iodine-containing compounds, with the halogens acting as oxidising agents on micro-organisms. Iodine solutions can cause irritation and staining.

## METAL DERIVATIVES

RARELY USED FOR DISINFECTION, BUT CAN BE USED FOR VACCINE PRESERVATION

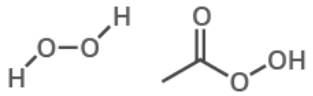


SILVER NITRATE THIOMERSAL

Silver salts are strongly bactericidal, and can be used to halt bacterial growth in burn wounds. Thiomersal is used as a preservative in some vaccines, and there are no causative links to any harmful effects.

## PEROXYGENS

SUITABLE CONCENTRATIONS CAN BE USED FOR STERILISATION & ANTISEPSIS

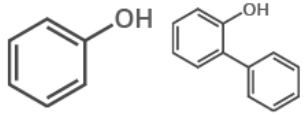


HYDROGEN PEROXIDE PERACETIC ACID

Widely used and environmentally friendly, as they decompose into safe by-products; most solutions need stabilisers to prevent decomposition. Broad spectrum of activity. Peracetic acid is the more potent.

## PHENOLICS

USED FOR SURFACE DISINFECTION IN HOSPITALS AND LABORATORIES

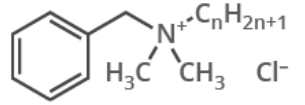


PHENOL *o*-PHENYLPHENOL

Phenol is no longer used as it is corrosive and carcinogenic. A number of derivatives are widely used, often for sterilising surfaces. They're partly responsible for the characteristic smell of hospitals.

## QUATERNARY AMMONIUM SALTS

USED IN MANY ANTISEPTIC CREAMS AND KITCHEN SURFACE CLEANERS



BENZALKONIUM CHLORIDE

Low toxicity, so can be used to disinfect surfaces in food-handling areas. Work against gram positive bacteria and gram negative bacteria, though gram negative bacteria growth in solutions is possible.

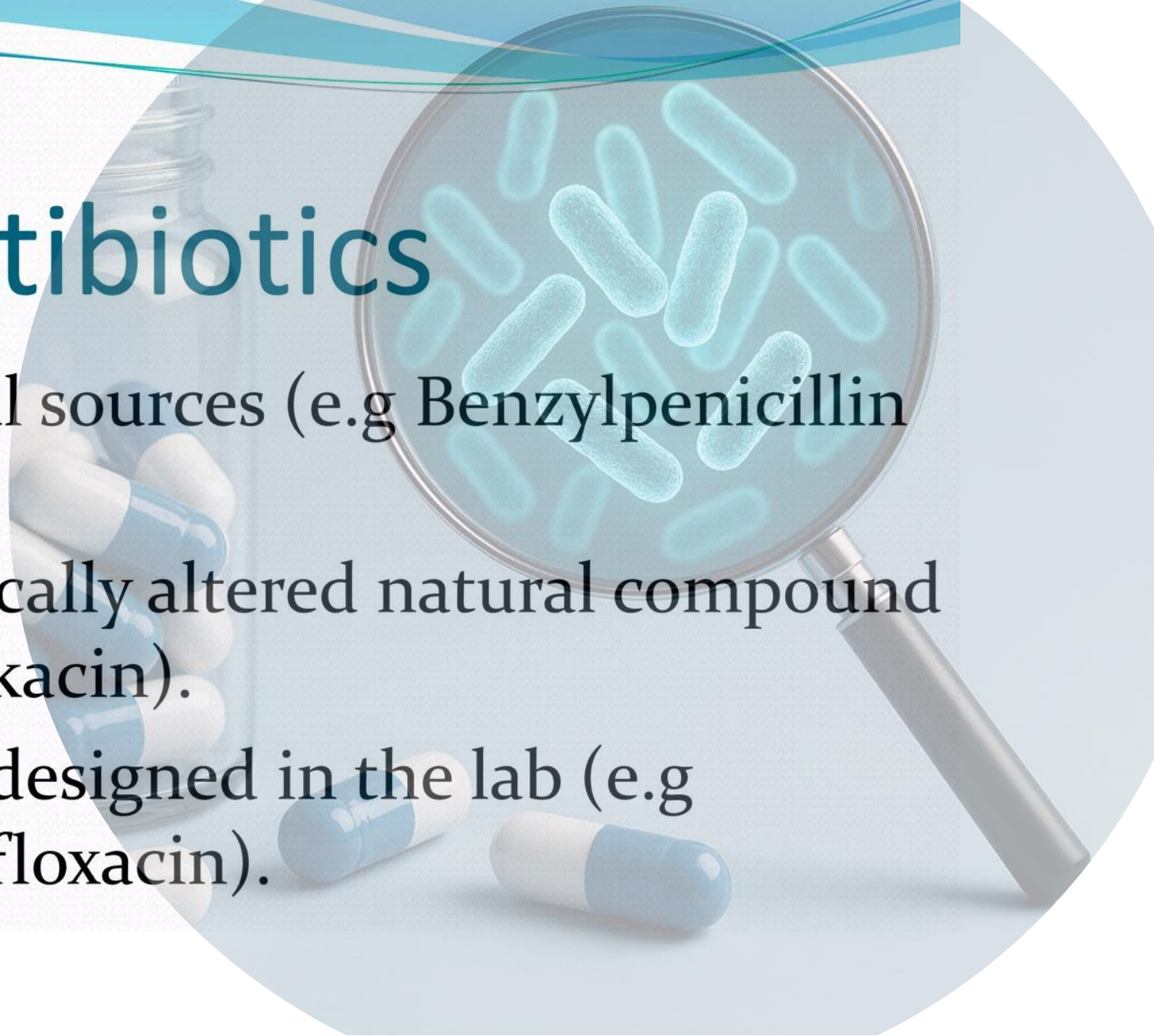
© COMPOUND INTEREST 2016 - WWW.COMPOUNDCHEM.COM | Twitter: @compoundchem | Facebook: www.facebook.com/compoundchem
Shared under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives International 4.0 licence.

PENDAHULUAN - 3

https://i0.wp.com/www.compoundchem.com/wp-content/uploads/2016/03/Guide-to-Disinfectants-Antiseptics.png?ssl=1

# Sources of Antibiotics

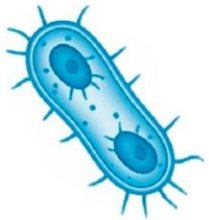
- Natural : mainly fungal sources (e.g Benzylpenicillin and Gentamycin)
- Semi synthetic: chemically altered natural compound (e.g Ampicillin & Amikacin).
- Synthetic: chemically designed in the lab (e.g Moxifloxacin and Norfloxacin).



# Major Natural Sources of Antibiotics

**NATURAL ANTIBIOTIC SOURCES**

## Bacteria



Examples: Streptomyces, Streptomycin, Bacitracin, Cephalosporin, garlic and its allicin-like compounds.

## Fungi



Examples: Penicillin, Cephalosporin.

## Plants



Examples: Echinacea and Alkylamides

## Reptiles and marines organisms



Examples: L-amino acid oxidases (L-AAOs): Enzymes from snake venom.



Examples: Sponges and Sesquiterpenoids

## Insects



Examples: Defensins are a class of small, cysteine-rich peptides with antimicrobial properties found in a wide variety of organisms, including insects like ants.

https://doi.org/10.3390/antibiotics14100981

# Penggolongan Antibiotika

## Spektrum Aktivitas

- Spektrum Luas
- Spektrum Sempit

## Struktur Kimia

- β-laktam
- Aminoglikosida
- Tetrasiklin
- Polipeptida
- Makrolida
- Linkomisin
- Lain-lain

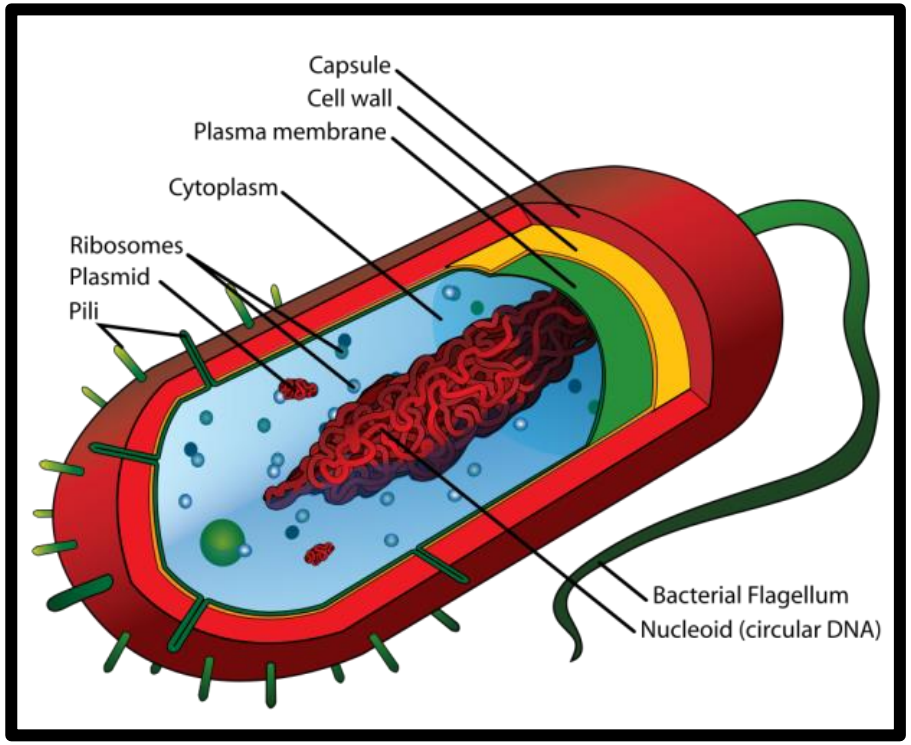
## Mekanisme Kerja

- menghambat sintesa dinding sel bakteri
- mempengaruhi permeabilitas membran
- menghambat pembentukan DNA/RNA
- menghambat pembentukan protein pada ribosom
- menghambat sintesa asam folat di dalam sitoplasma

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

# 1.1 Flash Back Mengenai Bakteri

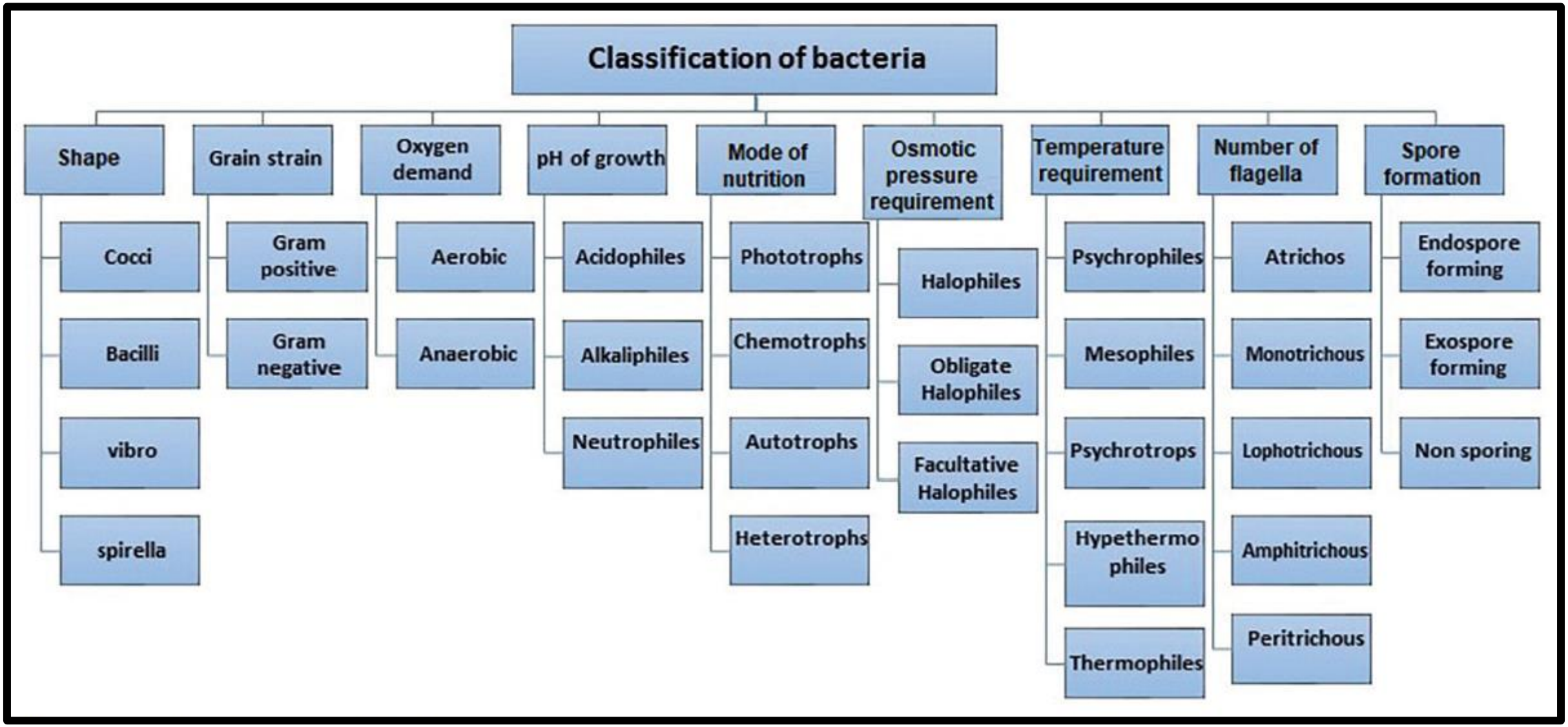
# STRUKTUR SEL PROKARIOT



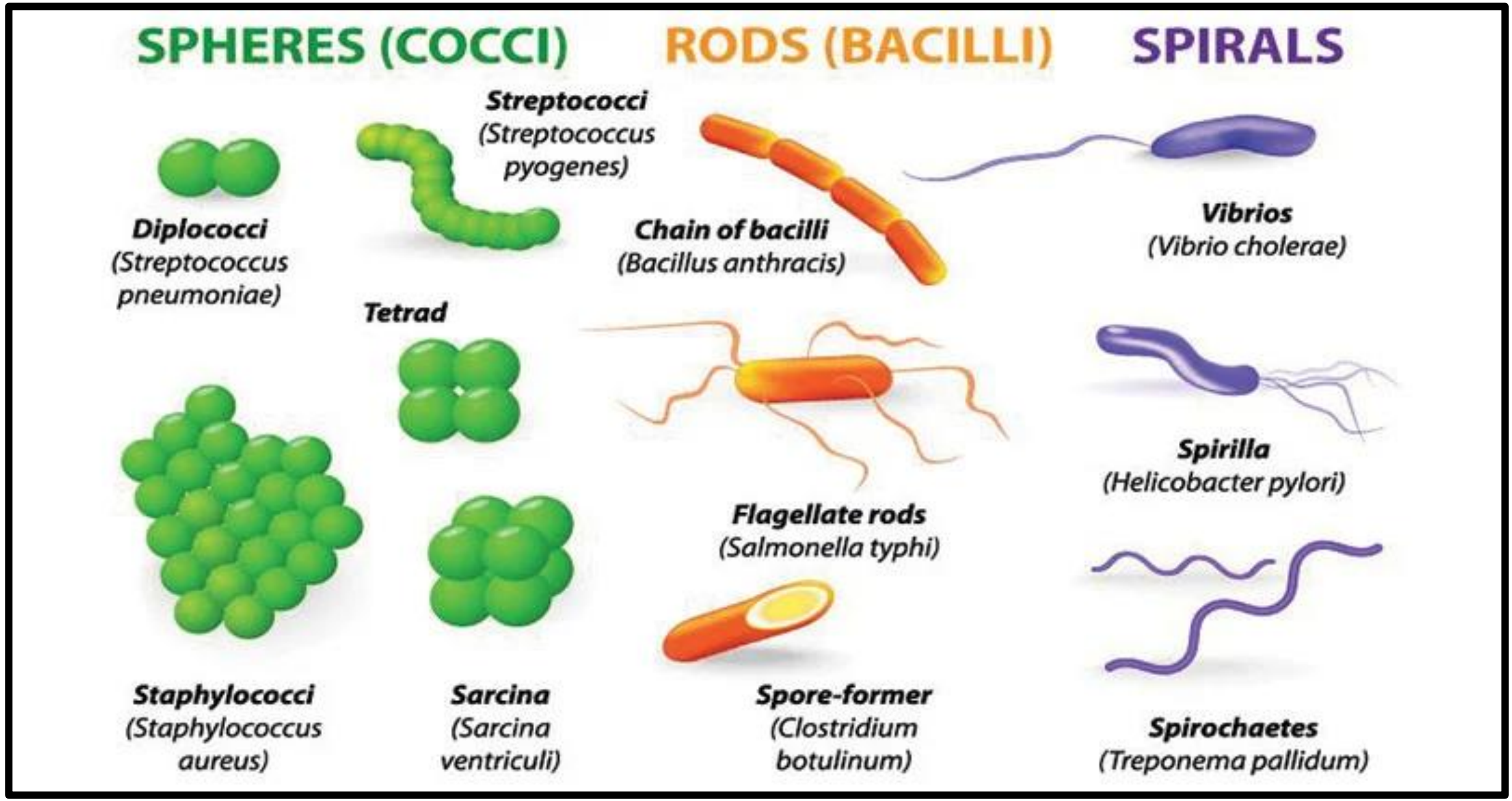

| No. | Bagian | Keterangan / Fungsi |
|---|---|---|
| **1. Kapsul (Capsule)** | Lapisan paling luar (biasanya tebal dan berlendir) yang menyelimuti dinding sel. Terbuat dari polisakarida atau polipeptida. | ➤ Melindungi bakteri dari fagositosis (sistem imun), kekeringan, dan zat kimia.➤ Membantu menempel pada permukaan (adhesi) dan membentuk biofilm. |
| **2. Dinding Sel (Cell Wall)** | Lapisan keras di bawah kapsul, tersusun atas **peptidoglikan** (murein). | ➤ Menjaga bentuk sel dan melindungi dari tekanan osmotik.➤ Membedakan **Gram-positif** (tebal, banyak peptidoglikan) dan **Gram-negatif** (tipis, dengan membran luar tambahan). |
| **3. Membran Plasma (Plasma Membrane)** | Lapisan fosfolipid bilayer di dalam dinding sel. | ➤ Mengatur keluar-masuknya zat (fungsi semipermeabel).➤ Tempat berlangsungnya respirasi sel dan sintesis ATP (karena bakteri tidak punya mitokondria). |
| **4. Sitoplasma (Cytoplasm)** | Cairan internal yang mengisi seluruh bagian dalam sel. | ➤ Tempat berbagai reaksi metabolisme berlangsung.➤ Mengandung enzim, ion, nutrien, dan molekul organik. |
| **5. Ribosom (Ribosome)** | Organel kecil (70S) tersusun dari rRNA dan protein. | ➤ Tempat sintesis protein.➤ Berbeda dari eukariot (yang 80S), sehingga menjadi target banyak antibiotik (misalnya aminoglikosida, tetrasiklin). |
| **6. Nukleoid (Nucleoid)** | Daerah yang berisi **DNA kromosom utama** bakteri (satu molekul DNA sirkuler). | ➤ Menyimpan informasi genetik utama untuk fungsi dan replikasi bakteri. |
| **7. Plasmid** | DNA kecil, sirkuler, terpisah dari kromosom utama. | ➤ Mengandung gen tambahan (misalnya gen resistensi antibiotik).➤ Dapat berpindah antar bakteri melalui konjugasi. |
| **8. Flagela (Flagellum)** | Struktur seperti cambuk panjang yang keluar dari dinding sel. | ➤ Alat gerak bakteri (motilitas).➤ Bergerak dengan rotasi yang digerakkan oleh motor proton. |
| **9. Pili / Fimbriae** | Rambut-rambut pendek di permukaan sel. | ➤ Membantu menempel pada permukaan atau sel inang.➤ Pili seksual (pili F) digunakan untuk transfer DNA (konjugasi). |
| **10. Granula Inklusi (Inclusion Bodies)** | Cadangan bahan seperti glikogen, sulfur, fosfat, atau poli-β-hidroksibutirat. | ➤ Sebagai **penyimpan energi atau nutrien** untuk digunakan ketika kekurangan sumber makanan. |
| **11. Endospora (pada beberapa bakteri)** | Struktur dorman, sangat tahan terhadap panas dan bahan kimia. | ➤ Melindungi materi genetik saat kondisi lingkungan ekstrem (contoh: Bacillus, Clostridium). |

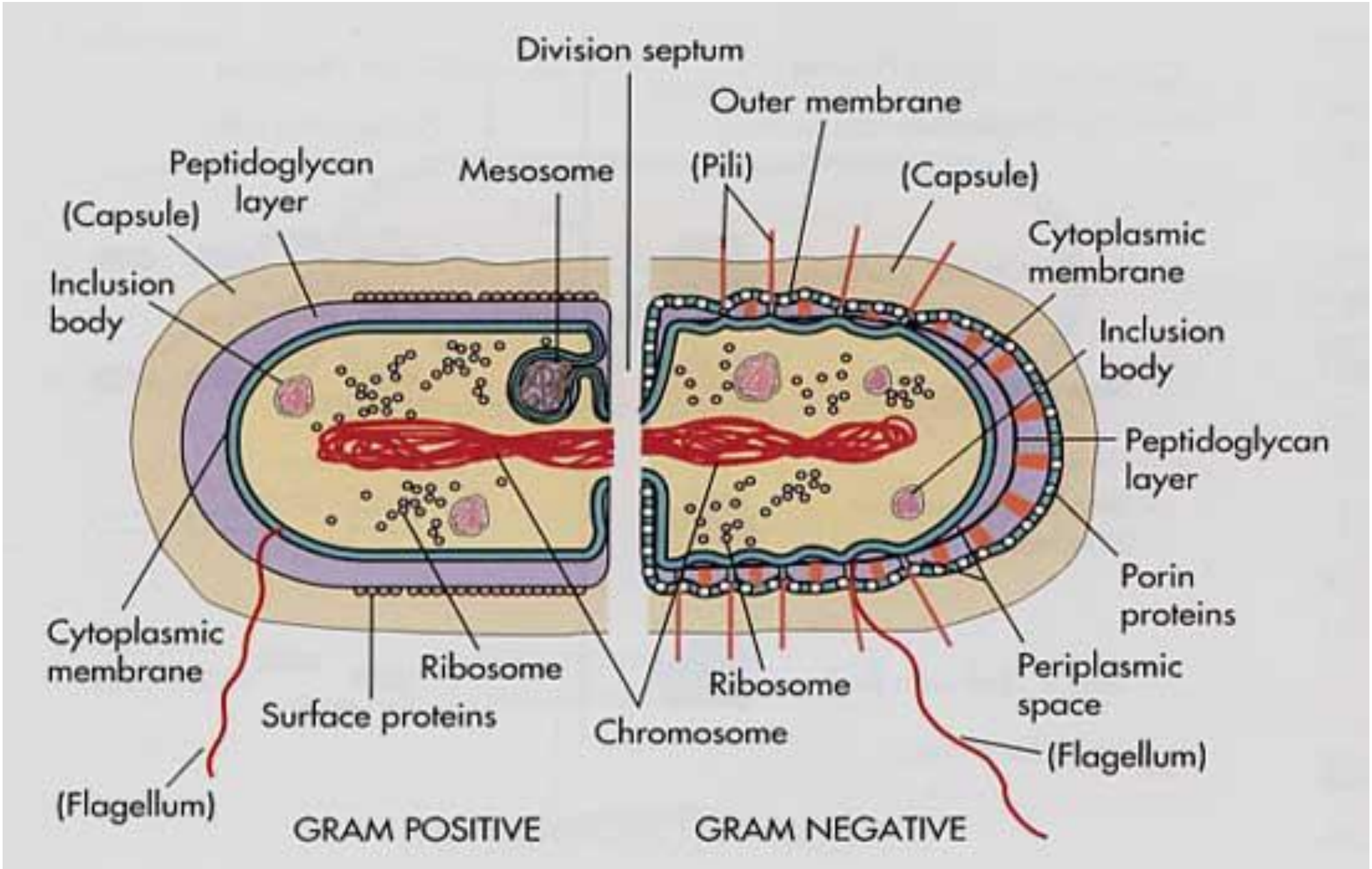
# 🧬 Ringkasan Struktur Secara Lapisan (Dari Luar ke Dalam)

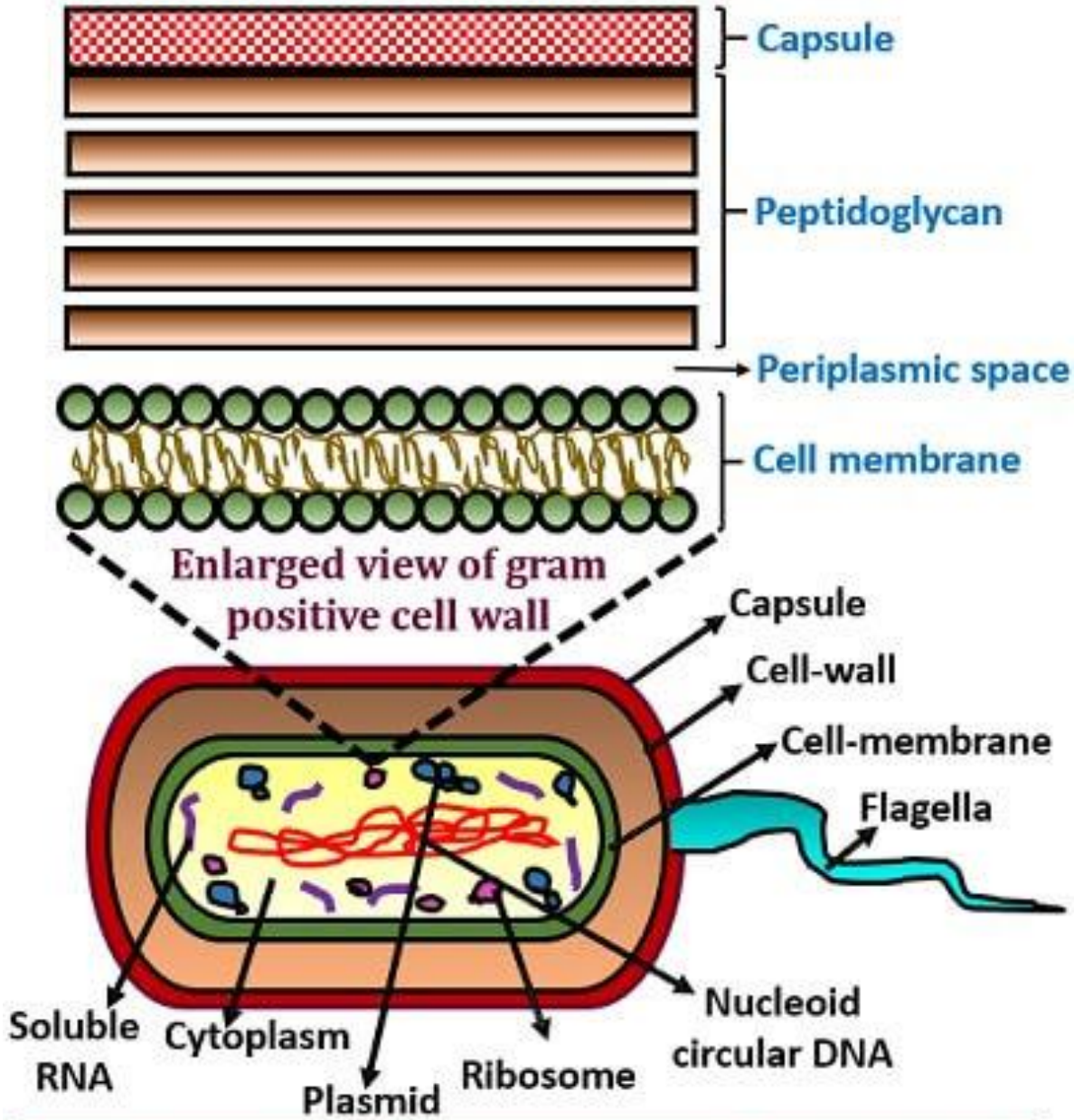
| Lapisan | Komponen Utama | Fungsi |
|---|---|---|
| Paling luar | **Kapsul / Slime Layer** | Perlindungan, adhesi |
| Tengah | **Dinding Sel (Peptidoglikan)** | Struktur & kekuatan mekanik |
| Dalam | **Membran Plasma** | Transport, metabolisme energi |
| Interior | **Sitoplasma + Nukleoid + Ribosom + Plasmid** | Aktivitas metabolik dan genetik |



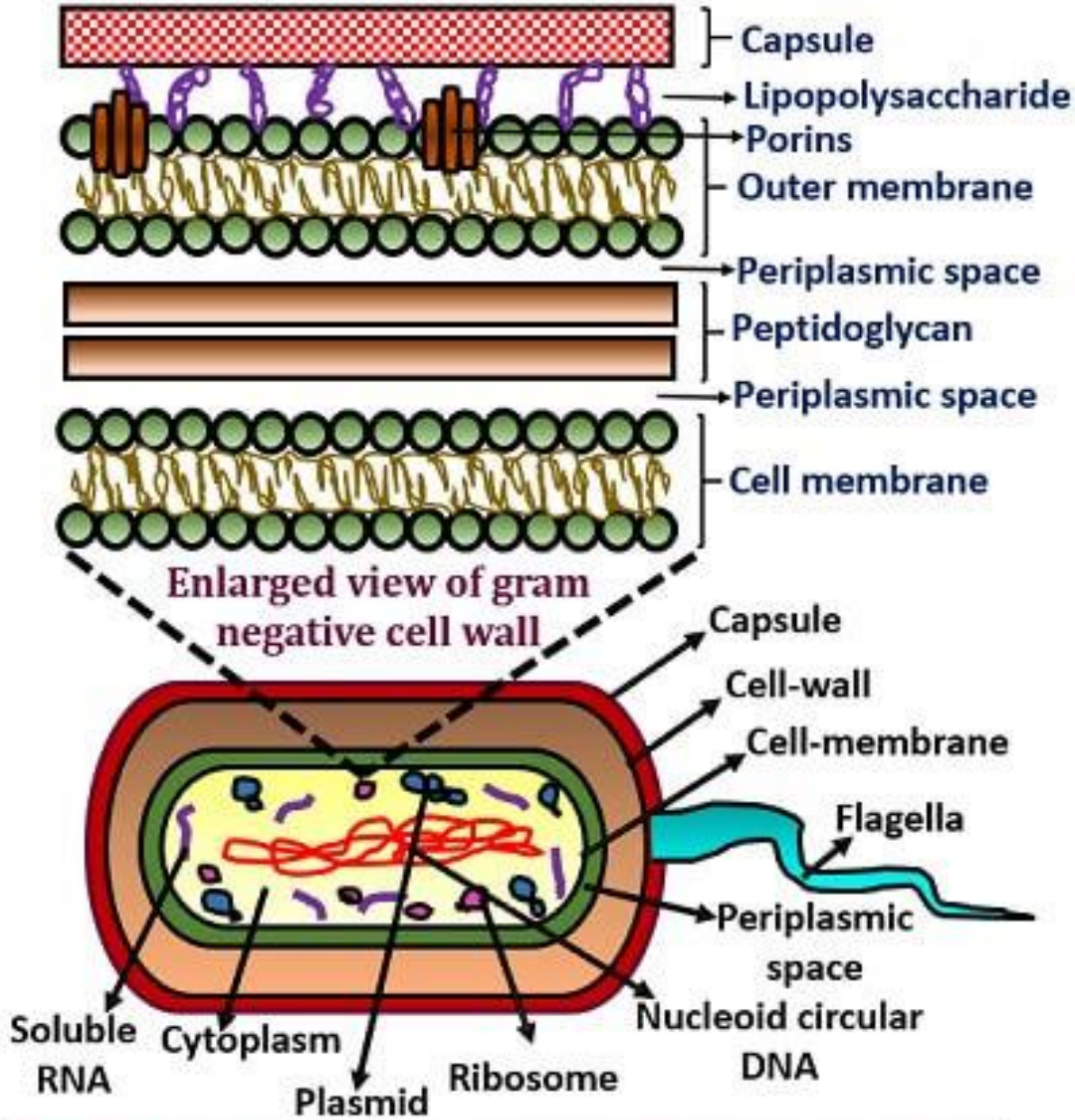

https://doi.org/10.14502/tekstilec.67.2023072


SPHERES (COCCI)
RODS (BACILLI)
SPIRALS
Streptococci
(Streptococcus pyogenes)
Diplococci
(Streptococcus pneumoniae)
Chain of bacilli
(Bacillus anthracis)
Vibrios
(Vibrio cholerae)
Tetrad
Spirilla
(Helicobacter pylori)
Flagellate rods
(Salmonella typhi)
Staphylococci
(Staphylococcus aureus)
Sarcina
(Sarcina ventriculi)
Spore-former
(Clostridium botulinum)
Spirochaetes
(Treponema pallidum)


Division septum
Outer membrane
Peptidoglycan layer
Mesosome
(Pili)
(Capsule)
(Capsule)
Cytoplasmic membrane
Inclusion body
Inclusion body
Peptidoglycan layer
Porin proteins
Cytoplasmic membrane
Ribosome
Surface proteins
Chromosome
Ribosome
Periplasmic space
(Flagellum)
(Flagellum)
GRAM POSITIVE
GRAM NEGATIVE




Cell wall of Gram positive bacteria




Cell wall of Gram negative bacteria

| Properties | Gram positive | Gram negative |
|---|---|---|
| Colour | Appears violet in colour | Appears pink in colour |
| Cell wall thickness | 20-80nm thick | 8-12nm thick |
| Cell wall composition | Low lipid content and high peptidoglycan content (70-80%) | High lipid content (20-30%) and low peptidoglycan content (10-20%) |
| Outer membrane | Absent | Present |
| Teichoic acid | Present | Absent |
| Peptidoglycan layer | Thick | Thin |
| Lipopolysaccharide | Absent | Present |
| Mesosome | More prominent | Less prominent |
| Flagellar structure | 2 rings (S,M) in basal body | 4 rings (L, P, S and M) in basal body |
| Toxins produced | Majority of them produce exotoxins | Majority of them produce endotoxins |
| Porins in outer membrane | Absent | Present |
| Periplasmic space | Comparatively less | More |
| Resistance to physical disruption | High | Low |
| Resistance to cell wall disruption by lysozyme | High | Low |
| Resistance to drying | High | Low |
| Resistance to sodium-azide | High | Low |
| Inhibition by basic dyes | High | Low |
| Susceptibility to penicillin and sulphonamide | High | Low |
| Susceptibility to streptomycin, chloramphenicol and tetracycline | Low | High |
| Susceptibility to anionic detergents | High | Low |
| Pathogenicity | Less bacteria are pathogenic | More bacteria are pathogenic |
| Examples | Bacillus, Streptococcus, Clostridium, Corynebacterium etc. | Enterobacter, Acetobacter, Bortadella etc. |

| Difference Between Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria | | |
|---|---|---|
| **Characteristics** | **Gram-Positive Bacteria** | **Gram-Negative Bacteria** |
| Cell Wall | Thick (20-80 nm) | Thin (7-8 nm) |
| Peptidoglycan Layer | Multiple layers, make up 70-90% of the cell wall | Single or few layers, make up 10-20% of the cell wall |
| Outer Membrane | Absent | Present |
| Teichoid Acids | Present in the cell wall | Absent |
| Periplasmic Space | Usually absent or very small | Present between the inner and outer membranes |
| Staining | Retains crystal violet stain, appears purple | Does not retain crystal violet, and appears pink/red |
| Lipid Content | Low (1-4%) | High (11-22%) |
| Susceptibility to Penicillin | More susceptible due to lack of outer membrane | Less susceptible due to protective outer membrane |
| Endotoxins | Absent | Present (lipopolysaccharides in the outer membrane) |
| Examples | Staphylococcus aureus, Bacillus species | Escherichia coli, Salmonella species |

| Aspek | Bakteri Gram Positif | Bakteri Gram Negatif |
|---|---|---|
| **Hasil pewarnaan Gram** | Berwarna **ungu** (menahan kristal violet) | Berwarna **merah muda** (terwarnai safranin) |
| **Ketebalan peptidoglikan** | **Tebal (20–80 nm)** | **Tipis (2–7 nm)** |
| **Lapisan luar (outer membrane)** | **Tidak ada** | **Ada**, tersusun atas **lipopolisakarida (LPS), fosfolipid, dan protein** |
| **Asam teikoat & lipoteikoat** | **Ada**, terikat pada peptidoglikan dan membran plasma | **Tidak ada** |
| **Porin** | Tidak ada | Ada, berfungsi sebagai saluran masuk molekul kecil |
| **Permeabilitas terhadap antibiotik** | **Lebih tinggi**, karena tidak ada membran luar | **Lebih rendah**, karena adanya membran luar dan porin selektif |
| **Sensitivitas terhadap lisosim** | Tinggi | Rendah |
| **Sensitivitas terhadap penisilin & β-laktam** | Umumnya **lebih sensitif** | Umumnya **lebih resisten** (memiliki β-laktamase di ruang periplasma) |
| **Ruang periplasma** | Tidak jelas / sempit | Jelas dan nyata antara membran dalam dan luar |
| **Contoh bakteri** | Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Bacillus subtilis | Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella spp. |

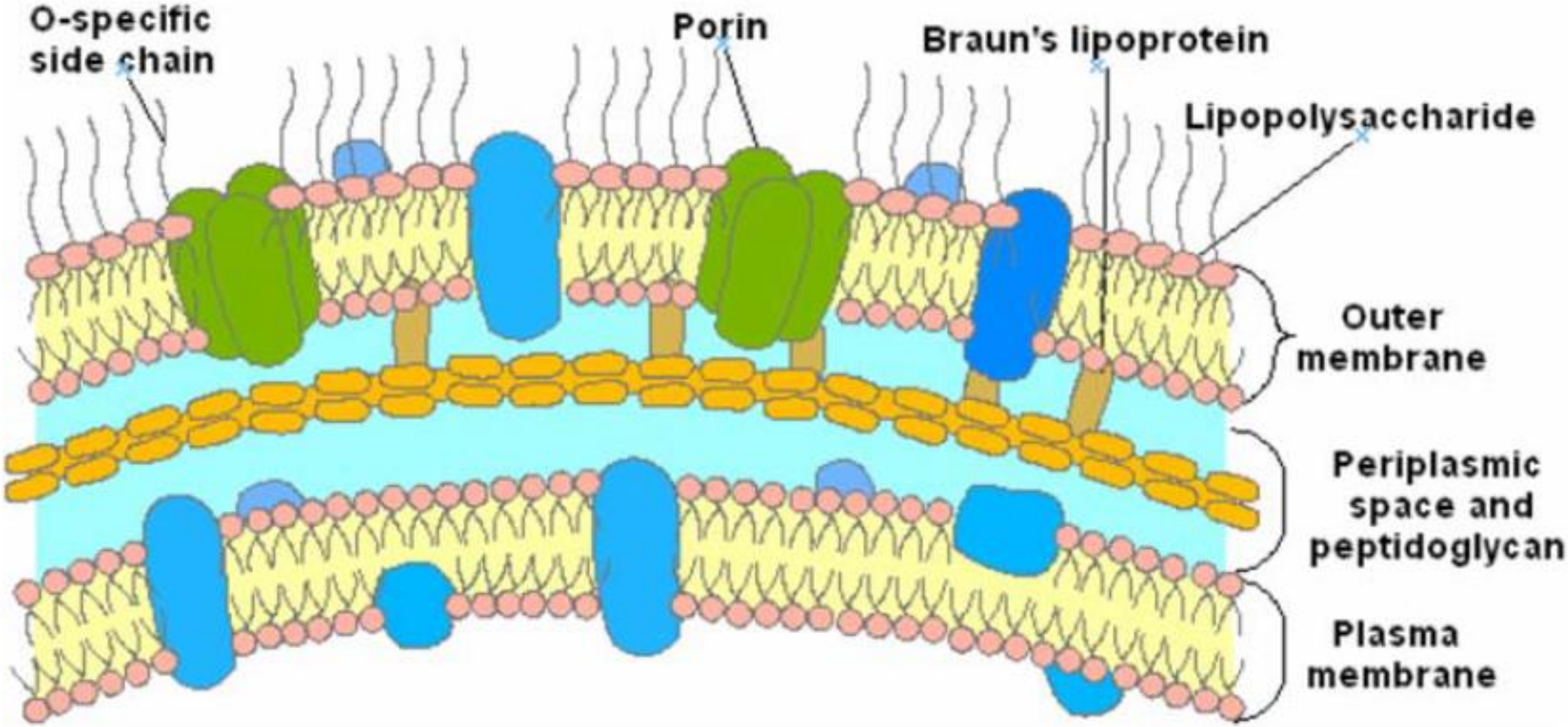



**Figure 1. Gram negative bacteria envelope.**
doi:10.1371/journal.pone.0002765.g001

# 1. Penggolongan Antibiotik Berdasarkan Spektrum Aktivitasnya

# Spektrum Aktivitas

## Spektrum Luas

aktif terhadap bakteri gram positif dan negatif

tetrasiklin, amfenikol, aminoglikosida, makrolida, dll

## Spektrum Sempit

efektif hanya pada bakteri gram positif atau bakteri gram negatif saja.

**Bakteri gram positif**

Basitrasin
eritromisin
benzilpenisilin, dll

**Bakteri gram negatif**

kolistin,
polimiksin B sulfat,
sulfomisin.

**Mycobacteriaceae**

streptomisin,
kanamisin,
sikloserin,
rifampisin, dll

**Jamur**

griseofulvin,
nistatin,
amfoterisin B dan kandisidin.

**neoplasma (antikanker)**

aktinomisin,
bleomisin,
aunorubisin, dll

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

# Anti Microbial Drugs
## Classification According to Various Parameters
**Classification Reference- KD Tripathi (Pharmacology)**

### Types of Organism Against which primarily Active

**Antibacterial**
Penicillins, Aminoglycosides
Erythromycin etc

**Antifungal**
Griseofulvin, Amphotericin B,
Ketoconazole etc

**Antiviral**
Acyclovir, Amantadine,
Zidovudine etc

**Antiprotozoal**
Chloroquine, Pyrimethamine,
Metronidazole, Diloxanide etc

**Anthalmentic**
Mebendazole, Pyrantel,
Niclosamide, Diethyl

### Spectrum of Activity

**Narrow Spectrum**
- Penicillin G
- Streptomycin
- Erythromycin

**Broad Spectrum**
- Tetracycline
- Chloramphenicol

### Type of Activity

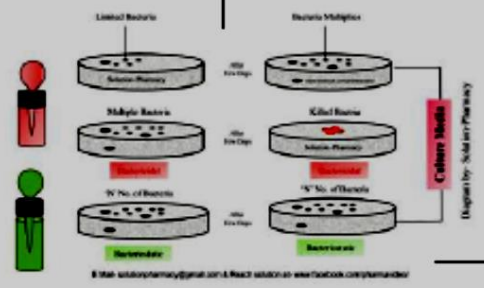
**Bacteriostatic**
- Sulfonamide
- Tetracycline
- Chloramphenicol
- Erythromycin
- Ethambutol
- Linezolid

**Bacteriosidal**
- Penicillin
- Aminoglycosides
- Polypeptides
- Rifampin
- Isoniazide
- Pyrazinamide
- Cephalosporin
- Vancomycin
- Nalidixic Acid
- Ciprofloxacin
- Metronidazole
- Cotrimoxazole

Diagram is made by Solution-Pharmacy

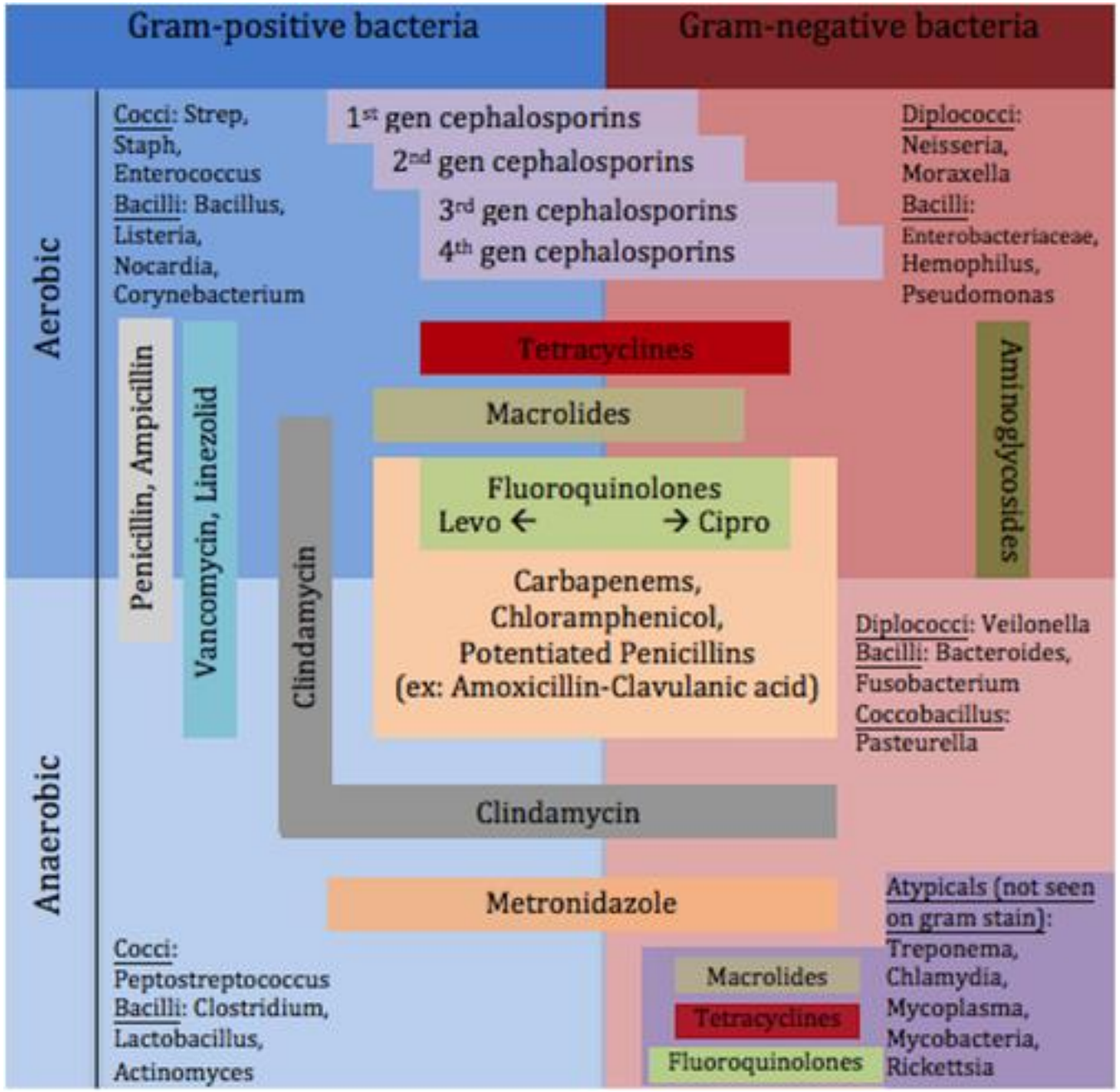
**Antibiotic according to their sources**

| Sources | Example of Antibiotic |
|---|---|
| Fungi | Penicillin, Griseofulvin, Cephalosporin |
| Bacteria | Polimyxin B, Tyrothricin, Colistin, Azatreonam, Bacitracin |
| Actinomycetes | Aminoglycosides, Macrolides, Tetracyclines, Polyenes, Chloramphenicol |




Site of Action for Protein Synthesis Inhibitors

Site of Action for Cell Wall Inhibitors




Antimicrobial spectra. Common antimicrobial susceptibilities illustrated over a 4 quadrant chart of bacterial pathogens based on their classification of Gram-positive versus Gram-negative and aerobic versus anaerobic. Pathogens that do not fit into this classification scheme (ie, atypicals) are documented in the lower right hand quadrant of the chart. For the antimicrobials in the center of the chart that provide 4-quadrant coverage it is important to be aware that there are organisms that fall into these classifications but might not have susceptibility to one of these antimicrobials (ie, Pseudomonas infections are commonly resistant to amoxicillin-clavulanic acid). Note that this chart does not account for antimicrobial resistance

Stewart, Samuel & Allen, Sarah. (2019). Antibiotic use in critical illness. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 29. https://doi.org/10.1111/vec.12842

# 2. Penggolongan Antibiotik Berdasarkan Mekanisme Kerja

# Mekanisme Kerja

**Menghambat sintesa dinding sel bakteri**

penisilin, sefalosporin, karbapenem, vankomisin, basitrasin, fosfomisin dan isoniazid

**Menghambat pembentukan DNA/RNA**

kuinolon dan rifampin

**Mempengaruhi permeabilitas membran**

mempengaruhi permeabilitas membran dan menyebabkan kebocoran sel, contohnya polimiksin dan daptomisin.

**Menghambat sintesa asam folat di dalam sitoplasma**

sulfonamida dan trimetoprim

**Menghambat pembentukan protein pada ribosom**

eritromisin, klindamisin, sinercyd, pleuromutilin

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

# Berdasarkan Mekanisme Kerja Antibiotik

Patrick, G. L. (2013). *An Introduction to Medicinal Chemistry (5th edition)*. (5th ed.) Oxford University Press.

- *Inhibition of cell metabolism*: antibacterial agents which inhibit cell metabolism are called **antimetabolites**. These compounds inhibit the metabolism of a microorganism, but not the metabolism of the host. They can do this by inhibiting an enzyme-catalysed reaction which is present in the bacterial cell, but not in animal cells. The best-known examples of antibacterial agents acting in this way are the sulphonamides. It is also possible for antibacterial agents to show selectivity against enzymes which are present in both the bacterial and mammalian cell, as long as there are significant differences in structure between the two.

- *Inhibition of bacterial cell wall synthesis* leads to bacterial cell lysis and death. Agents operating in this way include penicillins, cephalosporins, and glycopeptides such as vancomycin. As animal cells do not have a cell wall, they are unaffected by such agents.
- *Interactions with the plasma membrane*: some antibacterial agents interact with the plasma membrane of bacterial cells to affect membrane permeability. This has fatal results for the cell. Polymyxins and tyrothricin operate in this way.
- *Disruption of protein synthesis* means that essential proteins and enzymes required for the cell's survival can no longer be made. Agents which disrupt protein synthesis include the rifamycins, aminoglycosides, tetracyclines, and chloramphenicol.
- *Inhibition of nucleic acid transcription and replication* prevents cell division and/or the synthesis of essential proteins. Agents acting in this way include nalidixic acid and proflavine.

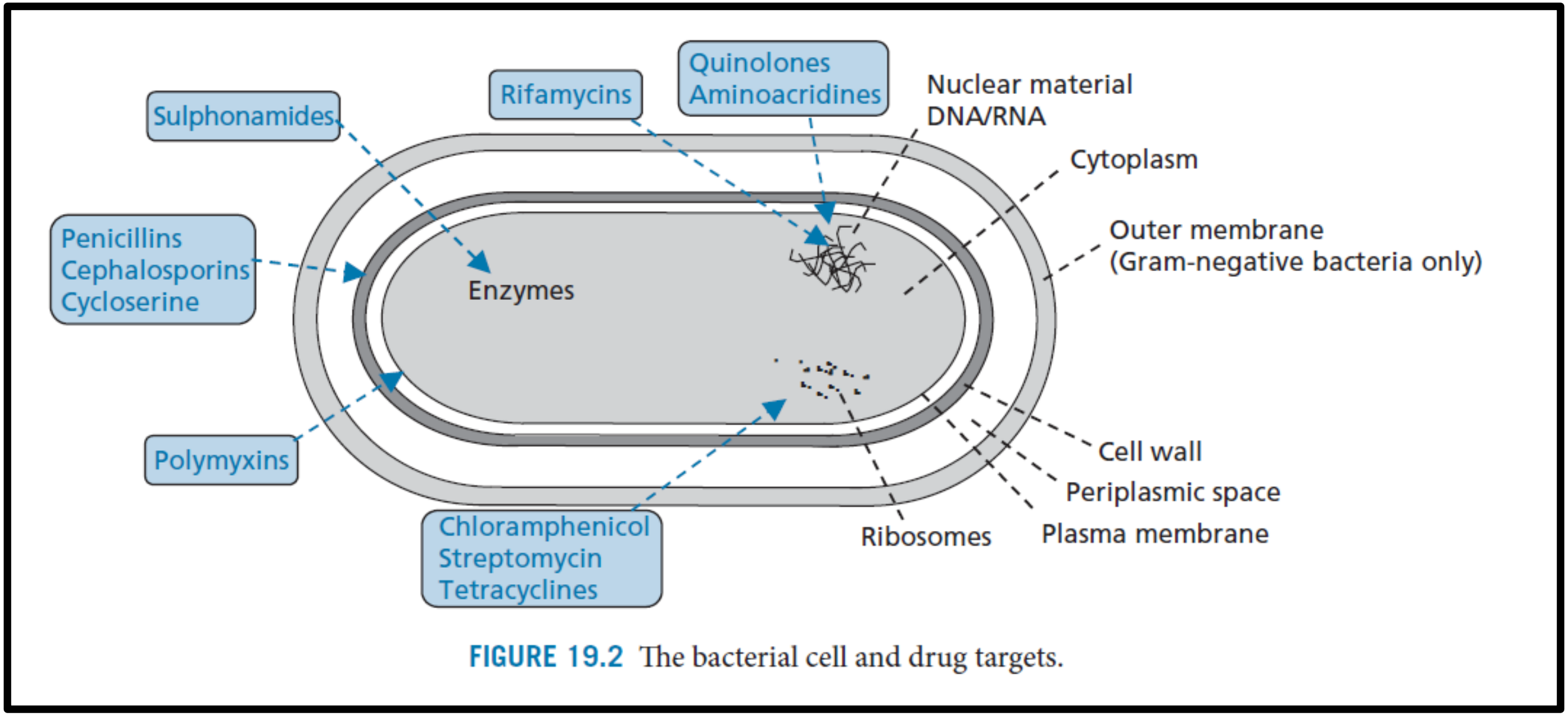
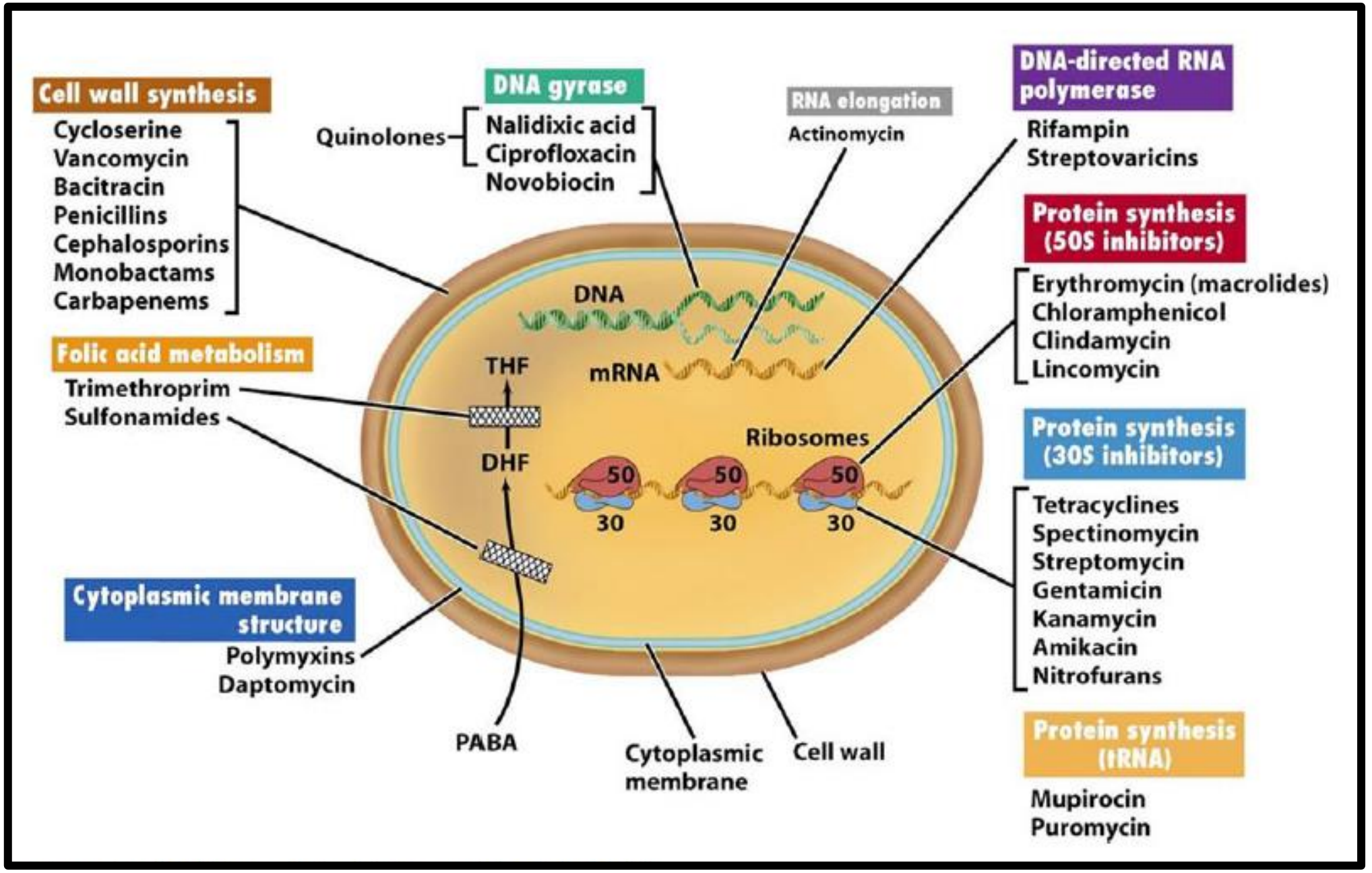
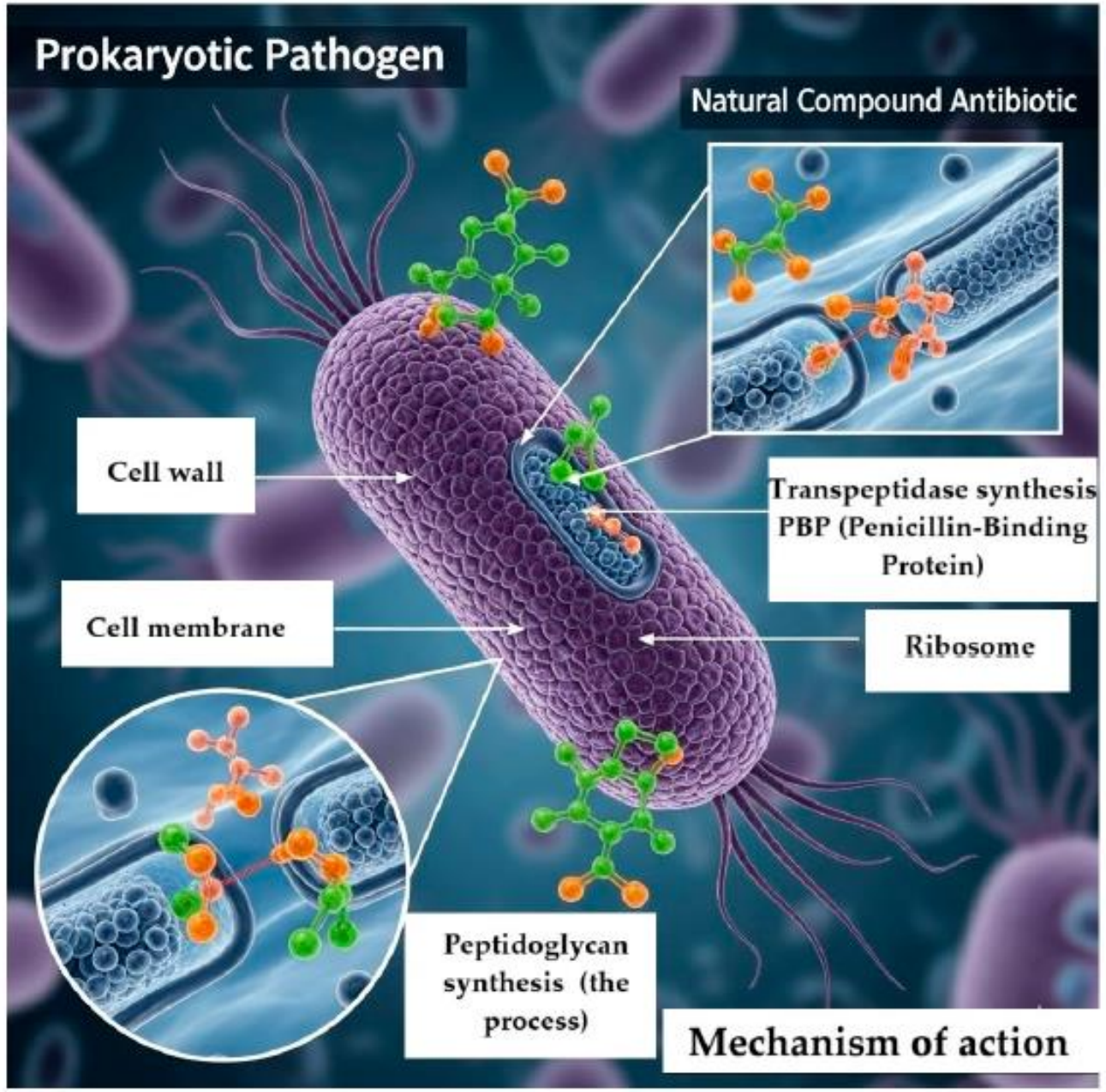



**FIGURE 19.2** The bacterial cell and drug targets.

Patrick, G. L. (2013). *An Introduction to Medicinal Chemistry (5th edition)*. (5th ed.) Oxford University Press.




Etebu, Ebimieowei & Arikekpar, Ibemologi. (2016). Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. International Journal of Applied Microbiology and Biotechnology Research. 4. 90-101.




*Prokaryotic (bacterial) cell targets for natural antibiotics:*

*-Cell wall synthesis*
*Target:* Peptidoglycan cross-linking by Penicillin-Binding Proteins (PBPs).
*Example:* Penicillin (inhibits transpeptidase activity of PBP s).

*-Protein synthesis (70S Ribosome)*
*Target:* 30S ribosomal subunit.
*Examples:* Aminoglycosides (e.g., Streptomycin can cause misreading; Tetracycline (blocks tRNA binding)
*Target:* 50S ribosomal subunit.
*Examples:* Macrolides (e.g., Erythromycin blocks tunnel exit)

*-Cell membrane integrity*
*Target:* Phospholipid bilayer (especially in Gram-negative bacteria).
*Example:* Polymyxins (e.g. Colistin-act as detergents).

**Figure 4.** Mechanisms of action of natural antibiotics targeting prokaryotic pathogens.

Matei, A.T.; Visan, A.I. Mechanism, Efficacy, and Safety of Natural Antibiotics. Antibiotics 2025, 14, 981. https://doi.org/10.3390/Antibiotics14100981

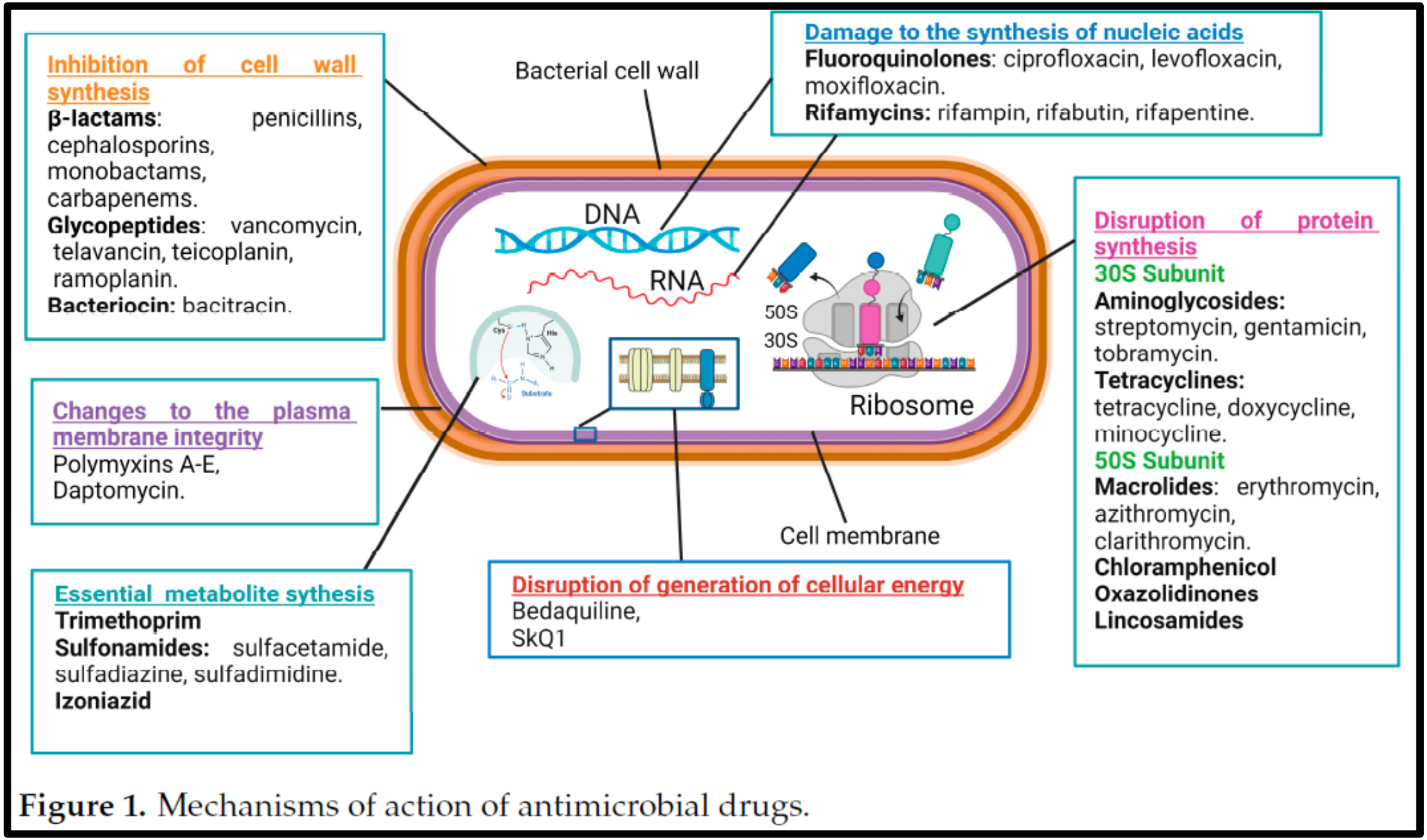



**Figure 1.** Mechanisms of action of antimicrobial drugs.

https://doi.org/10.3390/antibiotics13030271

# 3. Penggolongan Antibiotik Berdasarkan Struktur Kimia

# Struktur Kimia

- β-laktam
- Amfenikol
- Polipeptida
- Tetrasiklin
- Linkosamida
- Aminoglikosida
- Makrolida
- Lain-lain:
  - Polien
  - Ansamisin
  - Antrasiklin
  - fosfomisin

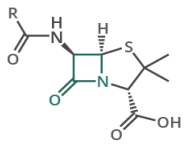
# An overview of classes of antibiotics

COMPOUND INTEREST

**Key:** Commonly act as **bacteriostatic agents**, restricting growth and reproduction. Commonly act as **bactericidal agents**, causing bacterial cell death.

## B-lactams

Most widely used antibiotics in the NHS



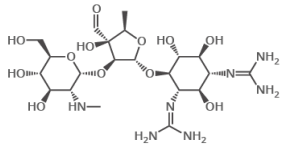
*All contain a beta-lactam ring*

**Examples:** Penicillins (shown) such as amoxicillin and flucloxacillin; Cephalosporins such as cefalexin.

**Mode of action:** Inhibit bacteria cell wall biosynthesis.

## Aminoglycosides

Family of over 20 antibiotics



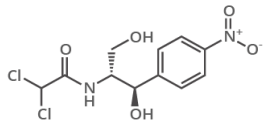
*All contain aminosugar substructures*

**Examples:** Streptomycin (shown), neomycin, kanamycin, paromomycin.

**Mode of action:** Inhibit bacteria protein synthesis, causing cell death.

## Chloramphenicol

Commonly used in low-income countries



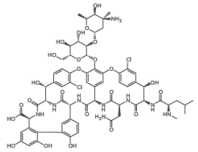
*Distinct individual compound*

Not a first line drug in developed nations (except for conjunctivitis) due to resistance and safety concerns.

**Mode of action:** Inhibits synthesis of bacteria proteins, preventing growth.

## Glycopeptides

Common drugs of last resort



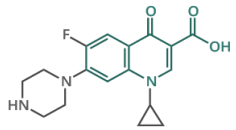
*A carbohydrate linked to a peptide*

**Examples:** Vancomycin (shown), teicoplanin.

**Mode of action:** Inhibit bacteria cell wall biosynthesis.

## Quinolones

Resistance evolves rapidly



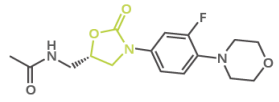
*Contain fused aromatic rings with an attached carboxylic acid group*

**Examples:** Ciprofloxacin (shown), levofloxacin, trovafloxacin.

**Mode of action:** Interfere with bacteria DNA replication and transcription.

## Oxazolidinones

Resistance evolves rapidly



*All contain 2-oxazolidone somewhere in their structure*

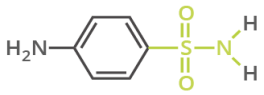
**Examples:** Linezolid (shown), posizolid, tedizolid, cycloserine.

**Mode of action:** Inhibit synthesis of bacteria proteins, preventing growth.

**Discovery** 1930 1940 1950 1960 1970 1980

## Sulfonamides

First commercial antibiotics



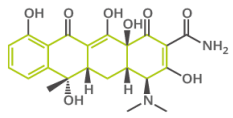
*All contain the sulfonamide group*

**Examples:** Prontosil, sulfanilamide (shown), sulfadiazine, sulfisoxazole.

**Mode of action:** Prevent bacterial growth and multiplication.

## Tetracyclines

Less popular due to development of resistance



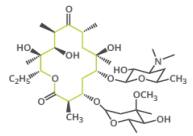
*Contain four adjacent cyclic hydrocarbonrings*

**Examples:** Tetracycline (shown), doxycycline, limecycline, oxytetracycline.

**Mode of action:** Inhibit synthesis of bacteria proteins, preventing growth.

## Macrolides

Second most prescribed antibiotics in the NHS



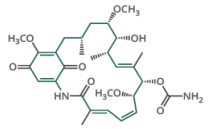
*All contain a 14-, 15-, or 16-membered macrolide ring*

**Examples:** Erythromycin (shown), clarithromycin, azithromycin.

**Mode of action:** Inhibit bacteria protein synthesis, causing cell death.

## Ansamycins

Also show antiviral activity



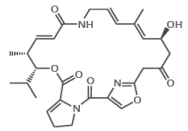
*Contain aromatic ring with hydrocarbon bridge*

**Examples:** Geldanamycin (shown), rifamycin, naphthomycin.

**Mode of action:** Inhibit bacterial RNA synthesis, leading to cell death.

## Streptogramins

Two groups of antibiotics that act synergistically



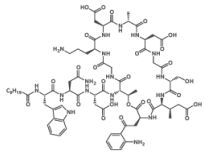
*Combination of two structurally differing compounds, from groups denoted A & B*

**Examples:** Pristinamycin IIA (shown), Pristinamycin IA.

**Mode of action:** Inhibit bacteria protein synthesis, causing cell death.

## Lipopeptides

Instances of resistance are rare



*All contain a lipid bonded to a peptide*

**Examples:** Daptomycin (shown), surfactin.

**Mode of action:** Disrupt cell membrane functions, causing cell death.



© Andy Brunning/Compound Interest 2024 | Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives licence.

https://www.compoundchem.com/category/medicinal-chemistry/

# Different classes of antibiotics

## B-Lactams

Inhibit bacteria cell wall biosynthesis

**Examples**
Amoxicillin
Flucloxacillin
Cefalexin

## Aminoglycosides

Inhibit the synthesis of proteins by bacteria

**Examples**
Streptomycin
Neomycin
Kanamycin
Paromomycin

## Glycopeptides

Inhibit bacteria cell wall biosynthesis

**Examples**
Vancomycin
Teicoplanin

## Ansamycins

Inhibit the synthesis of RNA by bacteria

**Examples**
Geldanamycin
Rifamycin
Naphthomycin

## Quinolones

Interfere with bacteria DNA replication and transcription

**Examples**
Ciprofloxacin
Levofloxacin
Trovafloxacin

## Streptogramins

Inhibit the synthesis of proteins by bacteria

**Examples**
Pristinamycin IIA
Pristinamycin IA

## Lipopeptides

Disrupt multiple cell membrane functions

**Examples**
Daptomycin
Surfactin

## Sulfonamides

Prevent bacteria growth and multiplication

**Examples**
Prontosil
Sulfanilamide
Sulfadiazine
Sulfisoxazole

## Chloramphenicol

Inhibits synthesis of proteins

No longer a first line drug in any developed country

## Tetracyclines

Inhibits synthesis of proteins by bacteria

**Examples**
Tetracycline
Doxycycline
Lymecycline
Oxytetracycline

## Macrolides

Inhibits protein synthesis by bacteria

**Examples**
Erythromycin
Clarithromycin
Azithromycin

## Oxazolidinones

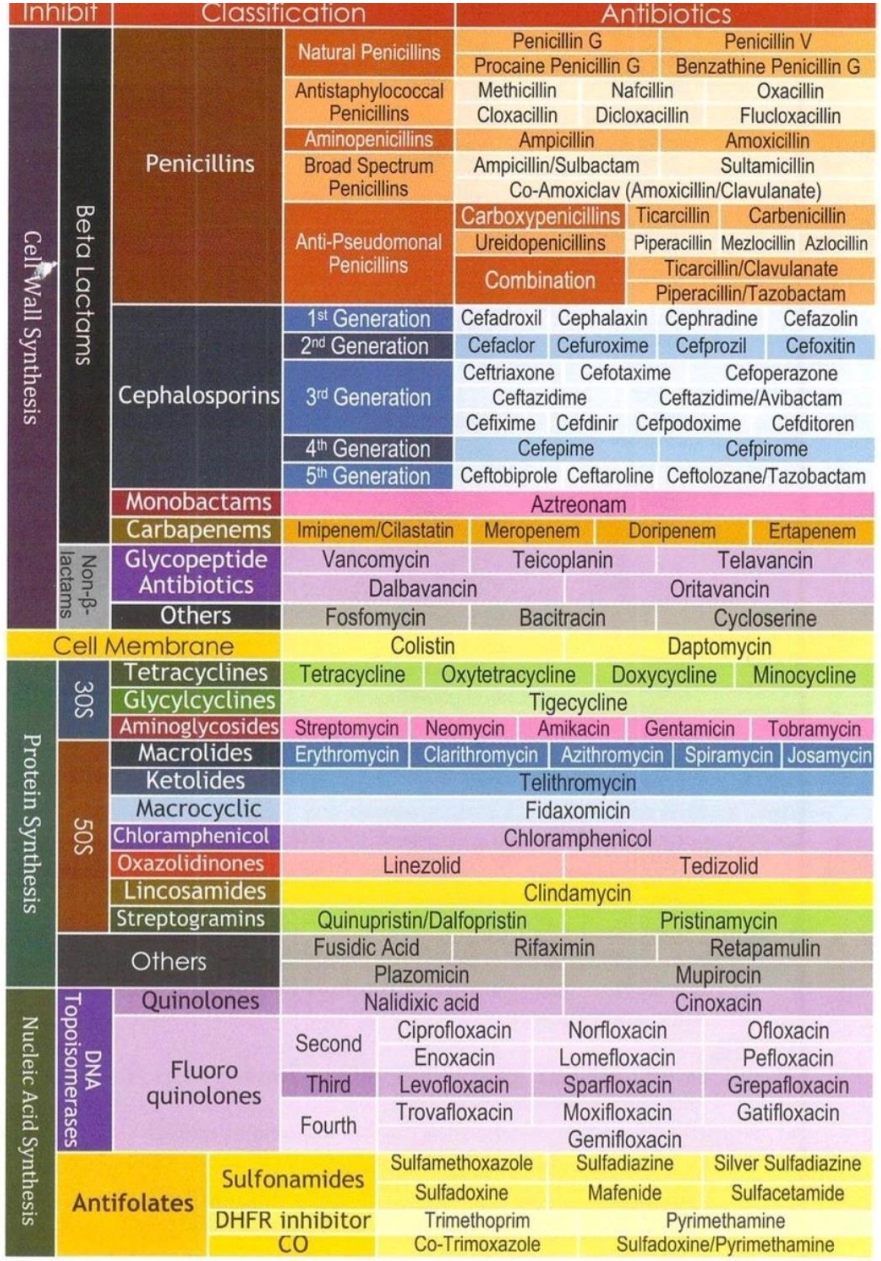
Inhibits synthesis of proteins by bacteria

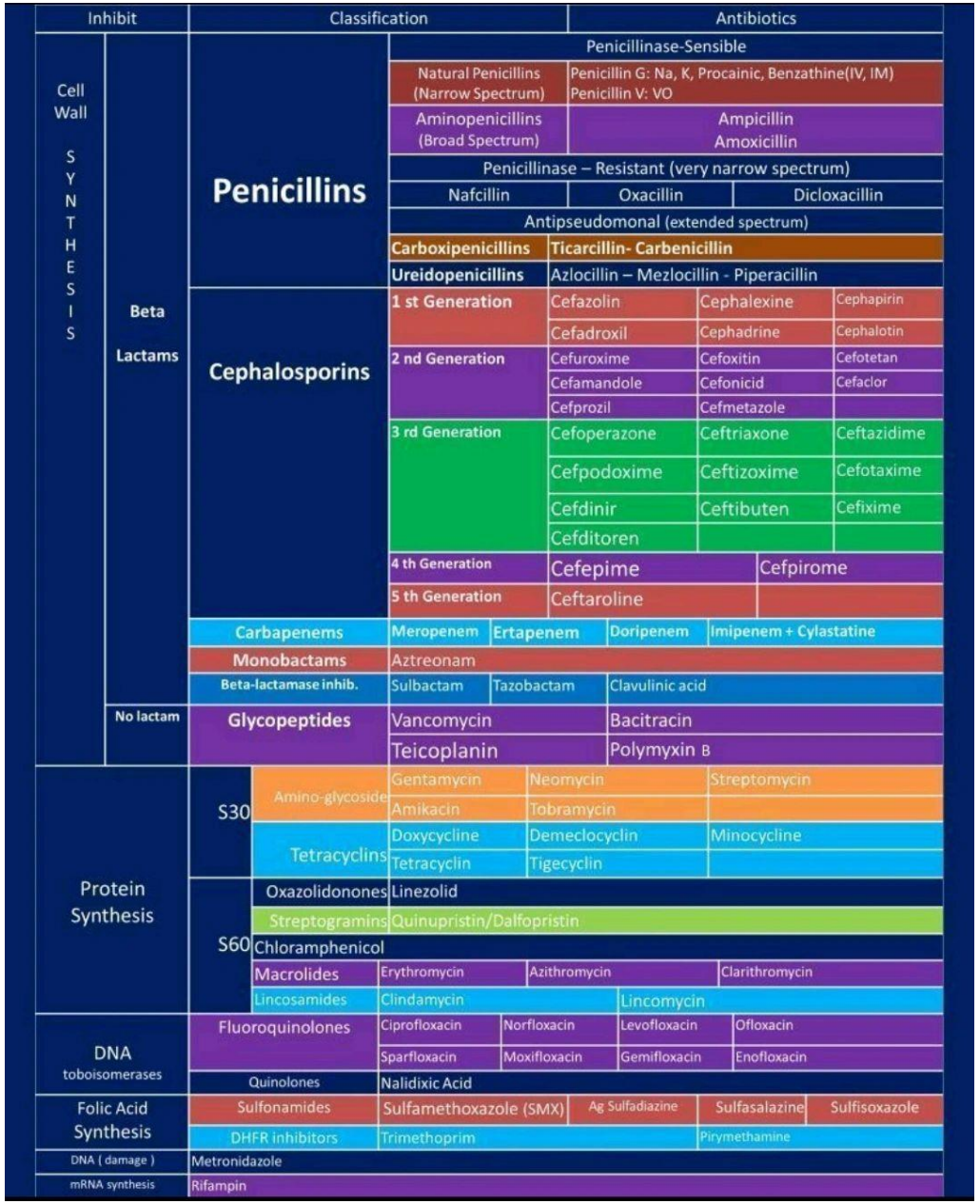
**Examples**
Linezolid
Posizolid
Tedizolid
Cycloserine

Commonly act as bactericidal agents, causing bacterial cell death

Commonly act as bacteriostatic agents, restrict growth & multiplication

https://www.reactgroup.org/wp-content/uploads/2022/11/Antibiotic-Classes-Slides3.png




https://www.linkedin.com/posts/naman-arora-a45302200_the-complete-antibiotics-chart-antibiotic-activity-7131264875867095040-dvPG/#

# 4. HKSA – QSAR OBAT GOL. ANTIBIOTIK

## 4.1. ANTIBIOTIK GOL. SULFONAMIDE

## AKSI SEBAGAI ANTI METABOLIT PADA BAKTERI

## INHIBISI CELL (FOLIC ACID) METABOLISM

# HISTORY OF SULFANILAMIDE

The best example of antibacterial agents acting as anti-metabolites are the sulphonamides (sometimes called the sulpha drugs). The sulphonamide story began in 1935 when it was discovered that a red dye called **prontosil** (Fig. 19.3) had antibacterial properties *in vivo* (i.e. when given to laboratory animals). Strangely enough, no antibacterial effect was observed *in vitro*. In other words, prontosil could not kill bacteria grown in the test tube. This remained a mystery until it was discovered that prontosil was metabolized by bacteria present in the small intestine of the test animal to give a product called **sulphanilamide** (Fig. 19.3). It was this compound which was the true antibacterial agent. Thus, prontosil was an early example of a **prodrug** (section 14.6). Sulphanilamide

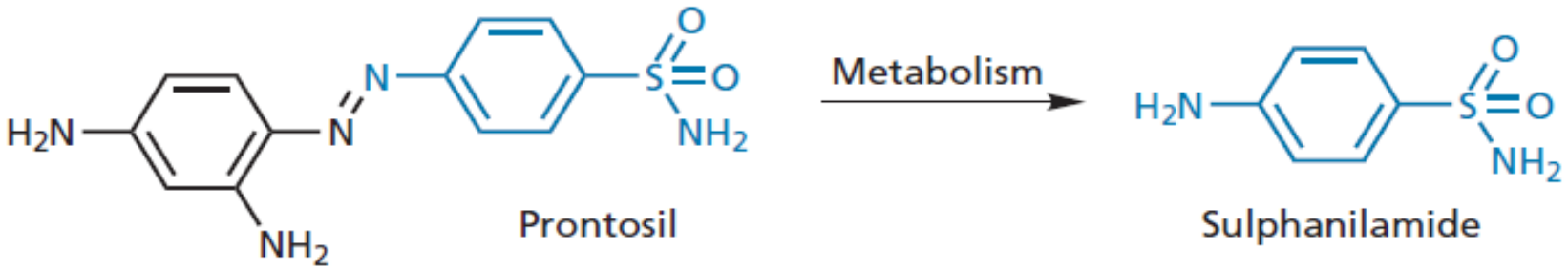



**FIGURE 19.3** Metabolism of prontosil.

## 19.4.1.2 Structure–activity relationships

The synthesis of a large number of sulphonamide analogues (Fig. 19.4) led to the following conclusions:

- the *para*-amino group is essential for activity and must be unsubstituted (i.e. $R^1 = H$). The only exception is when $R^1$ = acyl (i.e. amides). The amides themselves are inactive but can be metabolized in the body to regenerate the active compound (Fig. 19.5). Thus, amides can be used as sulphonamide prodrugs;
- the aromatic ring and the sulphonamide functional group are both required;
- both the sulphonamide and amino group must be directly attached to the aromatic ring;
- the aromatic ring must be *para*-substituted only. Extra substitution eliminates activity for steric reasons;
- the sulphonamide nitrogen must be primary or secondary;
- $R^2$ is the only possible site that can be varied in sulphonamides.

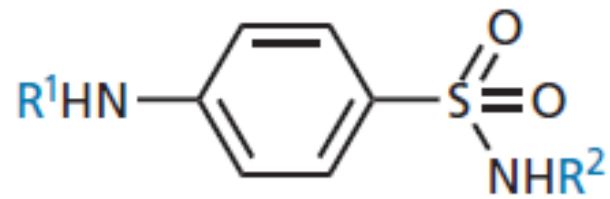
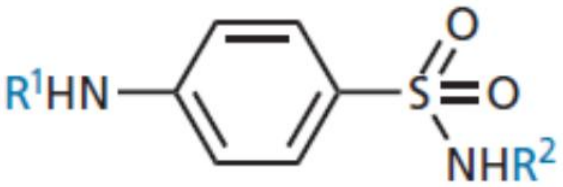



**FIGURE 19.4** Sulphonamide analogues used in structure–activity relationship studies.

| No./ Fitur Struktur | Peran & Pengaruh terhadap Aktivitas |
|---|---|
| **1. Gugus para-amino (–$NH_2$)** | Sangat **penting untuk aktivitas antibakteri**. Harus **tidak tersubstitusi ($R^1$ = H)** agar dapat meniru struktur **PABA (para-aminobenzoic acid)** — substrat alami enzim dihydropteroate synthetase. ➤ Jika diubah atau dihapus, aktivitas hilang. |
| **2. Pengecualian: substitusi acyl (–CO–R)** | Jika $R^1$ = acyl → terbentuk **amide (prodrug)** yang **tidak aktif** secara langsung, tetapi **dapat dihidrolisis dalam tubuh** menghasilkan kembali bentuk aktif dengan gugus amino bebas. Contoh: **Sulfacetamide** atau **Sulfadiazine** bisa berbentuk prodrug. |
| **3. Cincin aromatik dan gugus sulfonamide (–$SO_2NH$–)** | Keduanya **harus ada** dan **terikat langsung**. ➤ Kehadiran cincin aromatik diperlukan agar molekul bisa **berinteraksi dengan situs aktif enzim** secara tepat. |
| **4. Substitusi para pada cincin** | Posisi para adalah **satu-satunya posisi aktif** untuk substituen utama. Substitusi lain (ortho, meta) **menimbulkan hambatan sterik** → kehilangan aktivitas. |
| **5. Nitrogen pada gugus sulfonamide (–$SO_2NH$–)** | Harus **primer atau sekunder** (tidak tersubstitusi besar) agar tetap bisa membentuk ikatan H dengan enzim target. |
| **6. $R^2$** | Satu-satunya posisi yang bisa dimodifikasi secara bebas untuk: ➤ Menyesuaikan **farmakokinetika** (misal kelarutan, absorpsi, durasi kerja). ➤ Tidak banyak memengaruhi **aktivitas antibakteri langsung**. |



## BOX 19.1 Sulphonamide analogues with reduced toxicity

The primary amino group of sulphonamides is acetylated in the body and the resulting amides have reduced solubility which can lead to toxic effects. For example, the metabolite formed from **sulphathiazole** (an early sulphonamide) is poorly soluble and can prove fatal if it blocks the kidney tubules (Fig. 1). It is interesting to note that certain populations are more susceptible to this than others. For example, the Japanese and Chinese metabolize sulphathiazole more quickly than the average American and are more susceptible to its toxic effects.

It was discovered that the solubility problem could be overcome by replacing the thiazole ring in sulphathiazole with a pyrimidine ring to give **sulphadiazine** (Fig. 2). The reason for the improved solubility lies in the acidity of the sulphonamide NH proton. In sulphathiazole, this proton is not very acidic (high p$K_a$). Therefore, sulphathiazole and its metabolite are mostly un-ionized at blood pH. Replacing the thiazole ring with a more electron-withdrawing pyrimidine ring increases the acidity of the NH proton by stabilizing the resulting anion. Therefore, sulphadiazine and its metabolite are significantly ionized at blood pH. As a consequence, they are more soluble and less toxic. Sulphadiazine was also found to be more active than sulphathiazole and soon replaced it in therapy. Silver sulphadiazine cream is still used topically to prevent infection of burns, although it is really the silver ions which provide the antibacterial effect.




**FIGURE 1** Metabolism of sulphathiazole.

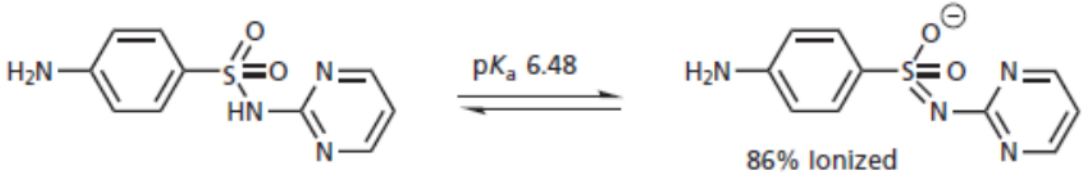
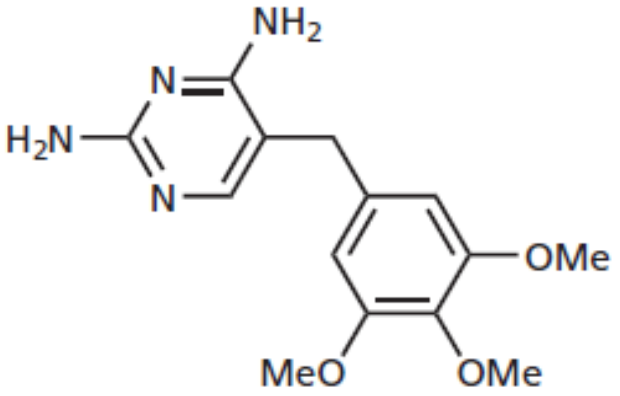



**FIGURE 2** Sulphadiazine.

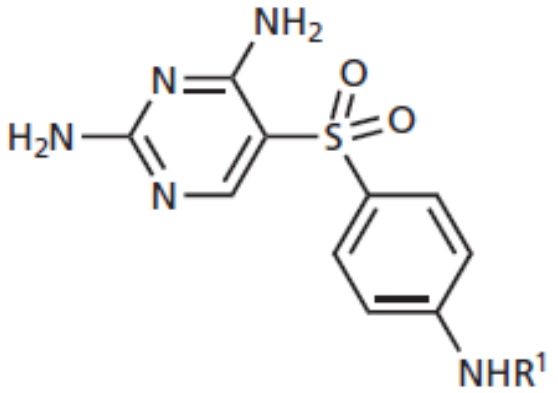
## 19.4.2.1 Trimethoprim

Trimethoprim is an orally active diaminopyrimidine structure, which has proved to be a highly selective antibacterial and antimalarial agent. It acts against **dihydrofolate reductase**—the enzyme which carries out the conversion of dihydrofolate to tetrahydrofolate—leading to the inhibition of DNA synthesis and cell growth.

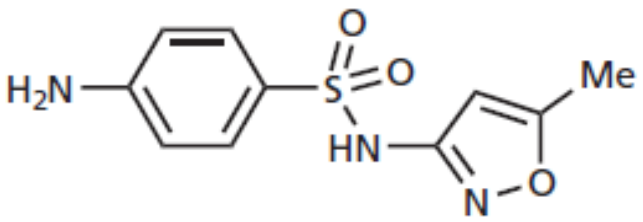
Dihydrofolate reductase is present in mammalian cells, as well as bacterial cells, but mutations over millions of years have resulted in a significant difference in structure between the two enzymes such that trimethoprim recognizes and inhibits the bacterial enzyme more strongly. In fact, trimethoprim is 100,000 times more active against the bacterial enzyme.



Trimethoprim (antimalarial)



Sulphones (anti-leprosy)



Sulphamethoxazole

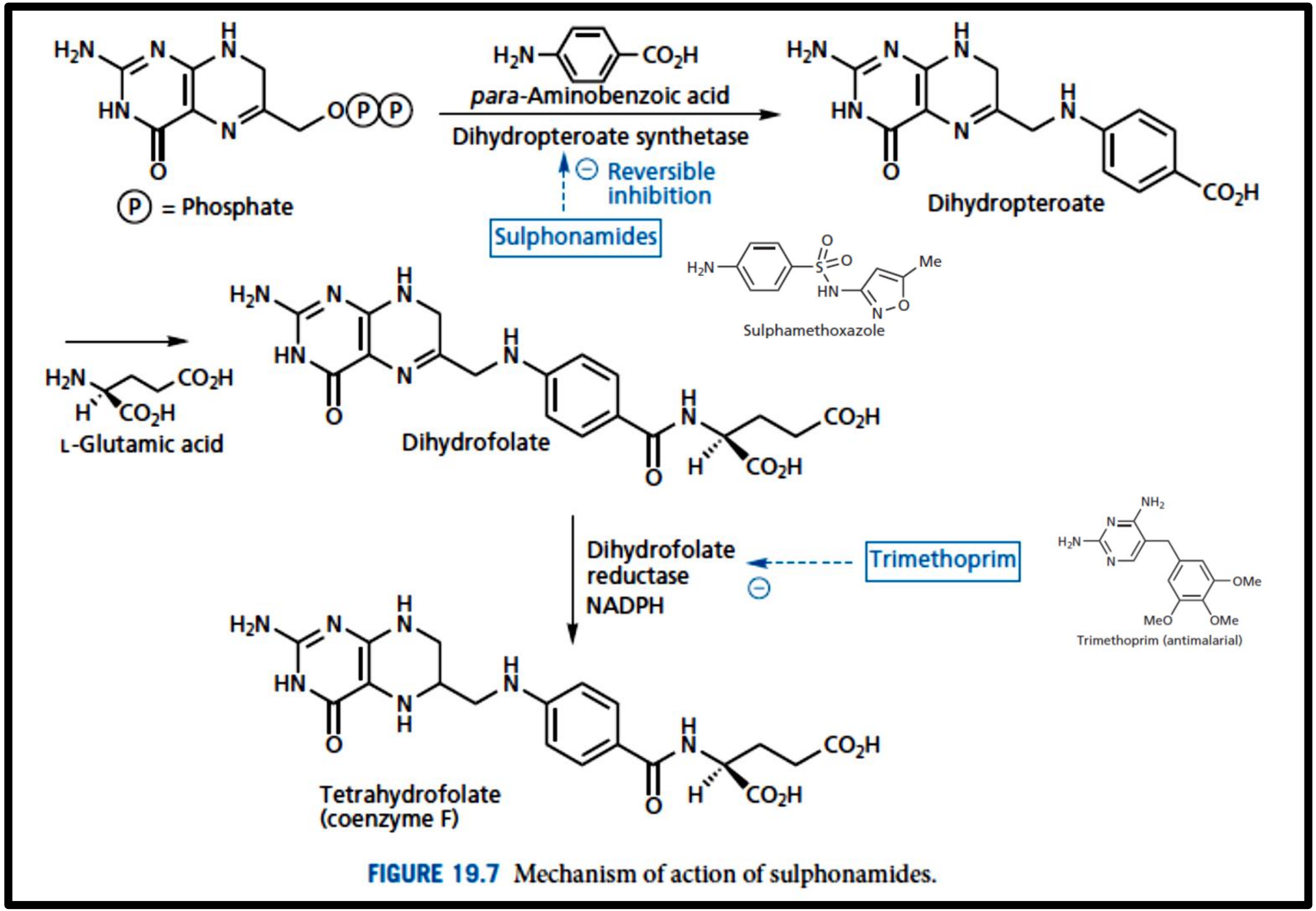



**FIGURE 19.7** Mechanism of action of sulphonamides.

# MEKANISME AKSI ANTI METABOLIT

**1. Jalur normal biosintesis folat pada bakteri**

Bakteri **mensintesis sendiri asam folat (tetrahidrofolat)**, sedangkan manusia **tidak**, sehingga jalur ini menjadi target selektif antibiotik. Langkah-langkah normalnya:

**A. Substrat utama:**

*1. p*-Aminobenzoic acid (**PABA**)

**2. Pteridine phosphate**

3. Enzim: **Dihydropteroate synthetase (DHPS)**
   ➞ membentuk **Dihydropteroate**

**B. Penambahan asam glutamat** → menghasilkan **Dihydrofolate (DHF)**

**C. Reduksi oleh enzim Dihydrofolate reductase (DHFR)** → menghasilkan **Tetrahydrofolate (THF)**
➤ THF adalah **koenzim penting** untuk sintesis DNA (purin, timidin).

# 2. Titik hambatan oleh antibiotik

| Tahap Jalur | Enzim yang Dihambat | Antibiotik yang Menghambat | Mekanisme Hambatan | Akibat pada Sel Bakteri |
|---|---|---|---|---|
| 1 Sintesis dihydropteroate | **Dihydropteroate synthetase (DHPS)** | **Sulfonamida** | Kompetitif → menyerupai struktur PABA sehingga bersaing pada sisi aktif enzim. | Dihydropteroate tidak terbentuk → folat tidak disintesis → DNA tidak terbentuk. |
| 2 Reduksi dihydrofolate → tetrahydrofolate | **Dihydrofolate reductase (DHFR)** | **Trimetoprim** | Kompetitif terhadap DHFR (menghambat reduksi NADPH-dependent). | Tidak terbentuk THF → gangguan sintesis purin & pirimidin → bakteri tidak dapat bereplikasi. |

# 3. Sinergisme Sulfonamida + Trimetoprim

- Kedua obat ini sering dikombinasikan (contoh: **Co-trimoxazole = Sulfamethoxazole + Trimethoprim**).
- Sinergisme ini disebut **sequential blockade**, karena kedua obat **menghambat dua langkah berurutan** dalam jalur yang sama.
- Hasilnya:
  - Efek antibakteri meningkat → bersifat **bakterisidal** (bila bersama-sama).
  - Spektrum kerja luas (Gram positif dan negatif).



# 📉 4. Konsekuensi Mekanistik

- **Sulfonamida**: analog struktural dari PABA
  → menggantikan PABA, sehingga **menghambat enzim DHPS secara reversibel**.
- **Trimetoprim**: analog dari bagian pteridin pada DHF
  → menghambat **DHFR secara selektif** (lebih poten terhadap enzim bakteri dibanding manusia).

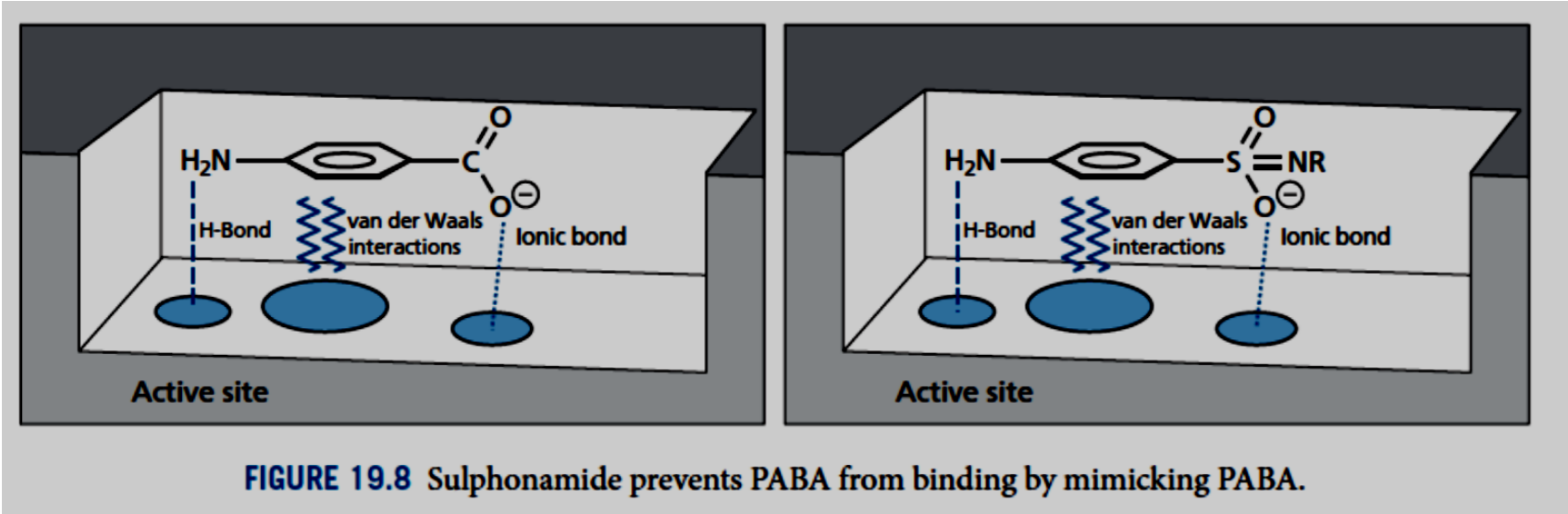
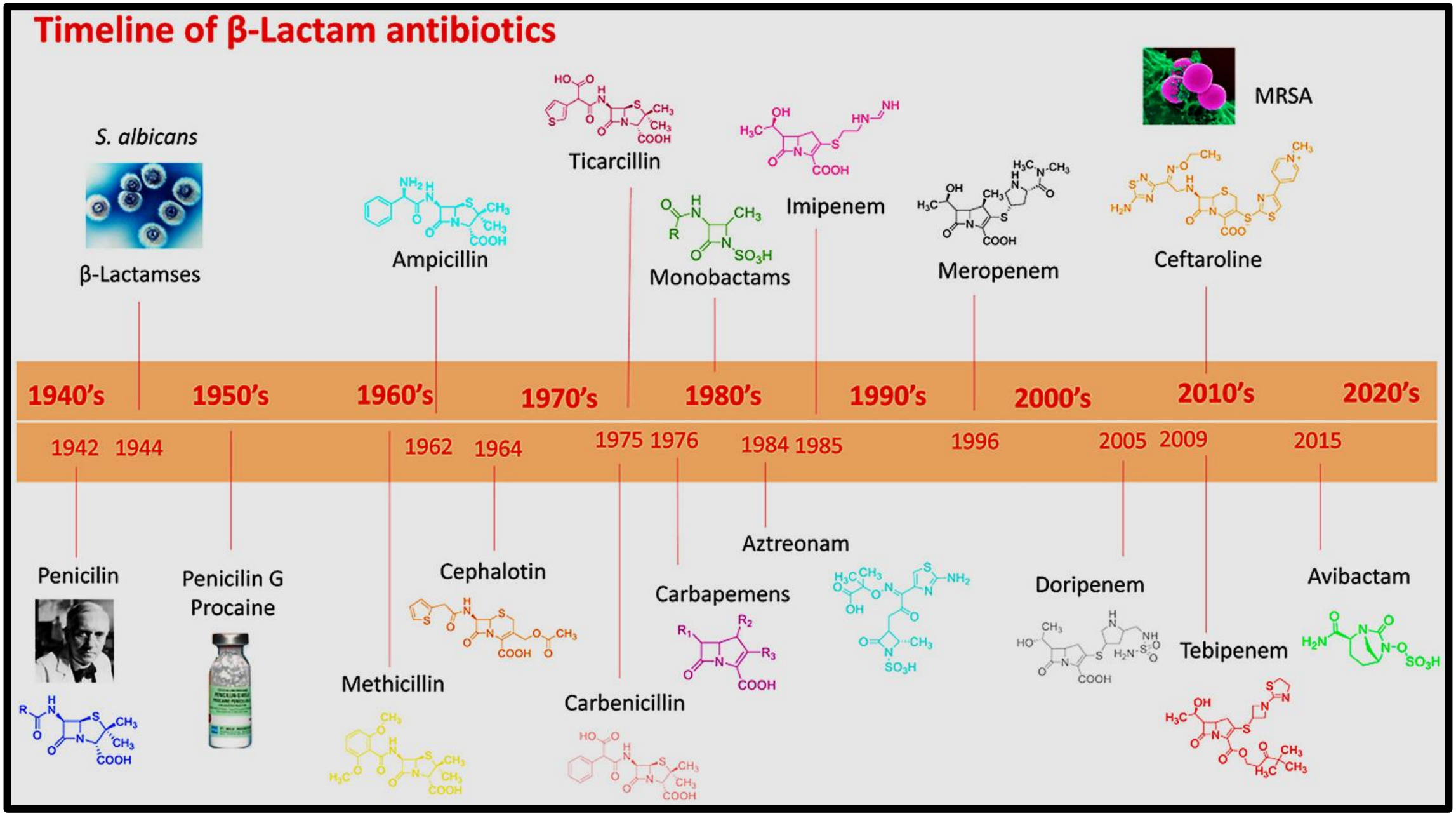


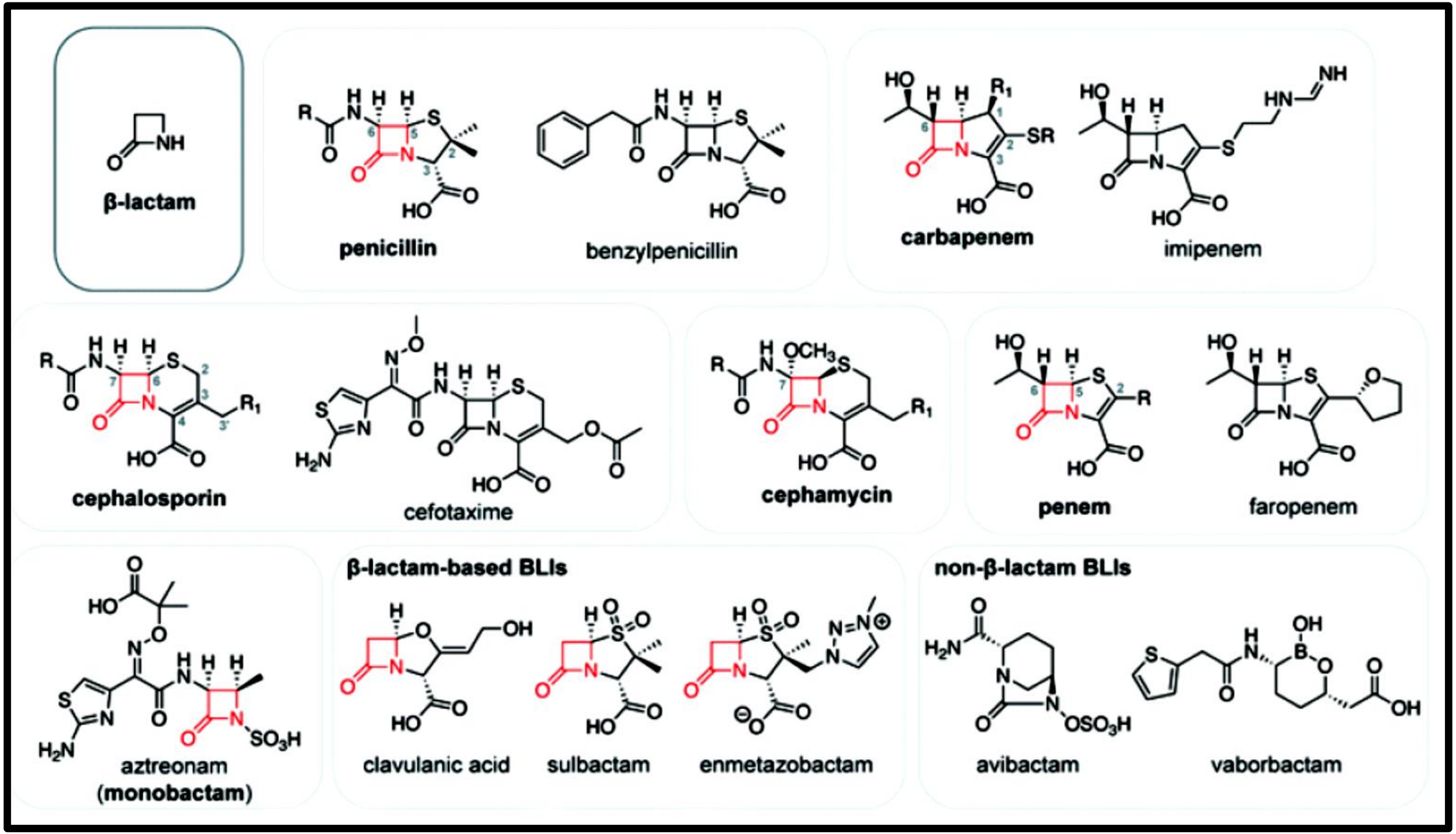

FIGURE 19.8 Sulphonamide prevents PABA from binding by mimicking PABA.

# 4. HKSA – QSAR OBAT GOL. ANTIBIOTIK

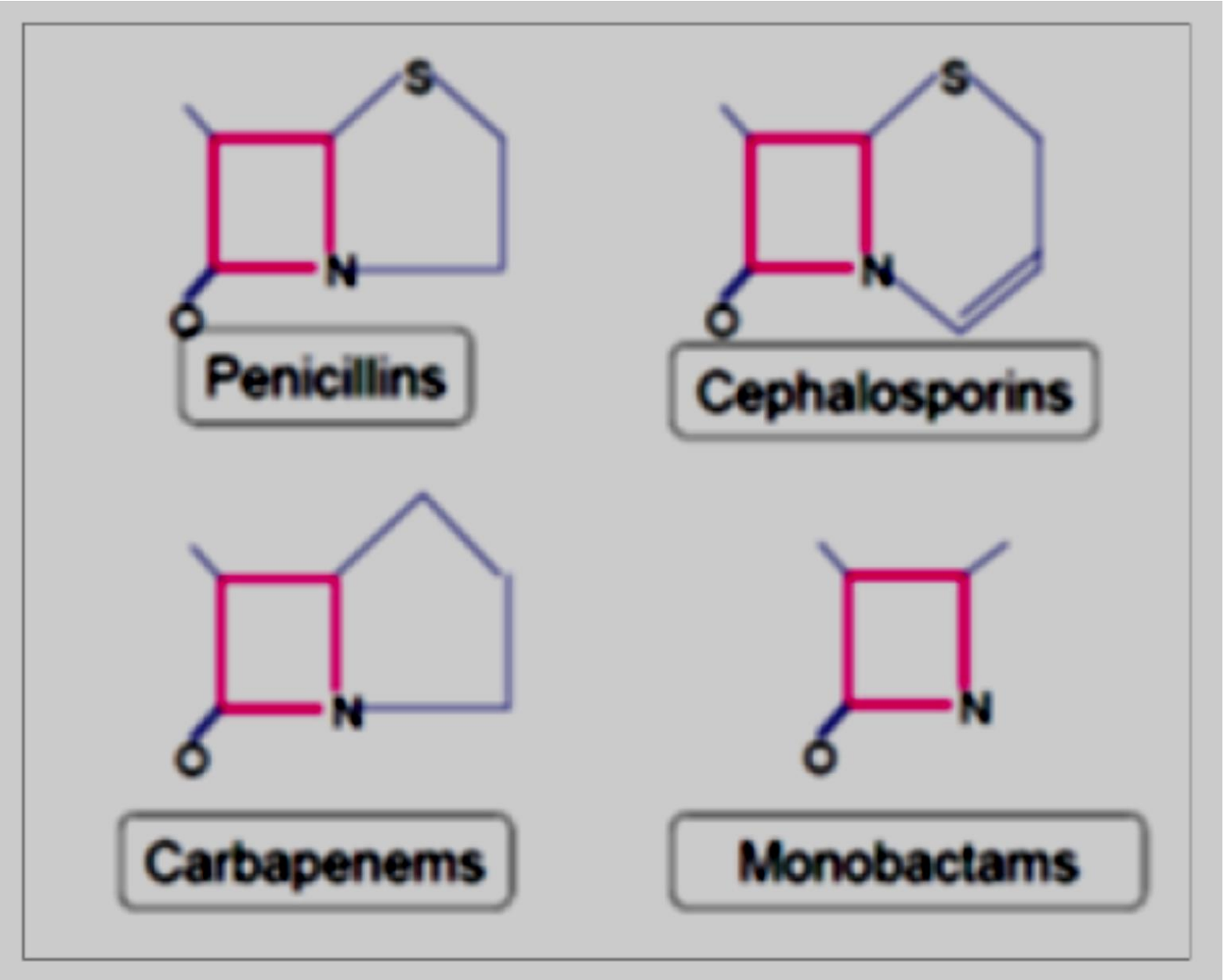
## 4.2. ANTIBIOTIK GOL. BETA LAKTAM




https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112829

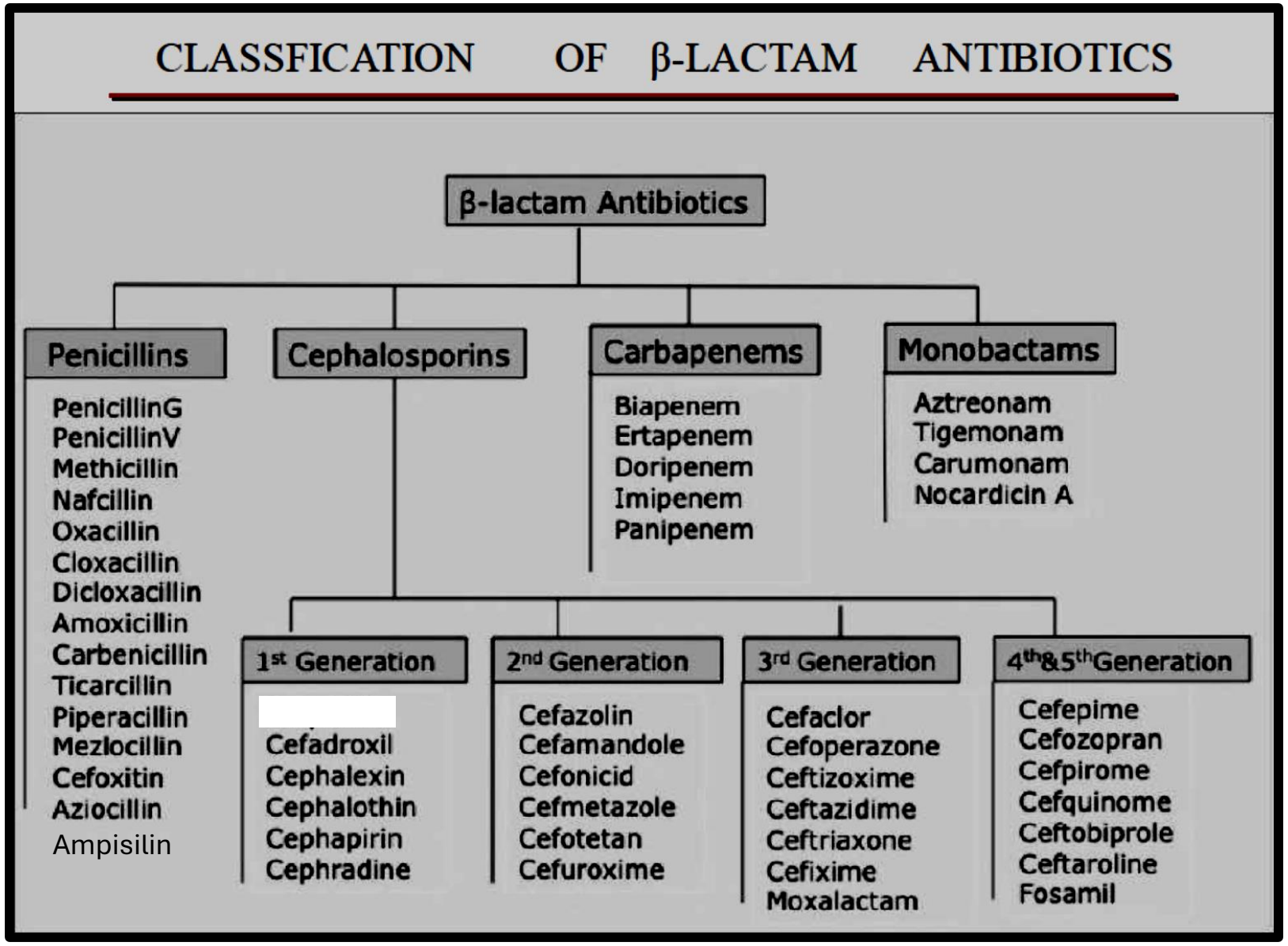



https://doi.org/10.1039/D1MD00200G




https://www.researchgate.net/publication/333747941

# CLASSFICATION OF β-LACTAM ANTIBIOTICS




| First generation cephalosporins | |
|---|---|
| *Parenteral* | *Oral* |
| Cephalothin* | Cephalexin |
| Cefazolin | Cephradine |
| | Cefadroxil |
| **Second generation cephalosporins** | |
| *Parenteral* | *Oral* |
| Cefuroxime | Cefaclor |
| Cefoxitin* | Cefuroxime axetil |
| **Third generation cephalosporins** | |
| *Parenteral* | *Oral* |
| Cefotaxime | Cefixime |
| Ceftizoxime | Cefpodoxime proxetil |
| Ceftriaxone | Cefdinir |
| Ceftazidime | Ceftibuten |
| Cefoperazone | Ceftamet pivoxil |
| **Fourth generation cephalosporins** | |
| *Parenteral* | |
| Cefepime | |
| Cefpirome | |

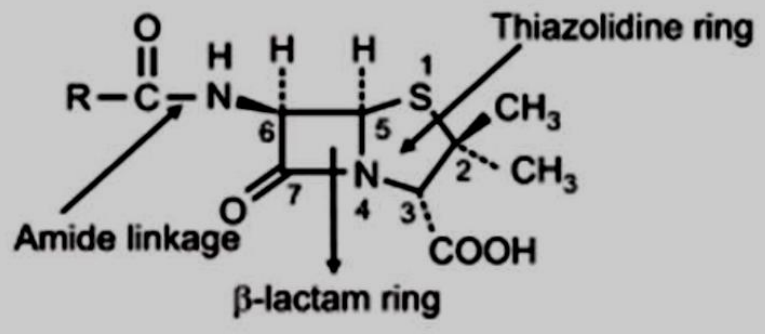
# 4.2.1. ANTIBIOTIK PENISILIN

**1. Penicillins**

- Penicillin is derived from the Penicillium mould.
- Penicillin is a group of antibiotics that are commonly used to treat different types of gram positive and gram negative bacterial infections.
- In their structure, beta-lactam ring is located due to this reason these drugs are also called as beta-lactam antibiotics.
- Biological Source- Penicillium notatum and Penicillium chrysogenum

**Structure**

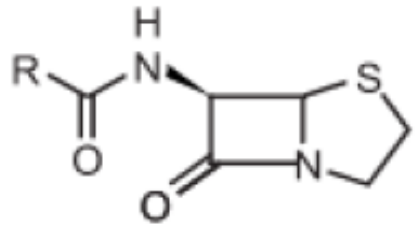
- It contains two rings fused with each other- Thiazolidine ring and β-Lactam ring



**Nomenclature**

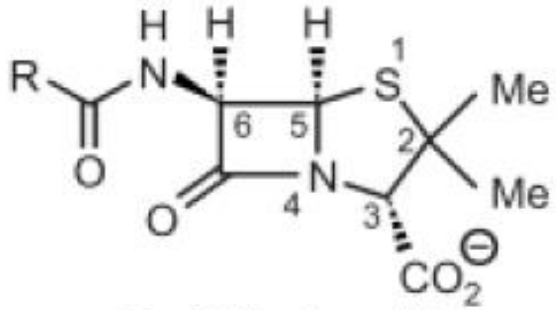
(a) There are two types of numbering for the fused bicycling system of penicillin: whether which atom is number one Sulfur or Nitrogen.

(b) Penam nucleus is used in naming which comprise bicyclic system with the amide carbonyl group. Penicillin is named as 6-acylamino-2,2-dimethylpenam-3-carboxylic acid.



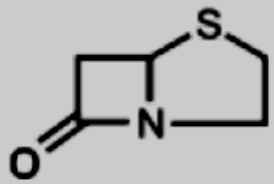

Penam

(c) Penicillanic acid nucleus: Which includes the 2,2-dimethyl and 3-carboxyl groups. Penicillin is named as 6-carbonylaminopenicillanic acid.

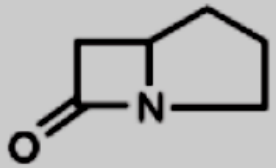



Penicillanic acid

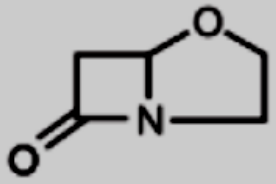
(d) Penicillin nucleus: Which includes 6-carbonyl aminopenicillanic acid. So Penicillin G is named benzylpenicillin if R is benzene ring.



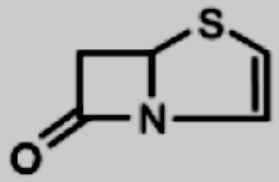

(1) Penam



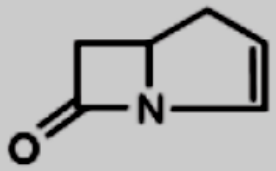

(2) Carbapenam



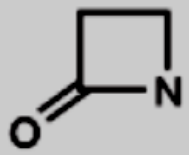

(3) Oxapenam



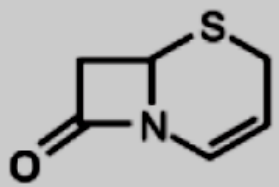

(4) Penem



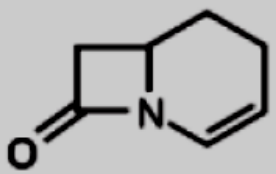

(5) Carbapenem



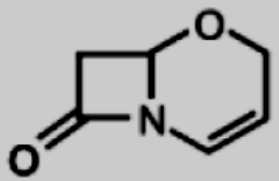

(6) Monobactam




(7) Cephem



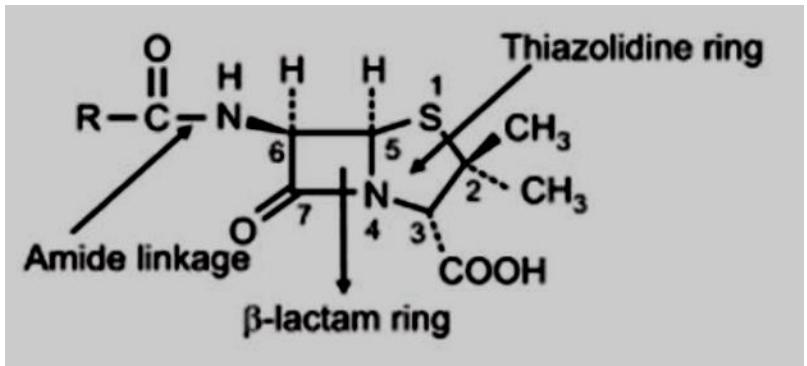

(8) Carbacephem




(9) Oxacephem

## Stereochemistry

a. The penicillin molecule contains three chiral carbon atoms at C-3, C-5 and C-6
b. All natural and synthetic penicillins have the same absolute configuration about these three centers
c. The 6 carbon atom bearing the acyl amino group has the L-configuration, whereas the carbon to which the carboxyl group was attached has the D-configuration.
d. The acyl amino group and carboxyl group are trans to each other, with the former and latter in the β orientation relative to penam ring.
e. The absolute stereochemistry of the penicillins is designated as 35: 5R: 6R.
f. The atoms composing the 6-aminopenicillanic acid are biosynthetically derived from two amino acids, L-cysteine and D-valine




## Mechanism of action

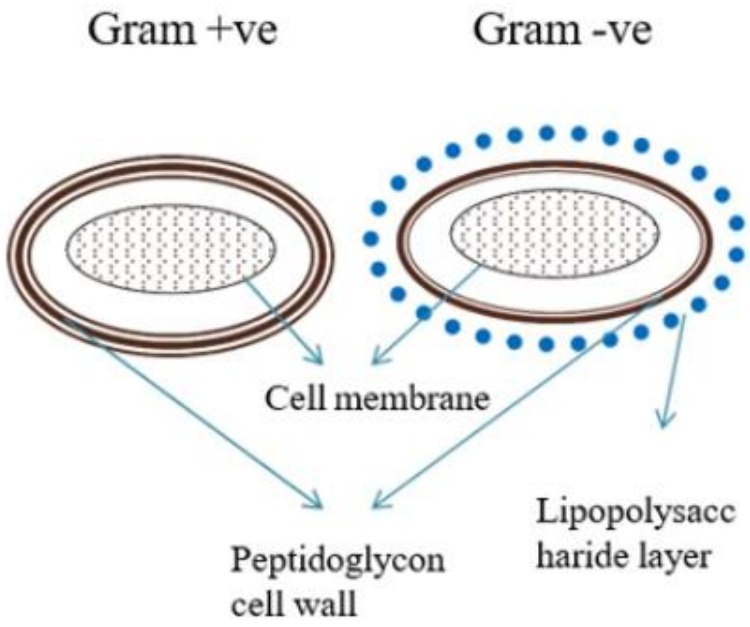
It destroys bacteria by inhibiting the enzyme- transpeptidase responsible for the formation of the cell wall and cross-linking in the bacterial cells.

# MEKANISME KERJA

Antibiotics

- Bacteristatic
- Bactericidal

Penicillins




Menghambat sintesis lapisan peptidoglikan yang mengandung NAM (N-acetylmuramic acid) (& NAG (N-acetylglucosamine), dihubungkan oleh protein pengikat penisilin (PBP = Penicillin Binding Protein)

Bekerja pada PBP dan menghambat sintesis Peptidoglikan.

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

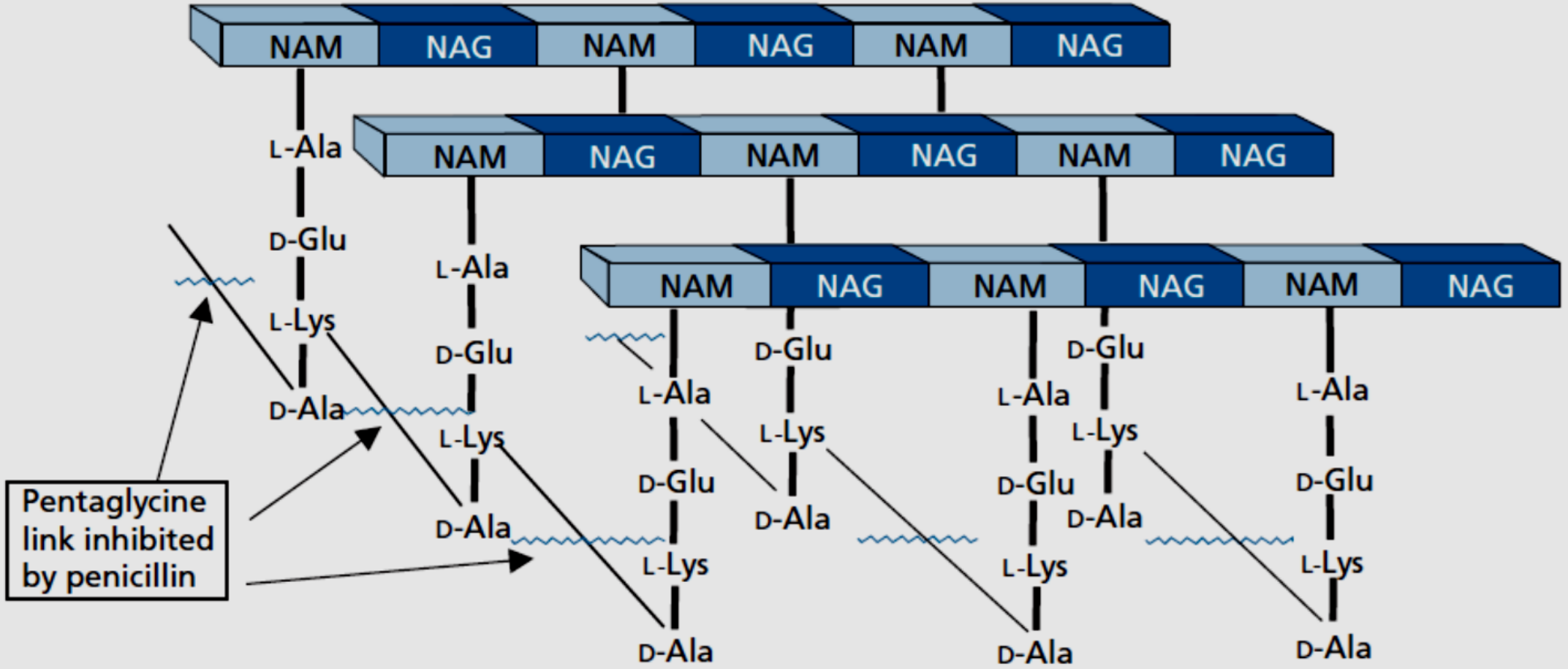



**FIGURE 19.13** Peptidoglycan structure of bacterial cell walls.

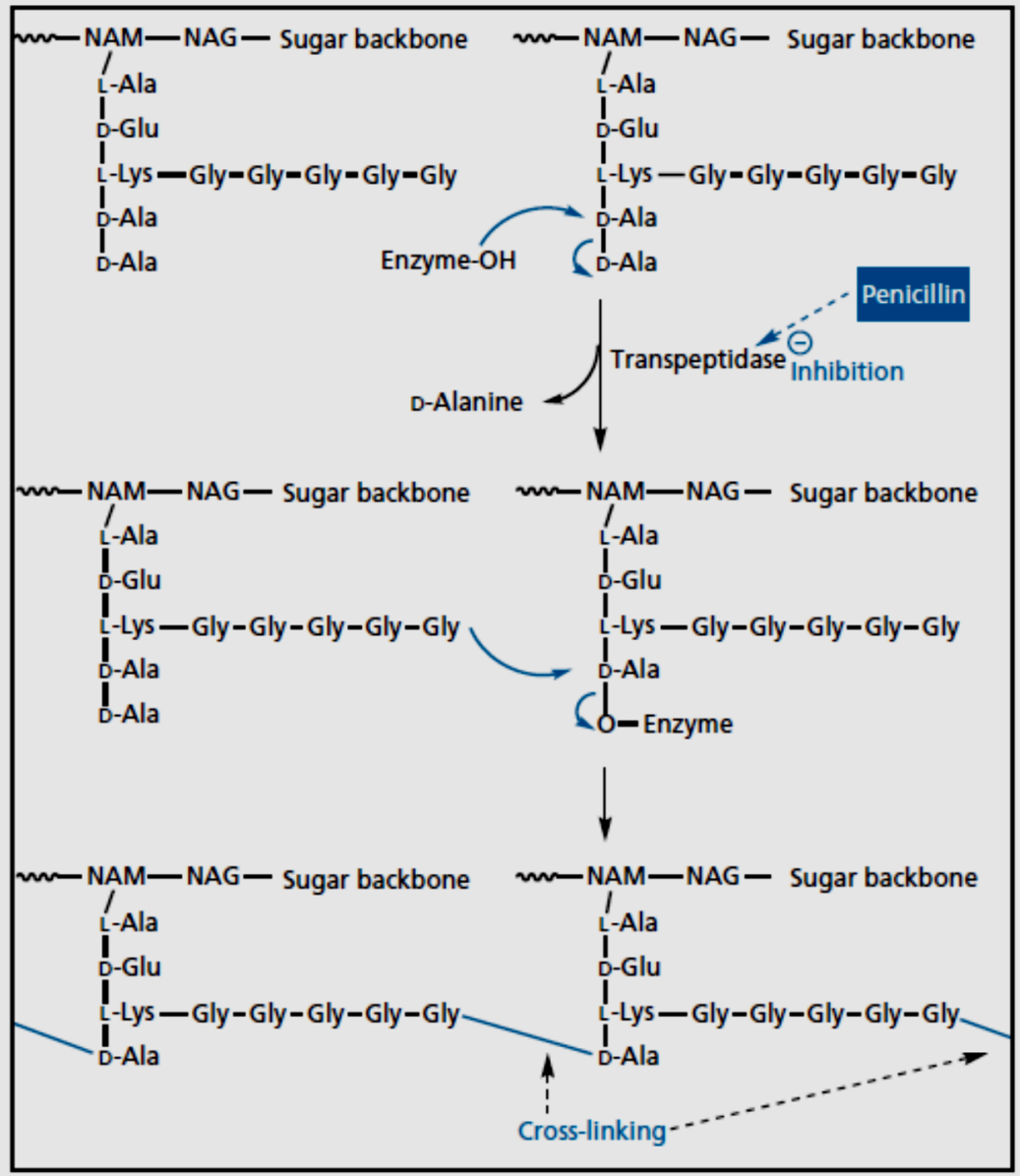



**FIGURE 19.15** Cross-linking of bacterial cell walls inhibited by penicillin.

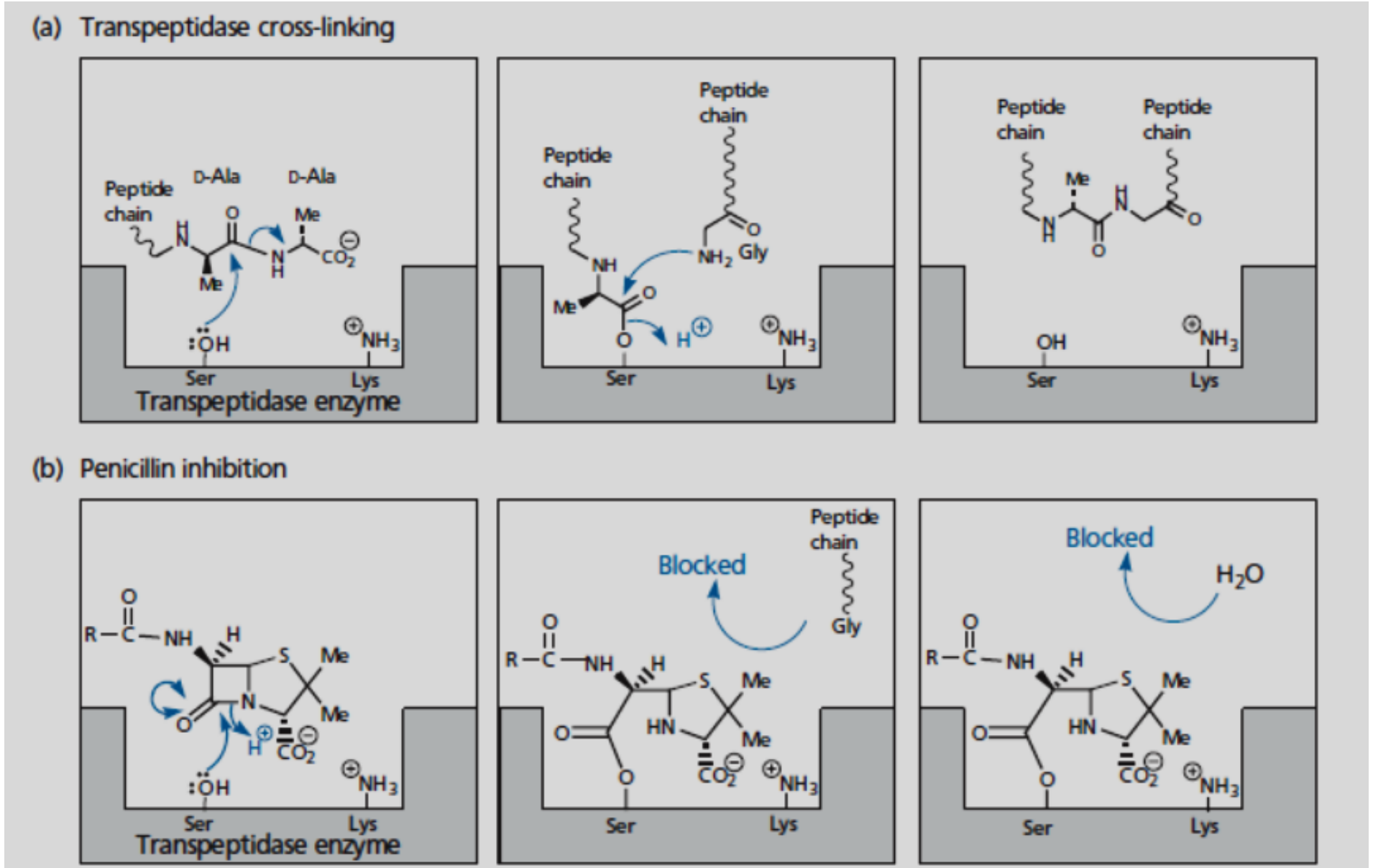
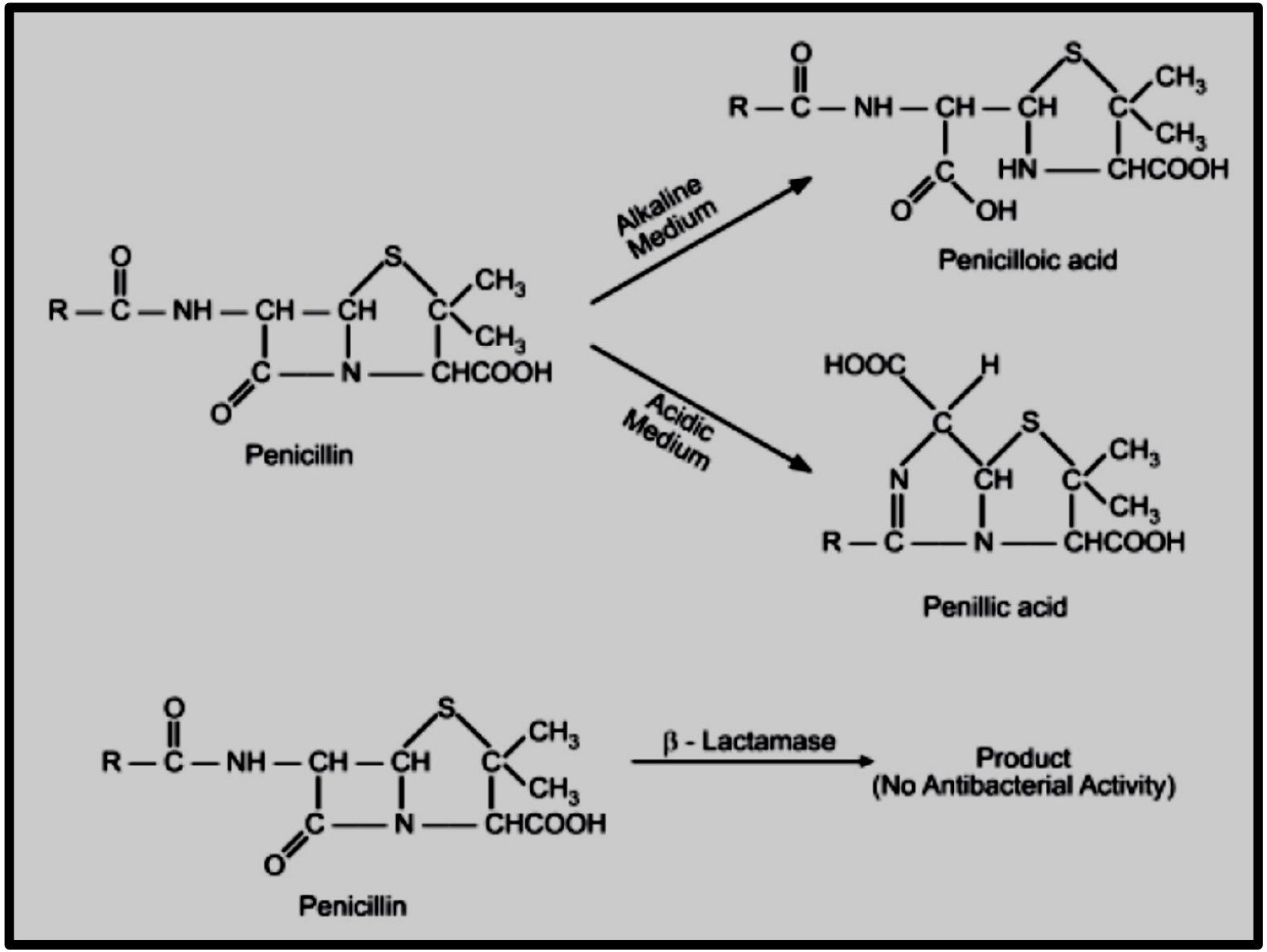
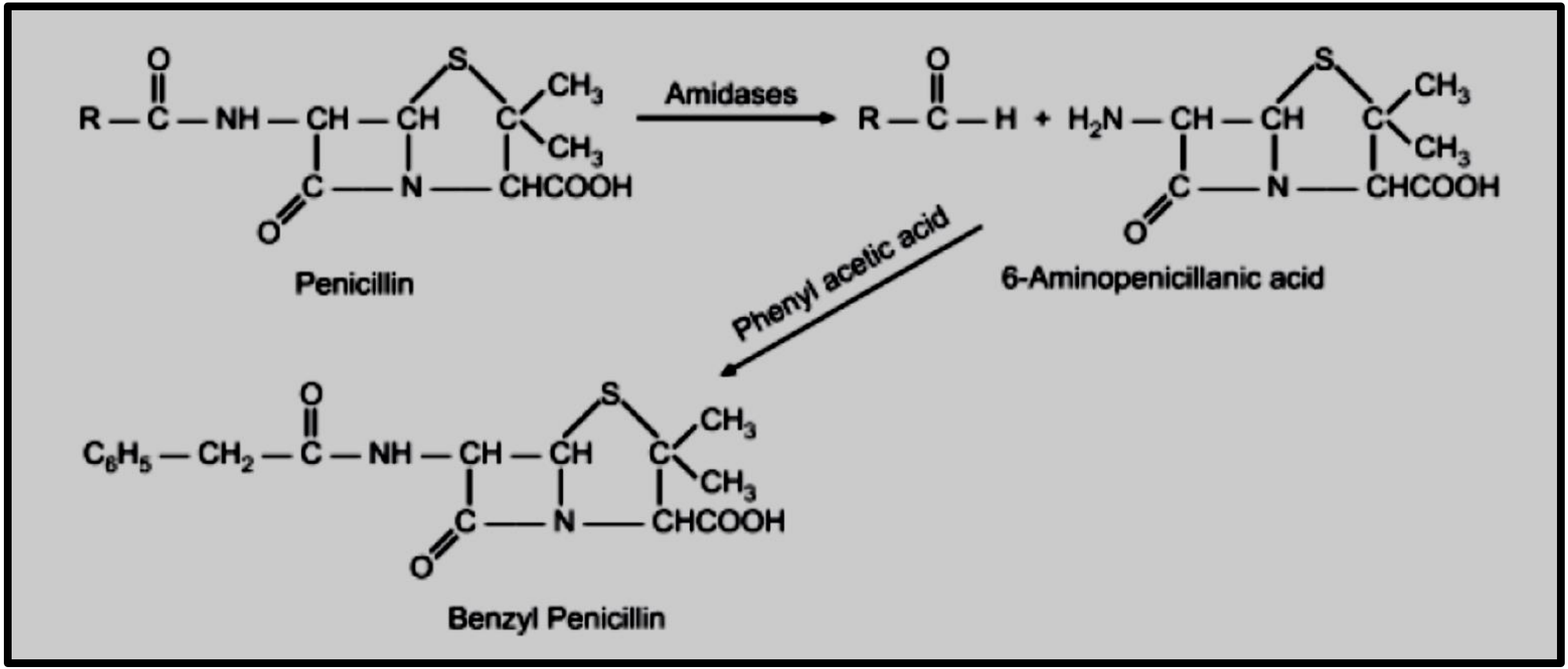



**FIGURE 19.16** Mechanisms of transpeptidase cross-linking and penicillin inhibition.

## Chemical Degradation

The Penicillins gets degraded under the acidic and basic conditions as well as in the presence of β-lactamases.




Amidases
Penicillin
6-Aminopenicillanic acid
Phenyl acetic acid
Benzyl Penicillin

## Structure activity relationship

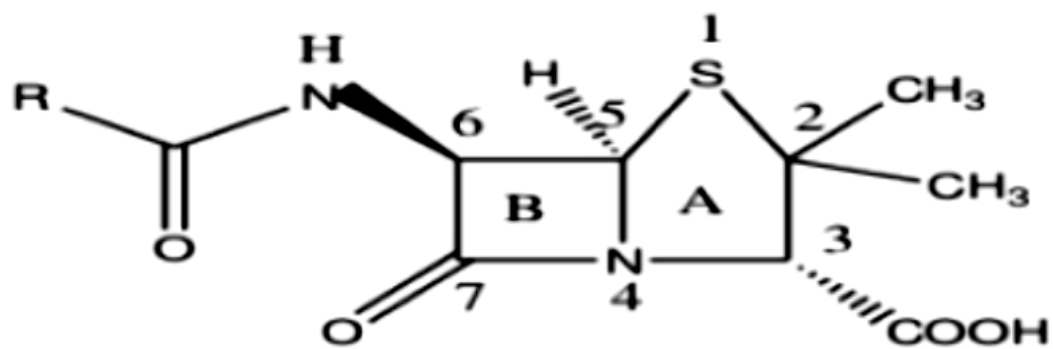
**Position 1 – When the sulfur atom of the Thiazolidine ring is oxidized to a sulfone or sulfoxide, it improves acid stability, but decreases the activity of the agent.**

**Position 2 – No substitutions allow at this position, any change will lower activity. The methyl groups are necessary**

**Position 3 – The carboxylic acid of the Thiazolidine is required for activity. If it is changed to an alcohol or ester, activity is decreased.**

**Position 4 – The nitrogen is a must.**

**Position 5 – No substitutions allowed.**



# Hubungan Struktur Aktivitas Penisilin

Penisilin alami telah mengalami banyak modifikasi pada molekulnya untuk membuat turunan penisilin baru dengan sifat yang lebih baik, diantaranya :

1. **Penisilin yang tahan asam**, karena adanya gugus penarik electron seperti gugus fenoksi yang terikat pada rantai samping amino. Gugus tersebut mencegah penataulangan penisilin menjadi asam penilat yang terjadi dalam suasana asam.
2. **Penisilin yang tahan terhadap β-laktamase**, karena adanya gugus meruah (bulky) pada rantai samping amino, misalnya cincin aromatic yang pada kedudukan orto mengandung gugus halogen atau metoksi
3. **Penisilin dengan spektrum luas** yaitu karena ada gugus hidrofil seperti NH2 pada rantai samping sehingga penembusan obat melalui pori saluran protein membran terluar bakteri gram-negatif menjadi lebih besar.

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

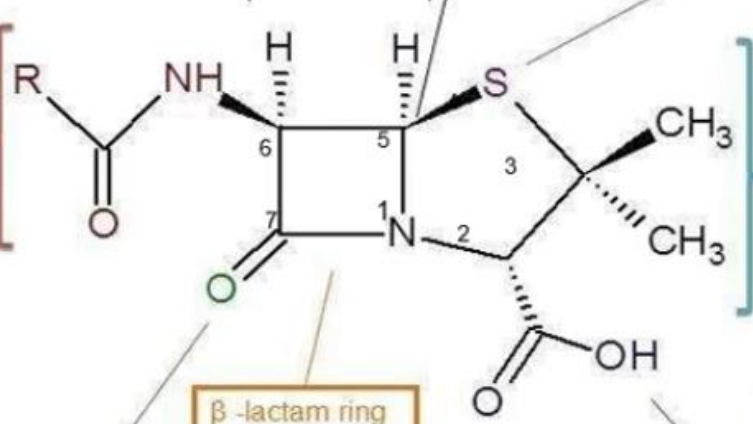
4. **Penisilin yang aktif terhadap bakteri gram negatif dan Pseudomonas aeruginosa** disebabkan adanya gugus asidik pada rantai samping seperti COOH, SO3H, dan – NHCO-.

5. **Penisilin yang bekerja sebagai prodrug (pra-obat)**, didapatkan melalui cara-cara berikut ini :

   - dibuat dalam bentuk garamnya, contoh: prokain penisilin G, dan benzatin penisilin G;
   - menutupi gugus amino bebas, misal yang terdapat pada struktur ampisilin, dengan membentuk garam amida yang akan diurai kembali pada in vivo contoh : piperasilin, azlosilin, mezlosilin dan apalsilin;
   - membentuk ester pada gugus karboksil yang terikat pada atom C3, contoh : bakampisilin, pivampisilin, dan talampisilin.

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

# HUBUNGAN STRUKTUR AKTIVITAS PENISILIN




Cis-stereochemistry
-essential

No substitution allowed

Sulphur is usual but not essential

**Acylamino side chain**
Electron withdrawing group render amide oxygen less nucleophilic.
Bulky group provides steric hindrance to β-lactamase.
Incorporation of polar group makes it more hydrophilic.

**Thiazolidine ring**
-5-membered nitrogen saturated ring

β -lactam ring
-strained

**Carbonyl group**
-lone pair electron located on nitrogen atom not fed to carbonyl group to form a stabilized resonance structure, thus more electrophilic for nucleophilic attack.

**Bicyclic system**
-confers further strain on β -lactam ring.
-the greater the strain, the greater the activity, the greater the instability of the molecule to other factors.

**Carboxylic acid**
-Usually ionized and administered as sodium/potassium salt
-Carboxylate ions bind to charged nitrogen of a lysine residue in the binding site.
-Activity reduces when modified to alcohol/ ester.

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

# KLASIFIKASI PENISILIN

**A. Natural penicillins (narrow-spectrum, β-lactamase susceptible penicillins)**

1) **Parenteral administration:** Benzylpenicillin (penicillin 'G')
2) **Oral administration:** Phenoxymethylpenicillin (penicillin 'V')

**B. Semi-synthetic penicillins**

1. **Very narrow-spectrum, β-lactamase resistant penicillins** ( Antistaphyloccal)
   - Oxacillin
   - Dicloxacillin
   - Flucloxacillin
2. **Broad spectrum, β-lactamase susceptible penicillins**
   a) **Aminopenicillins**
      - Ampicillin
      - Amoxycillin

# KLASIFIKASI PENISILIN

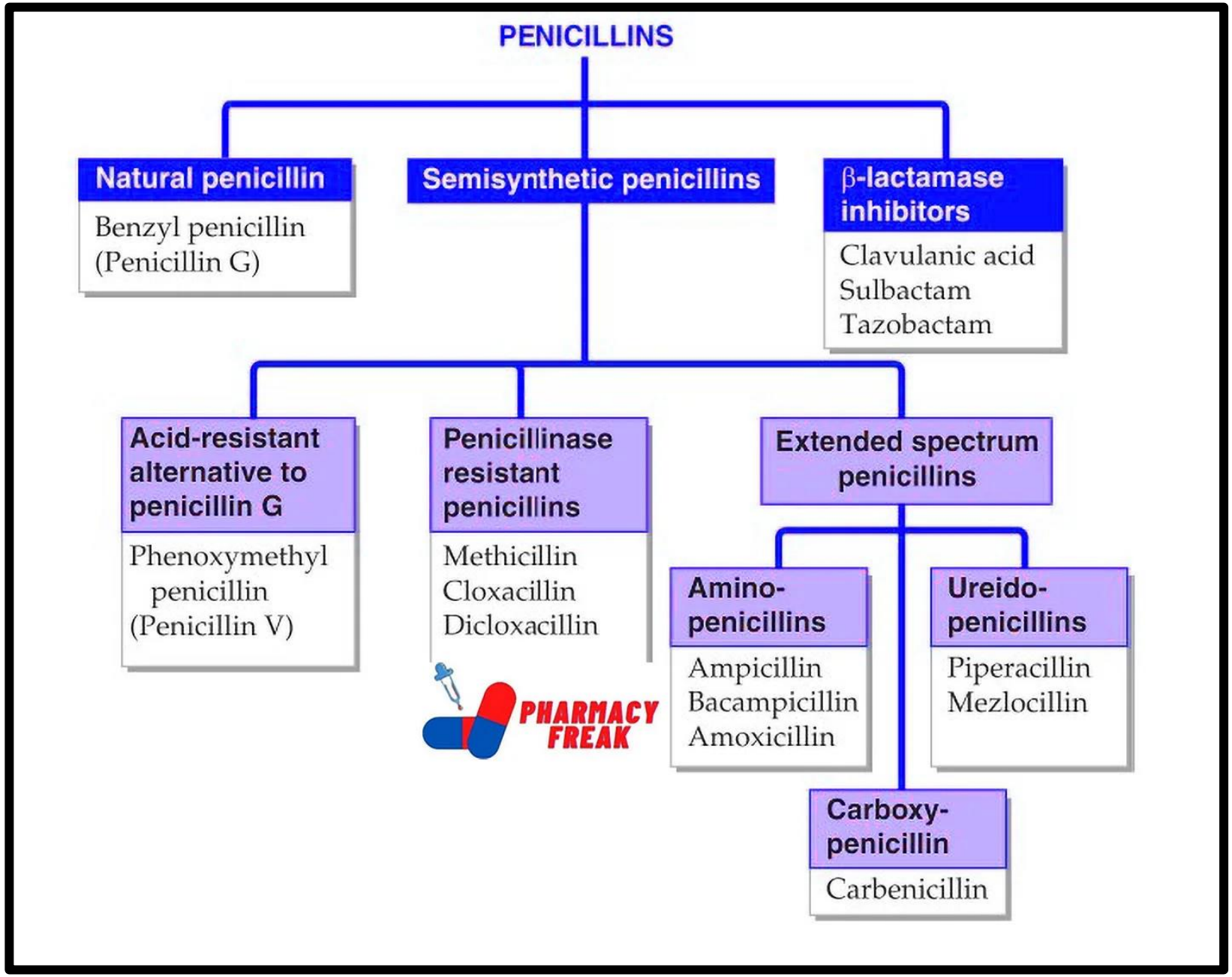
b) **Mecillinam** (active to gram-negative (G-) flora, inefficient against pseudomonads)
   - Pivmecillinam

c) **Carboxypenicillins** (antipseudomonal)
   - Carbenicillin
   - Ticarcillin

d) **Ureidopenicillins** (antipseudomonal)
   - Azlocillin
   - Mezlocillin
   - Piperacillin

# KLASIFIKASI PENISILIN

3. **Other β-lactam drugs**
    - Monobactam (aztreonam)
    - Carbapenems (imipenem and meropenem)
4. **β-lactamase inhibitors**
    - Sulbactam
    - Tazobactam
    - Sodium or potassium clavulanate
5. **Combined drugs of penicillin and β-lactamase inhibitors**
    - Amoxiclav (amoxicillin + potassium clavulanate)
    - Unasin (ampicillin + sulbactam)



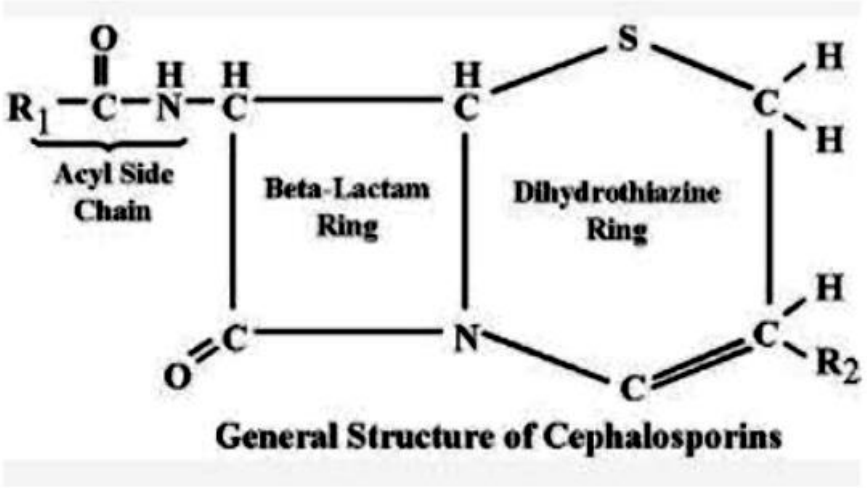

https://pharmacyfreak.com/classification-of-penicillin/

# 4.2.2. ANTIBIOTIK SEFALOSPORIN

The first known member of this group of antibiotics was first isolated by Guiseppe Brotzu in 1945 from the fungus *Cephalosporium acremonium*. Although the drug was first isolated by Guiseppe Brotzu, it was Edward Abraham who got the credit to patent it having been able to extract the compound. (Etebu, 2016)

**Structure**

- Cephalosporin nucleus consists of a β-Lactam ring fused with dihydrothiazine ring ( 7-Aminocephalosporanic acid)




General Structure of Cephalosporins

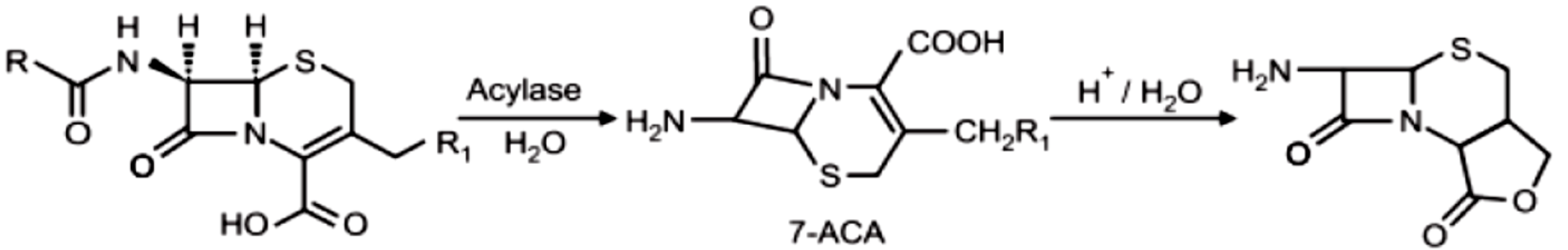
## Chemical Degradation

The pathway depends on structure of Cephalosporin:

- 3-acetoxylmethyl group is most reactive (nucleophilic displacement, acid solvolysis)
- The lactonize products are inactive.
- The broken β-lactam products are inactive.

**Step I : Degradation of Cephalosporins.**

**Step II : In the presence of acylase:**

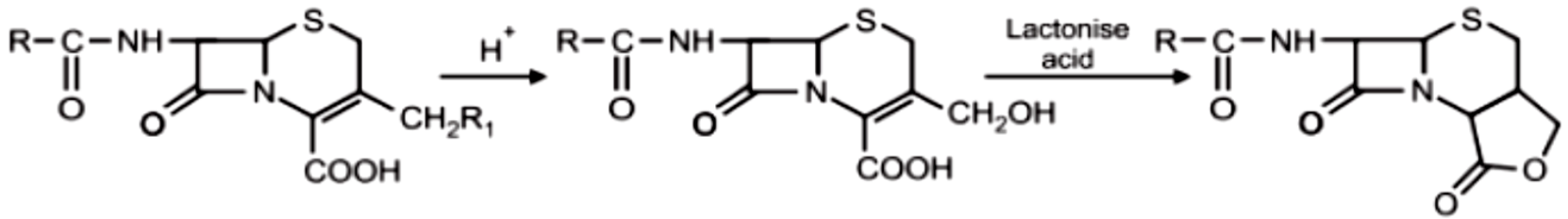



Cephalosporin

7-ACA

Desacetyl-7-ACA lactone
(Inactive lactone)

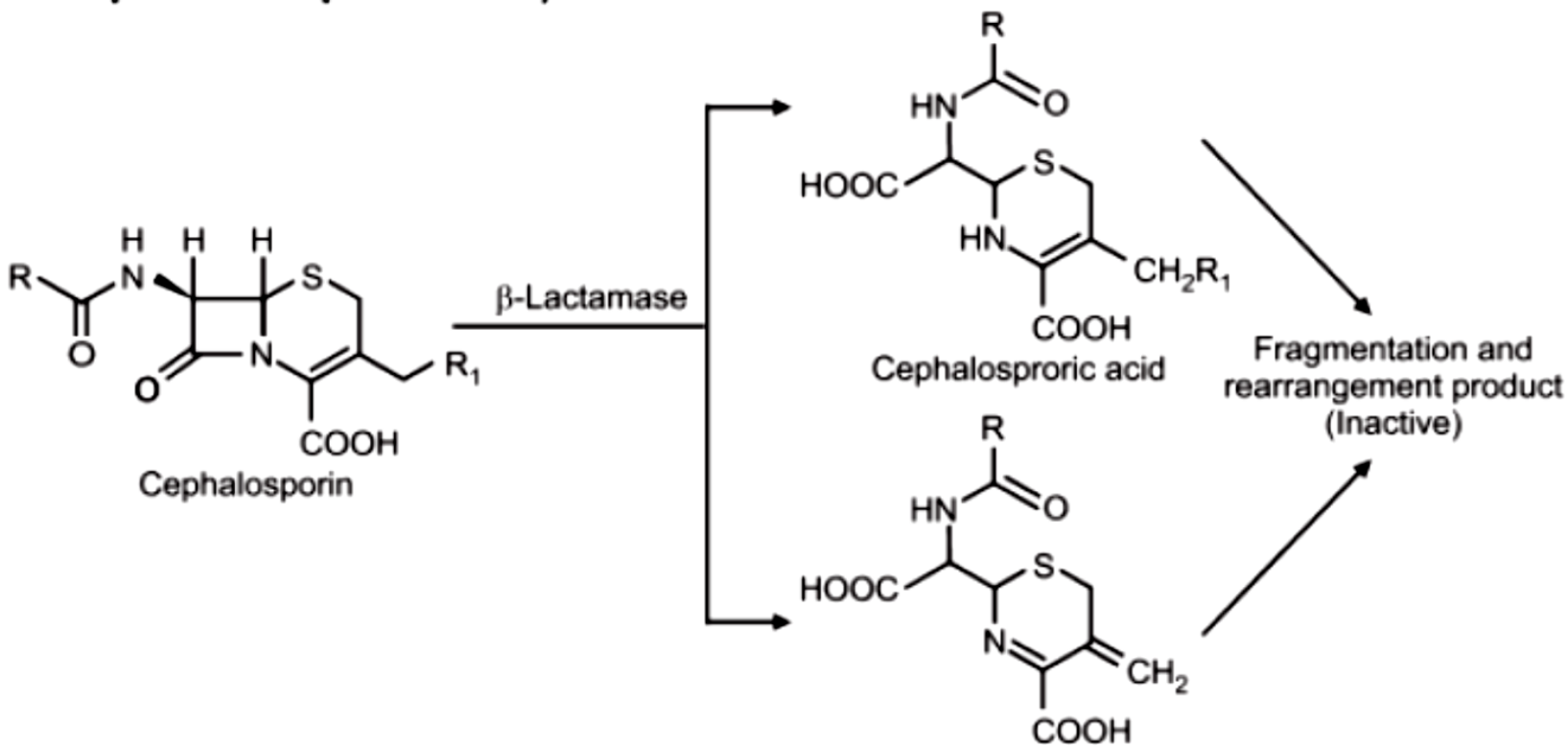
**Step III:** In the presence strong acid solutions:




Desacetyl cephalosporin

Lactone (Inactive)

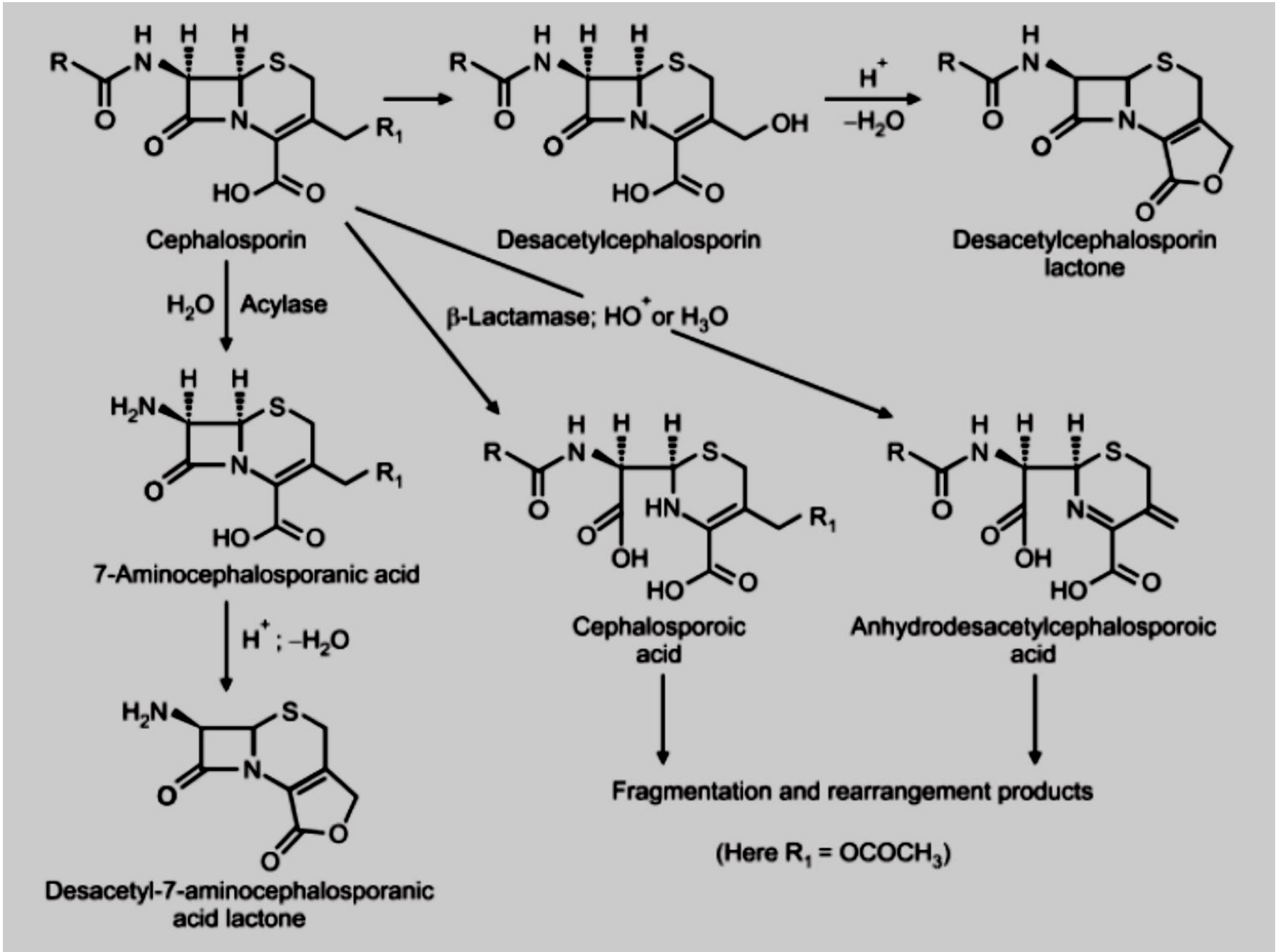
**Step IV: In the presence of β-lactamase:**




Cephalosporin

Cephalosproric acid

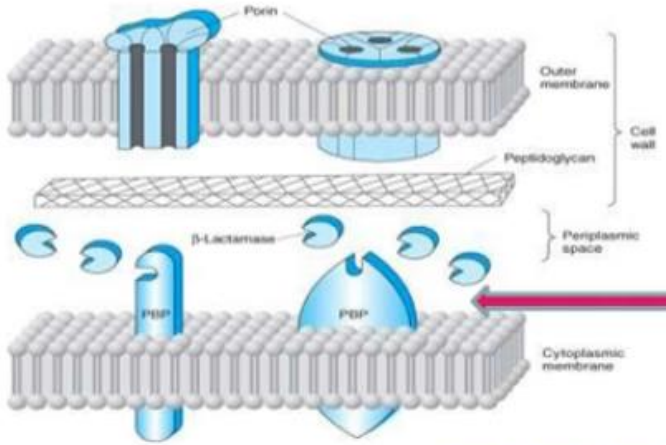
Anhydro desacetyl cephalosporic acid


Cephalosporin
Desacetylcephalosporin
Desacetylcephalosporin lactone
$H^+$
$-H_2O$
$H_2O$ Acylase
β-Lactamase; $HO^+$ or $H_3O$
7-Aminocephalosporanic acid
$H^+$ ; $-H_2O$
Cephalosporoic acid
Anhydrodesacetylcephalosporoic acid
Desacetyl-7-aminocephalosporanic acid lactone
Fragmentation and rearrangement products
(Here $R_1 = OCOCH_3$)

## Mechanism of Action

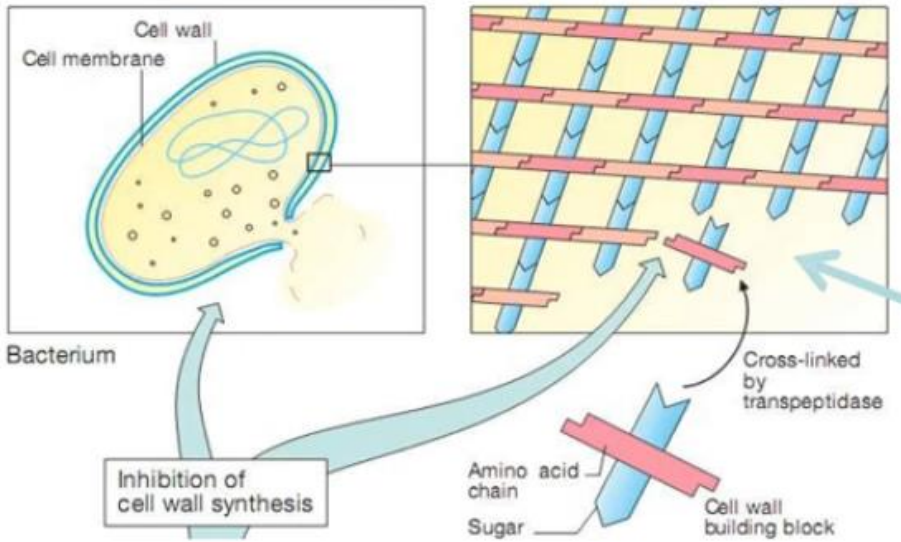
- Cephalosporins exert bactericidal effect in manner similar to that of Penicillins.
- Binding to specific PBPS
- Inhibition of cell wall synthesis by inhibiting transpeptidation of Peptidoglycan
- Activation of Autolytic enzymes: Autolysins or Murein Hydrolases

# MECHANISM OF ACTION:




- Cephalosporins are *bactericidal.*
- Cephalosporins and β-lactams bind to

***PBPs(Penicillin Binding Proteins).***




- Some PBPs have transpeptidase activity.

***Transpeptidase activity*** is essential in cell wall synthesis.

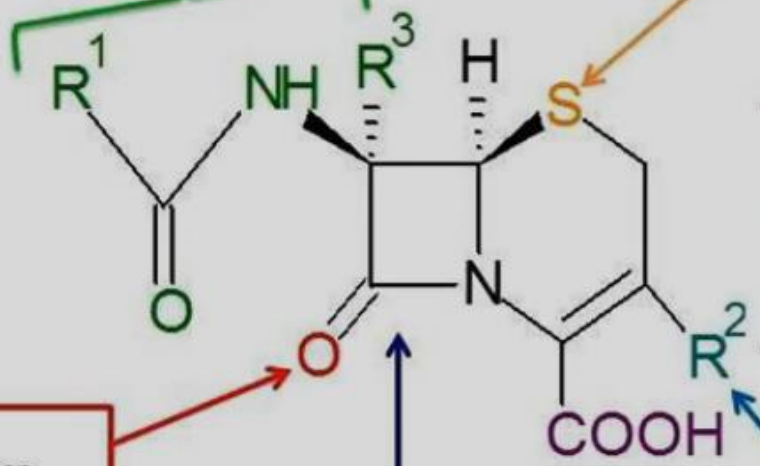
Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

## STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIP OF CEPHALOSPORIN

7-position substituent
- Semi-synthetic incorporation
- Influence the antibacterial activity
- Affects binding of β-lactamase

Cis-stereochemistry - essential

Exchange S with:
O = oxacepham
C = carbacepham




6 membered dihydrothiazine ring

Carbonyl group
- Lone pair electron located on nitrogen atom not fed to carbonyl group to form a stabilized resonance structure, thus more electrophilic for nuclephilic attack.

β-lactam ring

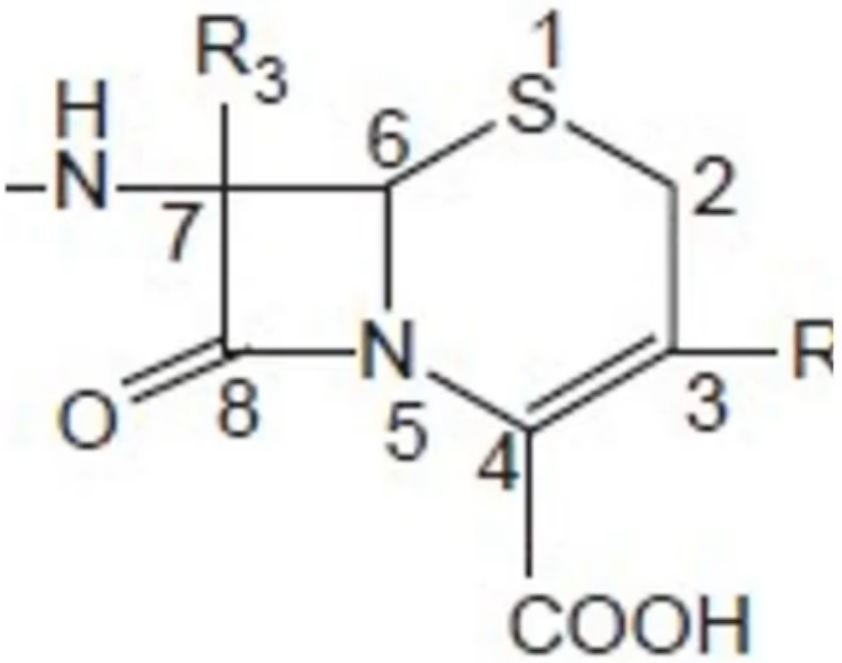
3-position substituent
Chemical/ metabolic instability
< effect on antibacterial activity

Carboxylic acid
Useful during formulation
Prodrug development

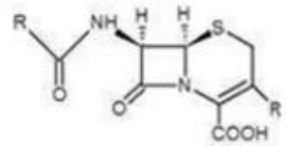
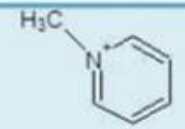
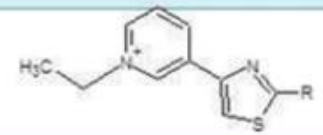
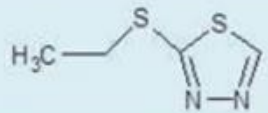
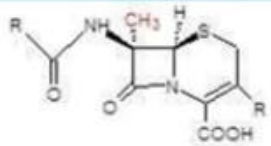
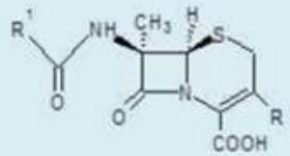
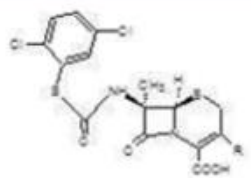
Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

# HUBUNGAN STRUKTUR AKTIVITAS CEFALOSFORIN

- Turunan sefalosporin memiliki struktur inti yang sama, kecuali pada rantai samping pada posisi C7 dan C3. Modifikasi substituen pada C-3 dilakukan untuk mendapatkan sifat fisika kimia yang lebih baik, dan modifikasi substituent pada posisi C7 untuk mengubah spektrum aktivitasnya.
- Adanya gugus pendorong electron pada posisi C3 dapat meningkatkan aktivitas antibakteri.
- Aktivitas biologis sangat bergantung pada rantai samping yang terikat pada posisi C7. Substitusi gugus metoksi pada posisi C7 seperti pada sefamisin dapat meningkatkan ketahanan terhadap β laktamase.
- Pergantian isosterik dari atom S pada cincin dihidrotiazin dengan atom O menghasilkan oksasefamisin atau oksasefem, menunjukkan spektrum antibakteri yang lebih luas.




Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

| | | |
|---|---|---|
| **Variation at 3-position substituent** |  | • R = alcohol (-OH): Block metabolism and prolong activity (poor leaving group).<br>• R = H, $CH_3$, $CH_2OCH_3$, CH=CHR<br>✓ Acid and metabolically stable - orally active and short half life. |
| |  | • Pyridine - good leaving group not cleaved by esterases and poorly absorbed through gut wall (injected). |
| |  | • Quaternary ammonium moiety - enhanced antibacterial activity (MRSA and P. aeruginosa) |
| |  | • 3-thio thiadiazole - acid labile (orally inactive) but it is metabolically stable and has longer half-life. |
| **Variations at 7-position substituent** |  | • Increase stability against some beta-lactamases (gram negative bacteria). |
| |  | • $R^1$ = $NH_2$ or OH, OCHO<br>✓ Minimal resistance against β-lactamase. More acid stable and has higher activity against gram positive bacteria. |
| |  | • 2,5-dichlophenylthioacetamido group - excellent in vitro anti-MRSA activity but poor in vivo activity. |

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

**Table 3 : Variations of substituent of Cephalosporins**

Applied Microbiology and Biotechnology (2022) 106:8007–8020
https://doi.org/10.1007/s00253-022-12272-8

MINI-REVIEW

# Cephalosporins as key lead generation beta-lactam antibiotics

Xuemei Lin[1] · Ulrich Kück[1]

Published online: 19 November 2022
© The Author(s) 2022, corrected publication 2022

## Abstract

Antibiotics are antibacterial compounds that interfere with bacterial growth, without harming the infected eukaryotic host. Among the clinical agents, beta-lactams play a major role in treating infected humans and animals. However, the ever-increasing antibiotic resistance crisis is forcing the pharmaceutical industry to search for new antibacterial drugs to combat a range of current and potential multi-resistant bacterial pathogens. In this review, we provide an overview of the development, innovation, and current status of therapeutic applications for beta-lactams with a focus on semi-synthetic cephalosporins. Cephalosporin C (CPC), which is a natural secondary metabolite from the filamentous fungus *Acremonium chrysogenum*, plays a major and demanding role in both producing modern antibiotics and developing new ones. CPC serves as a core compound for producing semi-synthetic cephalosporins that can control infections with different resistance mechanisms. We therefore summarize our latest knowledge about the CPC biosynthetic pathway and its regulation in the fungal host. Finally, we describe how CPC serves as a key lead generation source for the in vitro and better, in vivo synthesis of 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA), the major core compound for the pharmaceutical synthesis of current and future semi-synthetic cephalosporins.

| Generic name | Trade name | FDA approval status | Route of administration |
|---|---|---|---|
| First generation | | | |
| **Cefalexin** | Keflex, Ceporex | H | PO |
| Cefadroxil | Duricef | H, V | PO |
| Cefazolin | Ancef, Kefzol | H | IM, IV |
| Cefapirin | Cefadyl | W | IM, IV |
| Cefradine | Intracef, Velosef | W; OC | PO, IM, IV |
| Cefalotin | Keflin | W; OC | IV |
| Second generation | | | |
| **Cefaclor** | Ceclor, Keflor, Raniclor | H | PO |
| Cefprozil | Cefzil, Cefprozil | H | PO |
| **Cefuroxime** | Zinacef, Ceftin, Kefurox | H | PO, IM, IV |
| Cefoxitin | Mefoxin | H | IM, IV |
| Cefotetan | Cefotan | H | IM, IV |
| Loracarbef | Lorabid | W | PO |
| Cefonicid | Monocid | W | IM, IV |
| Cefmetazole | Zefazone | W | IM, IV |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Third generation | | | |
| **Cefixime** | Suprax | H | PO |
| **Cefpodoxime** | Vantin | H, V | PO |
| Cefotaxime | Claforan | H | IM, IV |
| Ceftriaxone | Rocephin | H | IM, IV |
| Ceftazidime* | Avycaz, Tazicef, Fortaz | H | IM, IV |
| Cefoperazone* | Cefobid | W | IM, IV |
| Ceftizoxime | Cefizox | W | IM, IV |
| Fourth generation | | | |
| Cefepime* | Maxipime | H | IM, IV |
| Cefiderocol* | Fetroja | H | IV |
| Cefpirome* | Cefrom | W | IV |
| Fifth generation | | | |
| Ceftaroline | Teflaro, Zinforo | H | IV |
| Ceftolozane* | Zerbaxa | H | IV |
| Ceftobiprole* | Zevtera, Mabelio | W; OC | IV |

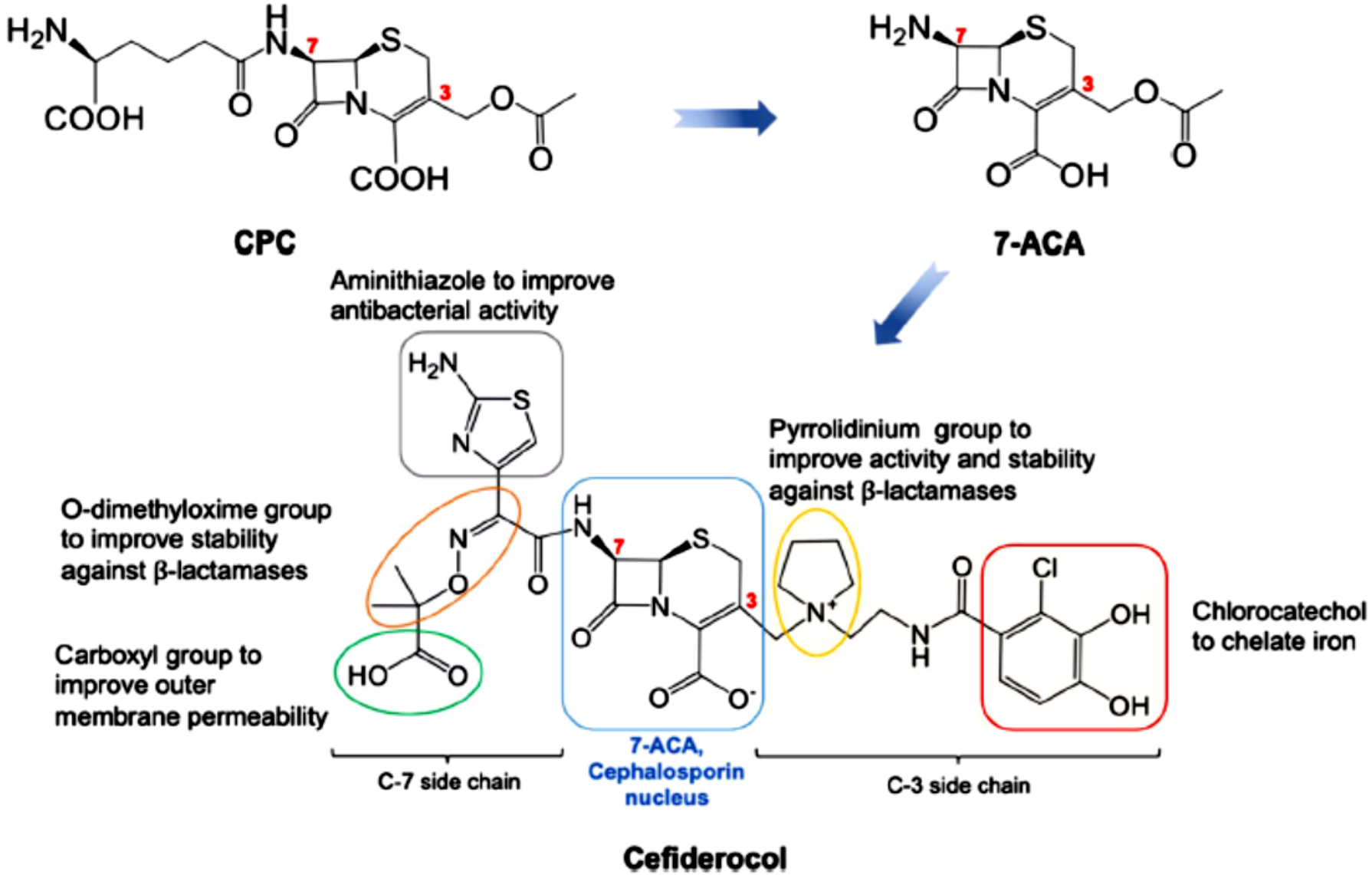



**Fig. 1** The chemical structure of cefiderocol, a novel class of cephalosporins. 7-ACA, the core moiety to construct semi-synthetic cephalosporin antibiotics, is produced from CPC, followed by a series of chemical modifications to add functional groups on the 3′ and 7′ positions of the cephalosporin nucleus. The distinct and essential functional groups of cefiderocol are marked, and the roles contributing to its superior antibacterial activity are noted. Modified from Terreni et al. (2021)

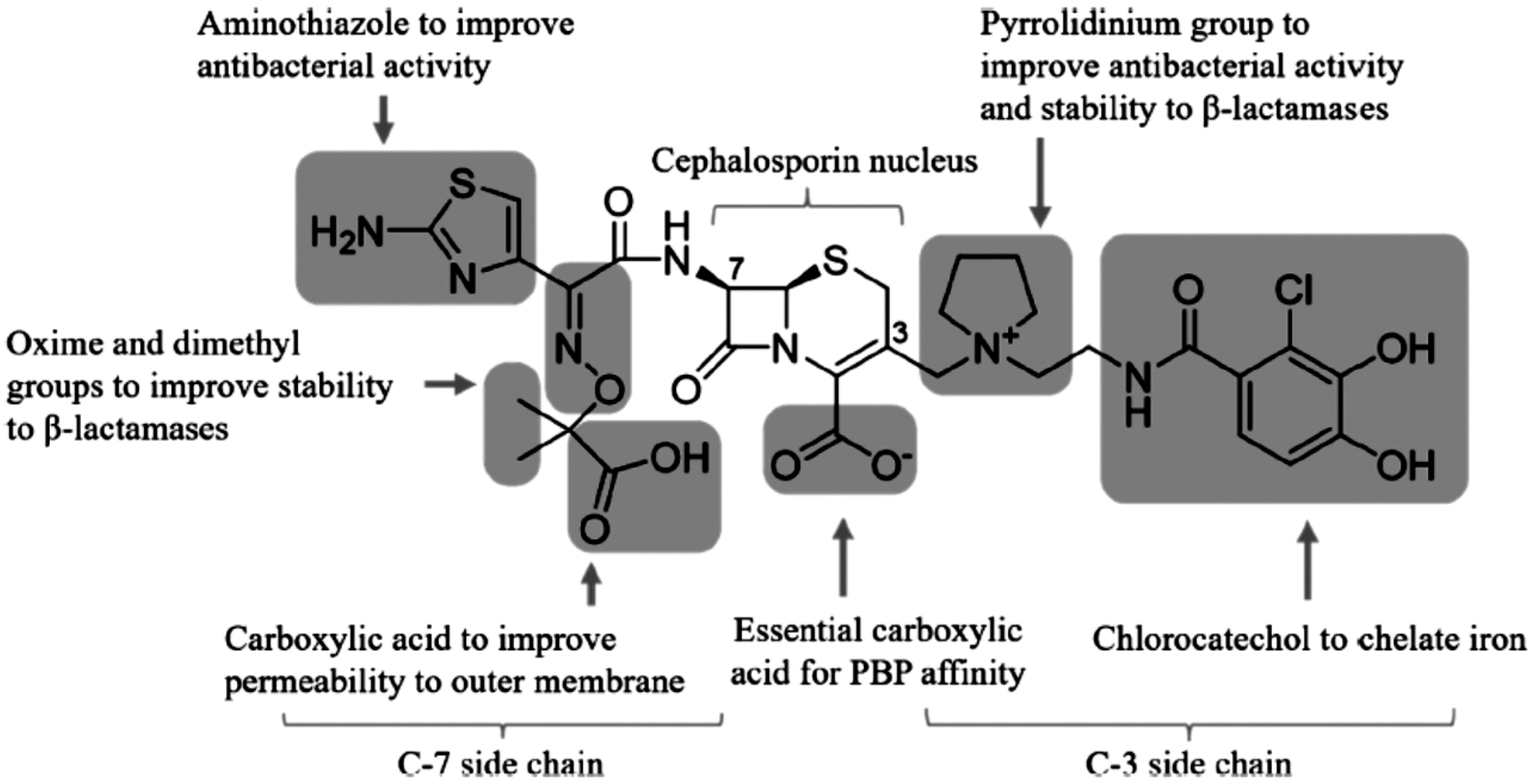



**Figure 2.** Structure–activity relationships for cefiderocol. Abbreviation: PBP, penicillin-binding protein.

https://doi.org/10.1093/cid/ciz826

Molecular Diversity
https://doi.org/10.1007/s11030-023-10730-7

ORIGINAL ARTICLE

# QSAR analysis of five generations of cephalosporins to establish the structural basis of activity against methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

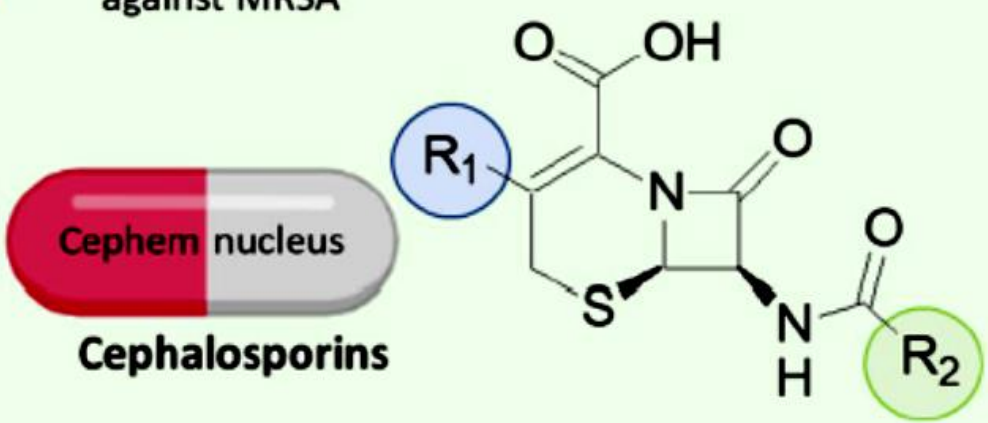
Jessica R. Morán-Díaz[1] · ·Francisco Neveros-Juárez[2] · Mónica Griselda Arellano-Mendoza[3] · Delia Quintana-Zavala[1] · Omar Lara-Salazar[4] · José Guadalupe Trujillo-Ferrara[2] · J. Alberto Guevara-Salazar[2]

Received: 16 July 2023 / Accepted: 8 September 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2023

## Abstract

Solving the worldwide problem of growing bacterial drug resistance will require a short-run and medium-term strategy. Structure–activity relationship (SAR) and quantitative SAR (QSAR) analyses have recently been utilized to reveal the molecular basis of the antibacterial activity and antibacterial spectrum of penicillins, the use of which is no longer solely empirical. Likewise, a more rational drug design can be achieved with cephalosporins, the largest group of β-lactam antibiotics. The current contribution aimed to establish the molecular and physicochemical basis of the antibacterial activity of five generations of cephalosporins on methicillin-sensitive (MSSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). With SAR and QSAR analyses, the molecular portions that provide essential and additional antibacterial activity were identified. The substitutions with greater volume and polarity on the $R_2$ side chain of the cephem nucleus increase potency on MSSA. The best effect is produced by substitutions with polar nitrogen atoms at the alpha-carbon (Cα). Substitutions with greater volume and polarity on the $R_1$ side chain further enhance antibacterial activity. In contrast, the effect against MRSA seems to be independent of any substitution on $R_2$ or at the Cα, while depending on the accessory portions with greater volume and polarity on $R_1$.

A greater volume and polarity of accessory portions on $R_1$ is indispensable for good activity against MRSA

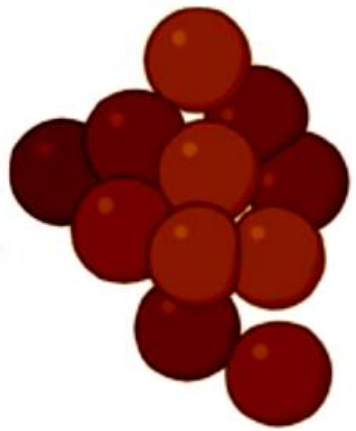



**Cephalosporins**

A greater volume and polarity of the $R_2$ side chain of the cephem nucleus produces better activity against MSSA

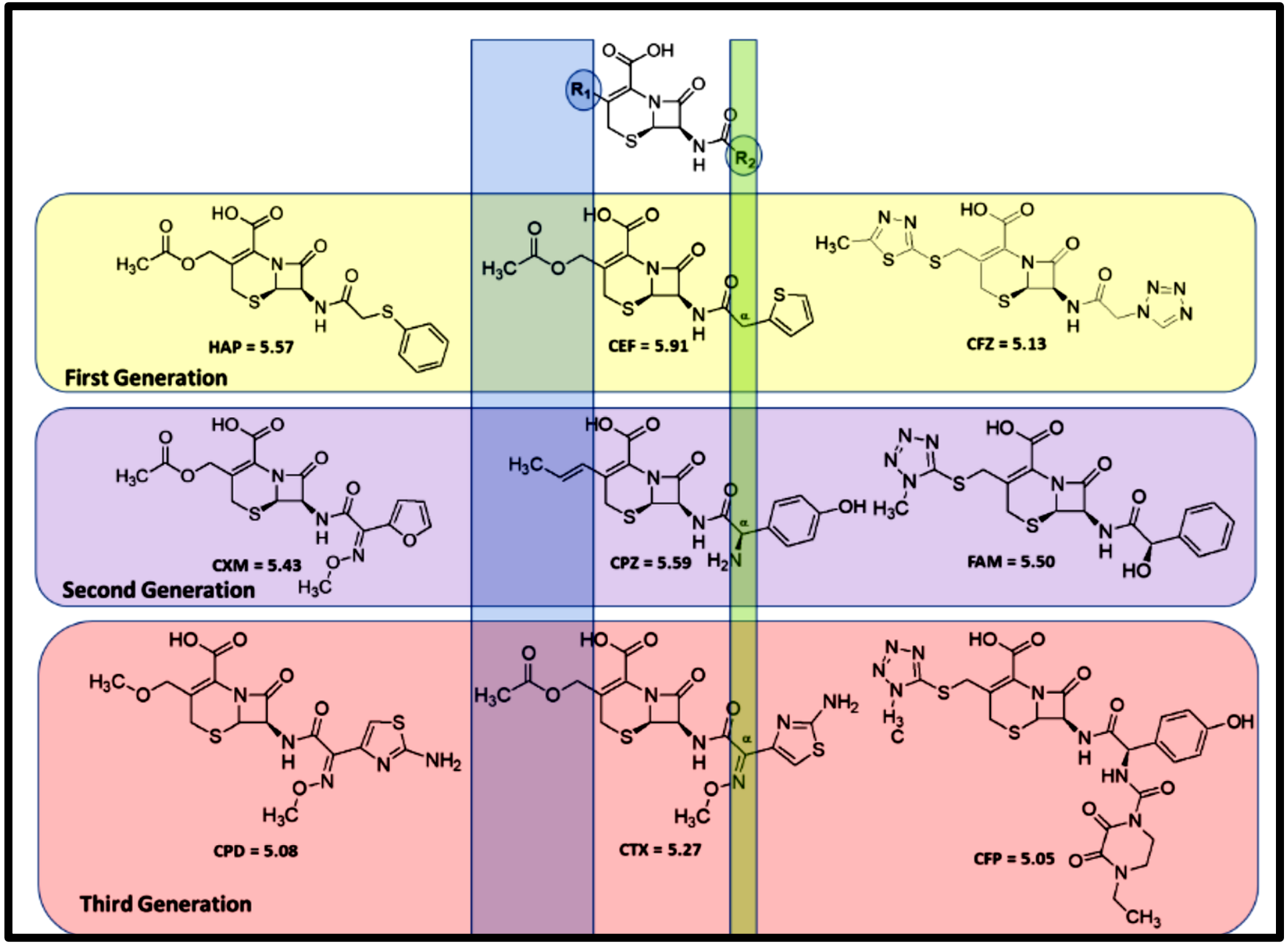
**SAR/QSAR analysis**

methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*



methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

https://doi.org/10.1007/s11030-023-10730-7




https://doi.org/10.1007/s11030-023-10730-7

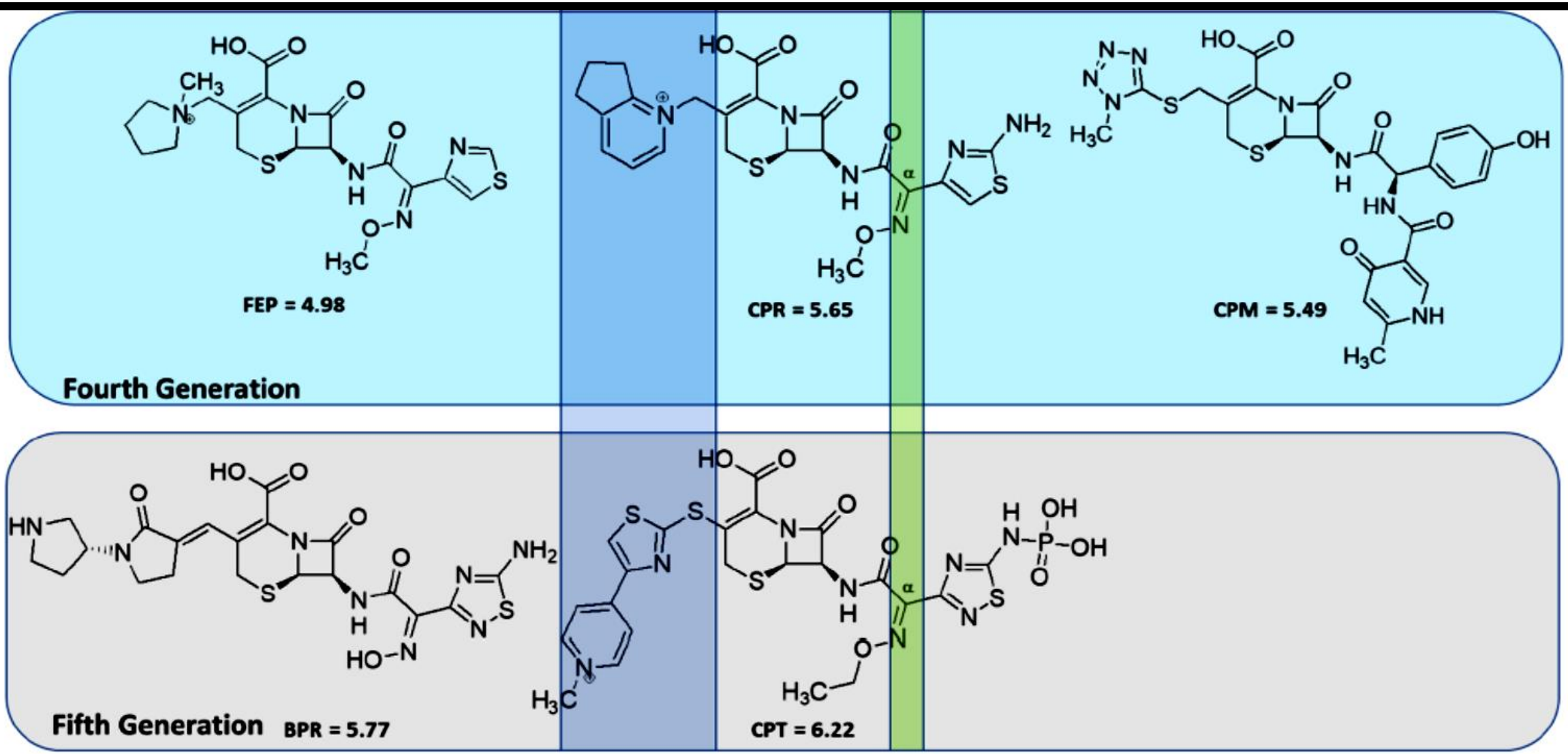
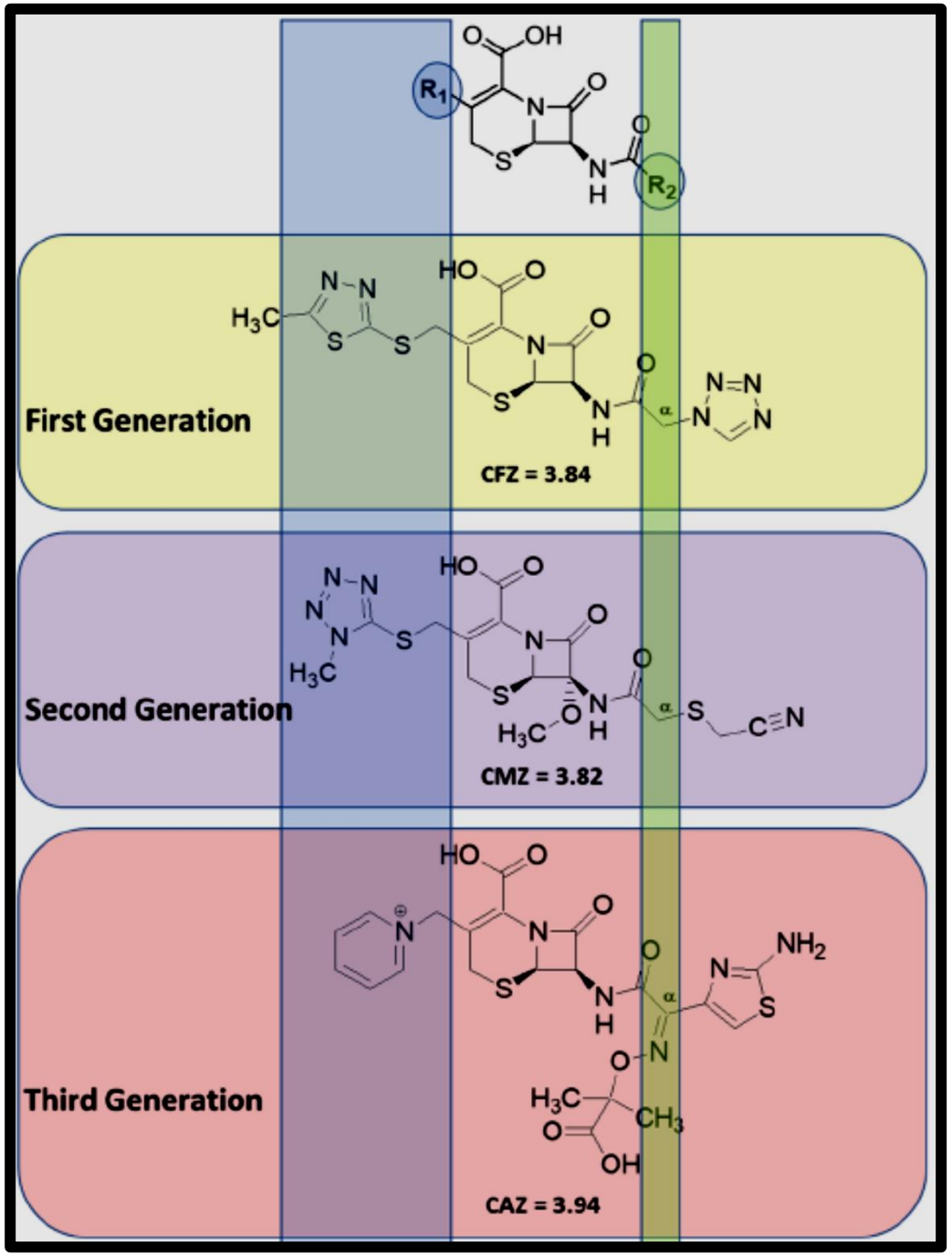



**Fig. 11** Illustration of the structure–activity relationship (SAR) of the cephalosporins of each generation most active against MSSA. HAP, cefapirin; CEF, cefalotin; CFZ, cefazolin; CXM, cefuroxime; CPZ, cefprozil; FAM, cefamandole; CPD, cefpodoxime; CTX, cefotaxime; CFP, cefoperazone; FEP, cefepime; CPR, cefpirome; CPM, cefpiramide; BPR, ceftobiprole; and CPT, ceftaroline. The numbers denote the pMIC



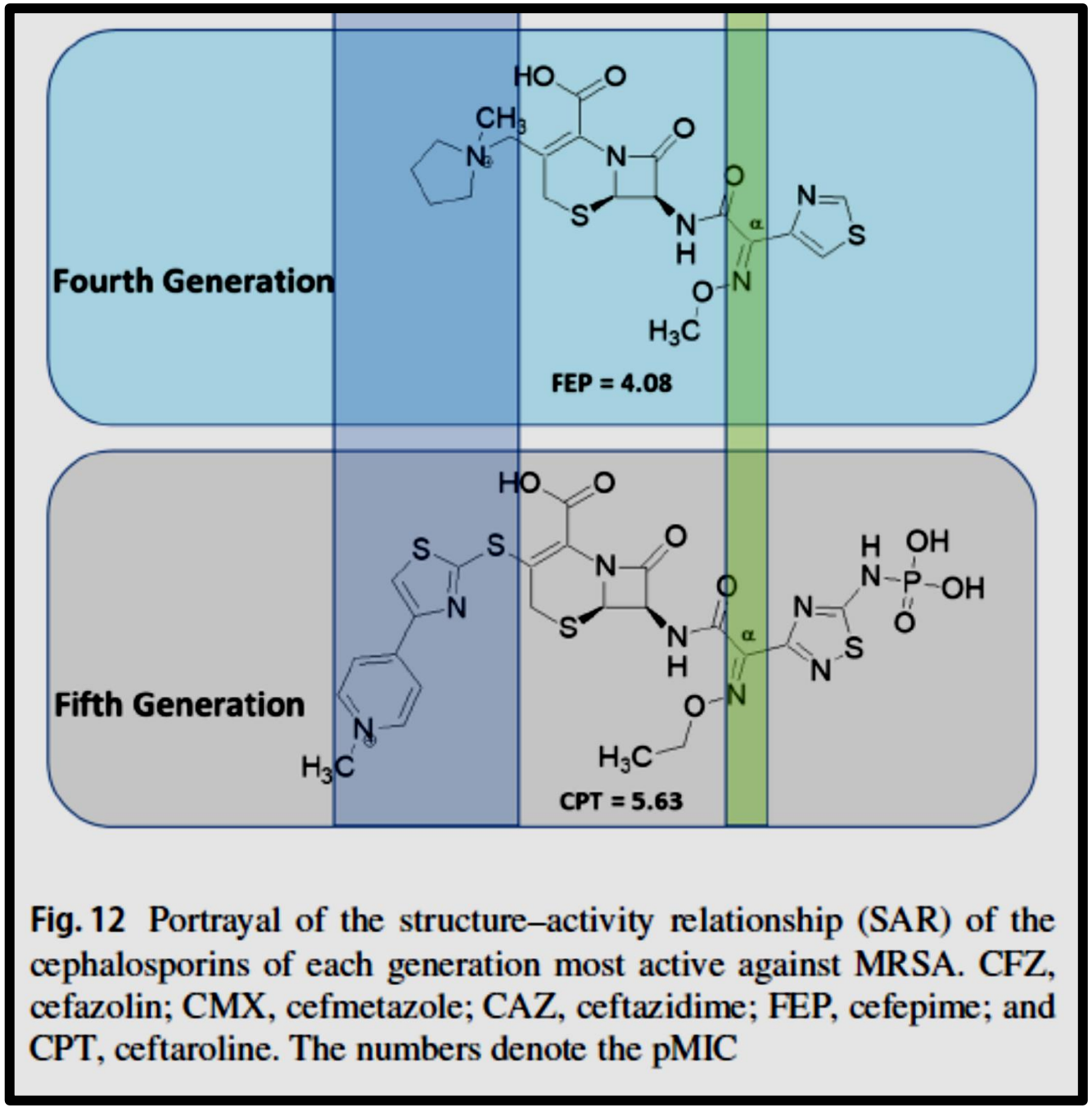




**Fig. 12** Portrayal of the structure–activity relationship (SAR) of the cephalosporins of each generation most active against MRSA. CFZ, cefazolin; CMX, cefmetazole; CAZ, ceftazidime; FEP, cefepime; and CPT, ceftaroline. The numbers denote the pMIC

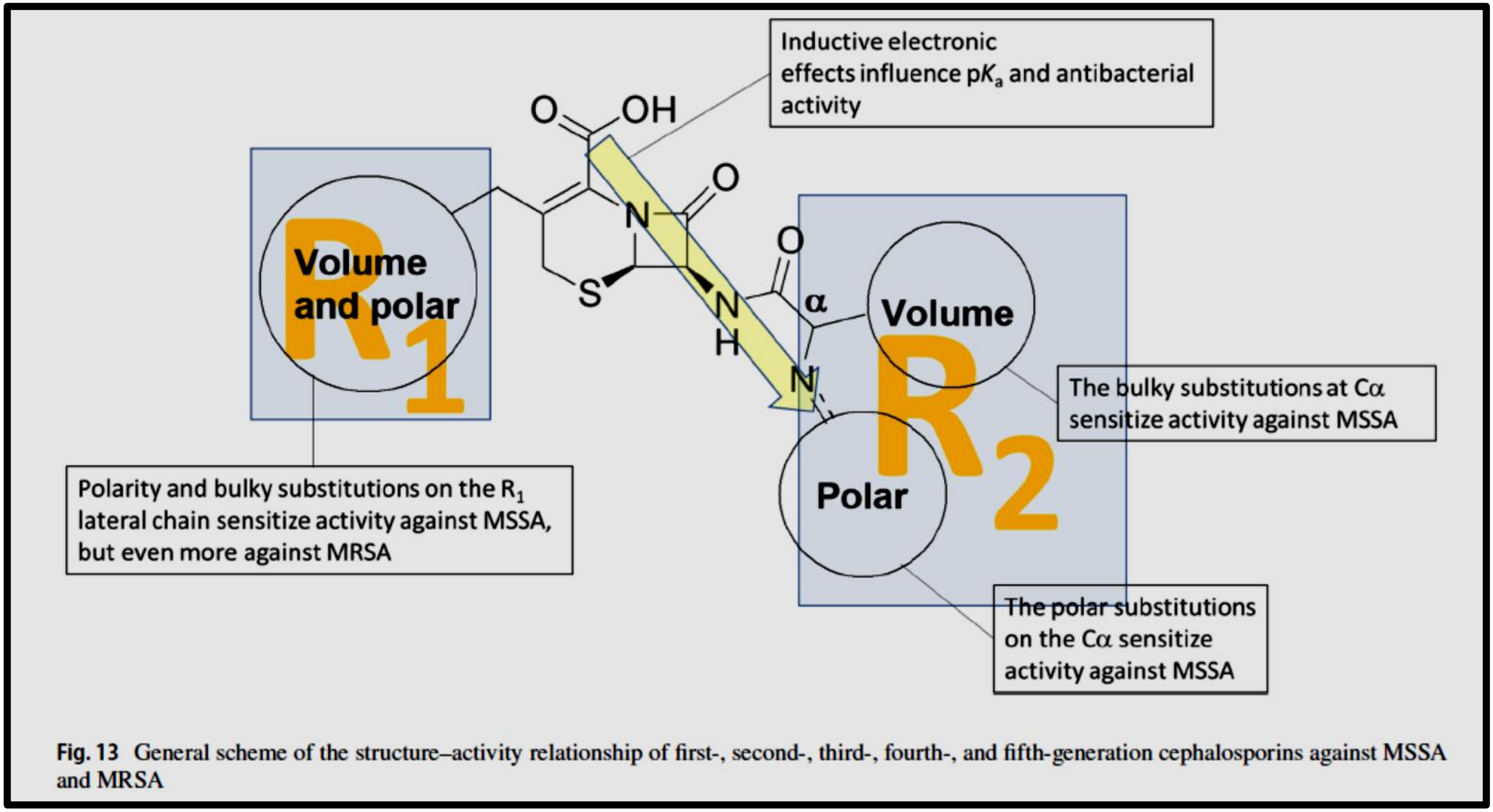
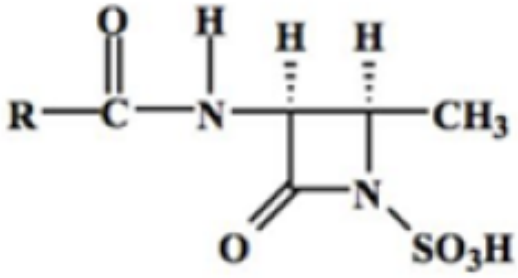



**Fig. 13** General scheme of the structure–activity relationship of first-, second-, third-, fourth-, and fifth-generation cephalosporins against MSSA and MRSA

# 4.2.3. ANTIBIOTIK MONOBAKTAM

## 3. Monobactams

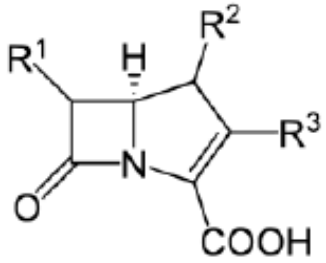
- They are resistant to β-lactamases and active against aerobic gram-negative rods.
- They have no activity against gram-positive bacteria or anaerobes.
- Aztreonam is the only commercially available monobactam.
- It is administered either IV or IM and can accumulate in patients with renal failure.
- Relatively nontoxic, but it may cause phlebitis, skin rash and, occasionally, abnormal liver function tests.
- Penicillin-allergic patients tolerate aztreonam without reaction.
- Monobactams have monocyclic beta lactam ring and are resistant to beta lactamses.



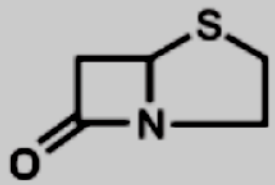
# 4.2.4. ANTIBIOTIK PENEM DAN KARBAPENEM

**4. Carbapenems**

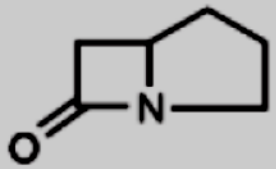
- Synthetic β-lactam antibiotics differ in structure from the penicillins in that the sulfur atom of the thiazolidine ring has been externalized and replaced by a carbon atom.
- Penetrate body tissues and fluids well, including CSF.
- All are cleared renally, and the dose must be reduced in patients with renal insufficiency
- Broad spectrum of antimicrobial activity with bactericidal activity against most Gram-positive and Gram-negative aerobic and anaerobic pathogenic bacteria.
- They resist hydrolysis by most β- lactamases.
- Pseudomonas are naturally resistant



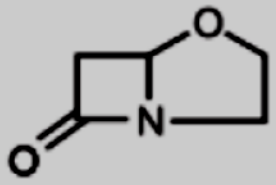
(d) Penicillin nucleus: Which includes 6-carbonyl aminopenicillanic acid. So Penicillin G is named benzylpenicillin if R is benzene ring.



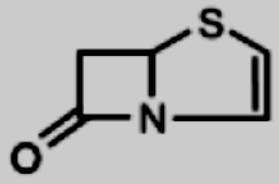

(1) Penam



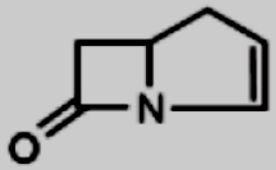

(2) Carbapenam



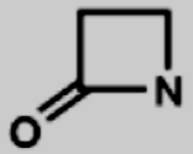

(3) Oxapenam



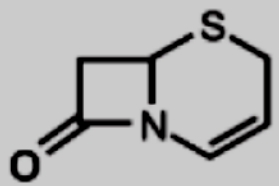

(4) Penem



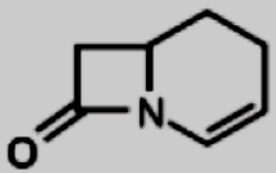

(5) Carbapenem



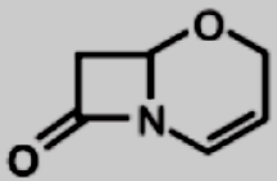

(6) Monobactam




(7) Cephem




(8) Carbacephem




(9) Oxacephem

*Review*

# Recent Developments in Penem Antibiotics: Structural and Therapeutic Perspectives

Aura Rusu [1], Octavia-Laura Oancea [2,*], Elena Donici [3] and Livia Uncu [3]

**Abstract:** This review examines the latest progress of β-lactam antibiotics, focusing on penems. Penems are distinguished by their unique structural characteristics and remarkable antibacterial activity. The structural characteristics of the class that differentiate it from carbapenems or monobactams are addressed. Notable representatives such as sulopenem and faropenem are discussed. Faropenem's stability and efficacy against resistant bacterial strains emphasize the therapeutic potential of penems. The review highlights sulopenem's recent FDA approval, marking a key point in treating uncomplicated urinary tract infections caused by specific bacteria in adult women with minimal or no other options for oral antibiotic treatment. The review covers sulopenem's structural considerations, physicochemical properties, mechanisms of action, antibacterial activity, and clinical pharmacology. The development of penem derivatives is also addressed, emphasizing their potential in combating resistant bacterial infections. Despite having few approved representatives, penems show promising prospects for future design and may significantly contribute to the fight against bacterial resistance. The review also highlights the challenges and future possibilities in penem research, including the need for improved oral bioavailability and the potential for combination therapies with β-lactamase inhibitors. Overall, penems are valuable antibacterial agents in the antimicrobial arsenal, offering hope in the ongoing battle against multidrug-resistant pathogens.

**Academic Editor:** Jean-Marc Sabatier

**Received:** 8 April 2025
**Revised:** 6 May 2025
**Accepted:** 9 May 2025
**Published:** 11 May 2025

**Citation:** Rusu, A.; Oancea, O.-L.; Donici, E.; Uncu, L. Recent Developments in Penem Antibiotics: Structural and Therapeutic Perspectives. *Molecules* **2025**, *30*, 2126. https://doi.org/10.3390/molecules30102126

**Copyright:** © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

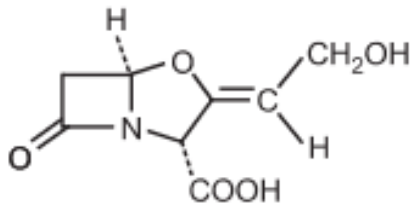
**Table 4.** Comparison of penems and carbapenems antibiotics [9,13,16,18,20,21,33,40,42].

| Feature | Penems | Carbapenems |
| --- | --- | --- |
| Stability to DHP-1 | Generally stable (e.g., faropenem, sulopenem) | Some require co-administration with DHP-1 inhibitors (e.g., imipenem + cilastatin) |
| Oral bioavailability | Oral forms (e.g., sulopenem etzadroxil, faropenem medoxomil) | Mostly IV [1]; poor oral bioavailability |
| β-Lactamase resistance | Moderate to high (depends on side chains) | High, especially against ESBLs and AmpC |
| Spectrum of activity | Broad: Gram-positive, Gram-negative, anaerobes; some MDR strains | Very broad: Gram-positive, Gram-negative, anaerobes, MDR strains |
| Representatives | Faropenem, Sulopenem | Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem |
| FDA Approved representatives | Sulopenem | Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem |
| Resistance mechanisms | Altered PBPs, carbapenemase production, efflux pumps, reduced outer membrane permeability, porin loss or modification; combined mechanisms | Altered PBPs, carbapenemase production, efflux pumps, porin loss or modification; combined mechanisms |
| Clinical use | UTIs, respiratory infections, skin and soft tissue infections, gynaecological infections | Broad use: sepsis, respiratory tract infections, intra-abdominal infections, meningitis, skin and soft tissue infections, complicated UTIs |
| Side effects | Similar to β-lactam antibiotics; sulopenem: diarrhoea | Similar to β-lactam antibiotics; imipenem may cause seizures in high doses |
| Combination therapies | Sulopenem with probenecid (organic anion transport inhibitor that delays renal excretion) | Some with β-lactamase inhibitors (e.g., relebactam); some with DHP-1 inhibitors (e.g., imipenem + cilastatin) |

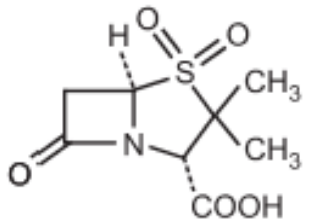
[1] IV—intravenous.

## β-Lactamses inhibitors

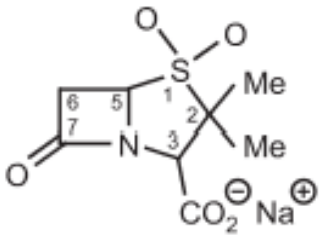
- β-lactamases are a family of enzymes involved in bacterial resistance to beta-lactam antibiotics.
- They act by breaking the beta-lactam ring that allows penicillin-like antibiotics to work.
- Strategies for combating this form of resistance have included the development of new beta-lactam antibiotics that are more resistant to cleavage and the development of the class of enzyme inhibitors called beta-lactamase inhibitors.
- Although β-lactamase inhibitors have little antibiotic activity of their own, they prevent bacterial degradation of beta-lactam antibiotics and thus extend the range of bacteria the drugs are effective against.



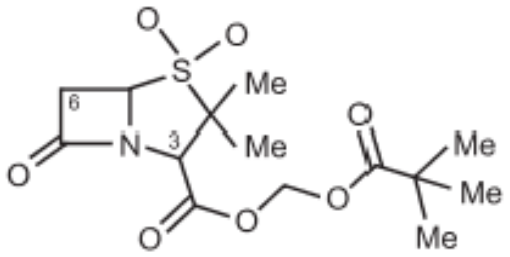
Clavulanic acid



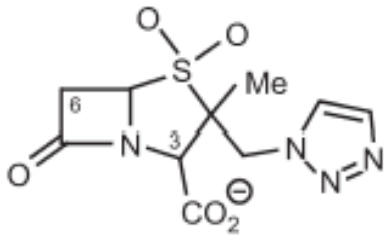
Sulbactam



Sulbactam



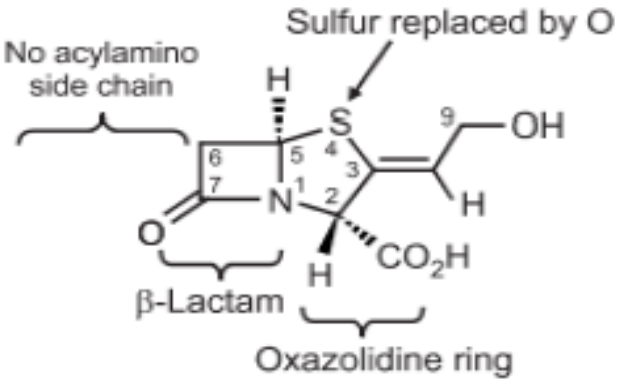
Sulbactam oral ester

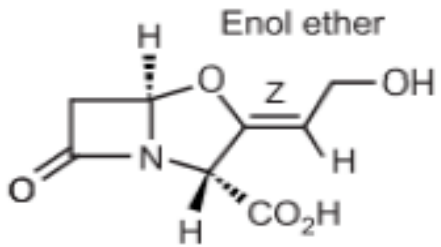


Tazobactam

Essential requirements for β-lactamase inhibition are:

- Strained β-lactam ring.
- Enol ether.
- The double bond of the enol ether has the Z-configuration (Activity is reduced, but not eliminated if the double bond is E).
- No substitution at C-6.
- R-Stereochemistry at positions 2 and 5.
- Carboxylic acid group.




***Uses***

- In the treatment of infections known or believed to be caused by gram-negative bacteria, as β-lactamase production is an important contributor to beta-lactam resistance in these pathogens.
- Addition of clavulanic acid re-establishes the activity of amoxicillin against β-lactamase producing resistant E. coli, H. influenzae, Klebsiella, N. gonorrhoeae, Proteus, Staph aureus, Salmonella and Shigella.

# KIMIA MEDISINAL
# OBAT GOL. ANTIBIOTIK
# PART 2

apt. Nova Ermawati, M.Farm

# 4. HKSA – QSAR OBAT GOL. ANTIBIOTIK

## 4.3. ANTIBIOTIK GOL. AMINOGLIKOSIDA

## 2. Classification and Chemistry of Aminoglycosides (AGs)

AGs are a class of naturally occurring and semi-synthetic polyamino sugars that can be classified based on the substitution of the 2-deoxystreptamine (2-DOS) ring, a common building block present on most AGs (Figure 1). Accordingly, there are three main classes of AGs: 4,5-disubstituted 2-DOS AGs; 4,6-disubstituted 2-DOS AGs; and a third class encompassing monosubstituted 2-DOS AGs and streptomycin.

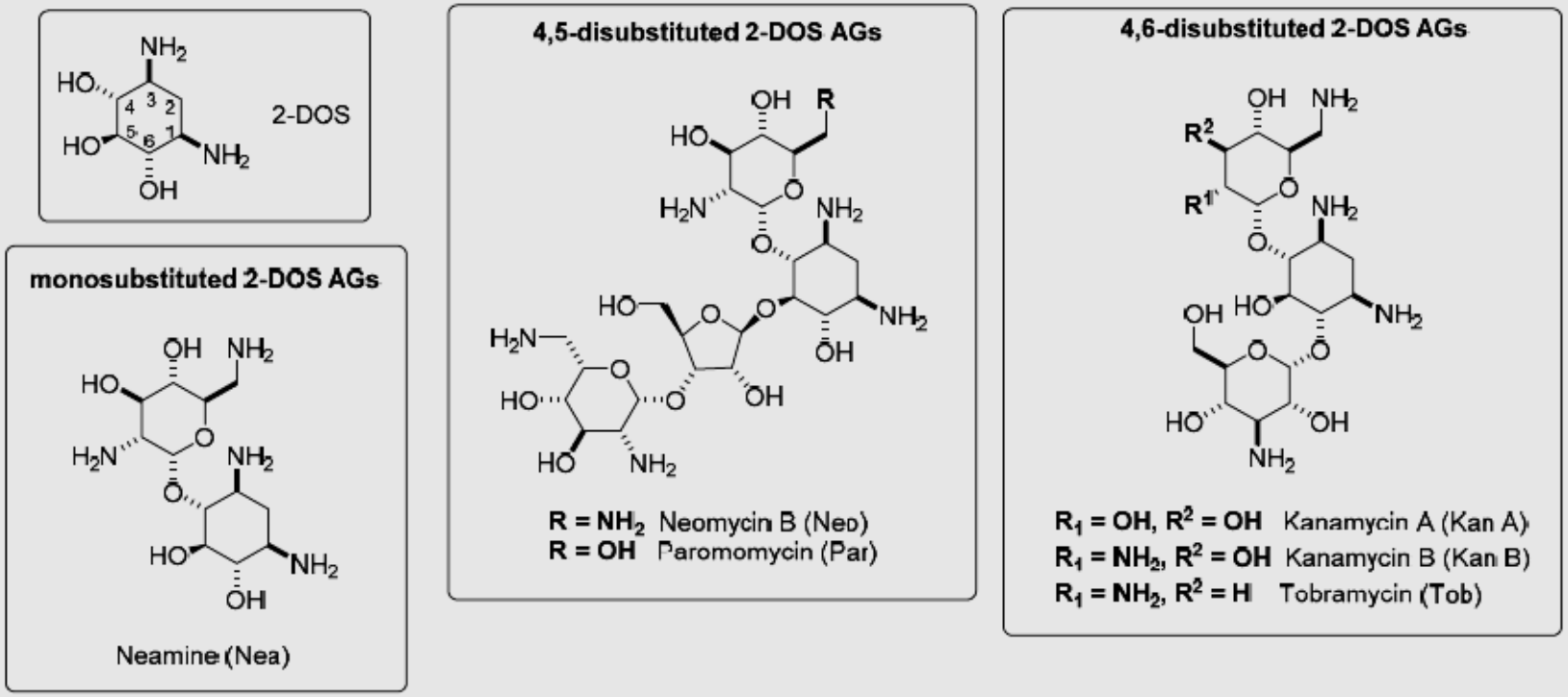



Figure 1. Structures of some aminoglycosides (AGs) discussed in this review.

https://doi.org/10.3390/antibiotics9080504

# KLASIFIKASI

Struktur inti yang dimiliki oleh hampir semua aminoglikosida adalah **cincin 2-deoksistreptamin (2-DOS)**

**Ada 3 gol utama dari aminoglikosida**

1. Monosubstituted 2-DOS
2. 4,5-Disubstituted 2-DOS
3. 4,6-Disubstituted 2-DOS

- Antibiotik Aminoglikosida merupakan antibiotic spektrum luas, memiliki aktivitas pada bakteri gram negative, aerobic dan mikobakteri
- Yang termasuk aminoglikosida: gentamicin, tobramycin, amikacin, neomycin, plazomicin, paromomycin, and streptomycin,
- **Mekanisme aksi**

1. Masuk ke dalam bakteri
   - ikatan awal pada membran luar (anionik),
   - kemudian masuk aktif bergantung oksigen → tidak efektif pada anaerob.

2. Berikatan kuat dengan subunit ribosom 30S bakteri.

3. Mengganggu sintesis protein melalui tiga cara
   a) Menghambat inisiasi pembentukan kompleks ribosom.
   b) Menyebabkan misreading mRNA → protein salah terbentuk.
   c) Memecah poliribosom menjadi unit kecil yang tidak aktif.

4. Akibat protein salah bentuk, membran bakteri rusak → terjadi "leak" → kematian sel bakteri (BAKTERISIDA)

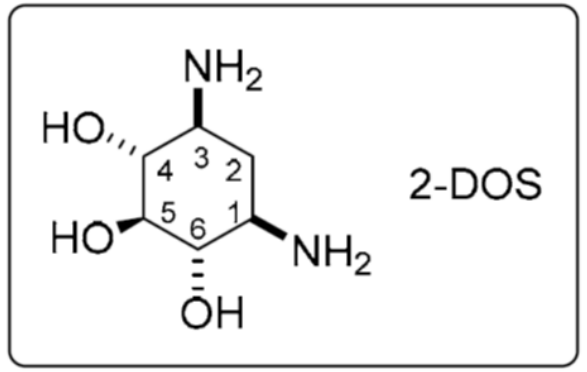
**RESISTENSI**

- **Mekanisme resistensi paling umum** terhadap aminoglikosida adalah **modifikasi enzimatik** oleh *aminoglycoside-modifying enzymes* (AMEs).

- **Prinsip Dasar Mekanismenya**
  - ❑ Aminoglikosida (AG) diserang oleh enzim bakteri yang **menambahkan gugus kimia tertentu** pada struktur obat.
  - ❑ Modifikasi ini mengubah bentuk kimia AG sehingga:
    - ✓ **Tidak bisa berikatan dengan targetnya**, yaitu **ribosom 30S—16S rRNA**,
    - ✓ Obat menjadi **tidak aktif** → bakteri menjadi **resisten**.
- Jadi resistensi terjadi karena **obat di-"edit" oleh bakteri**, bukan merusak target.

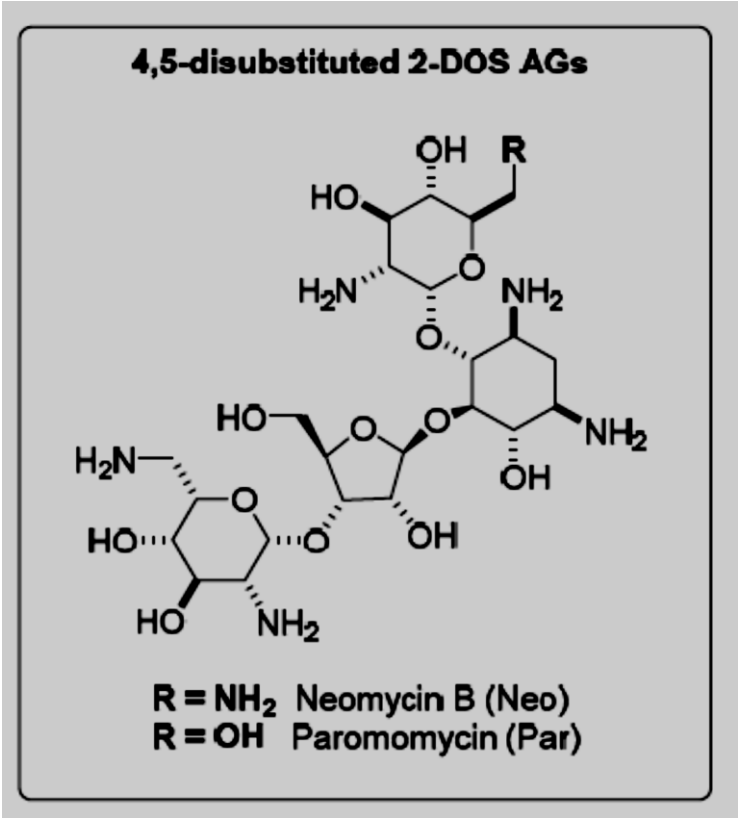
| Jenis Toksisitas | Mekanisme | Gejala/Manifestasi | Reversibilitas | Obat yang paling toksik |
|---|---|---|---|---|
| **Nefrotoksisitas** | Akumulasi di tubulus proksimal → nekrosis sel | ↑ Kreatinin, proteinuria, silinder | Umumnya reversibel | Neomisin, Gentamisin |
| **Ototoksisitas koklear** | Kerusakan sel rambut koklea akibat ROS | Tinitus, tuli sensorineural | Sering irreversibel | Neomisin, Amikasin |
| **Ototoksisitas vestibular** | Kerusakan sel rambut vestibular | Vertigo, ataksia | Kadang irreversibel | Streptomisin, Gentamisin |
| **Blokade neuromuskular** | Inhibisi pelepasan ACh | Paralisis, depresi napas | Reversibel (antidot) | Semua, terutama bila dosis tinggi |

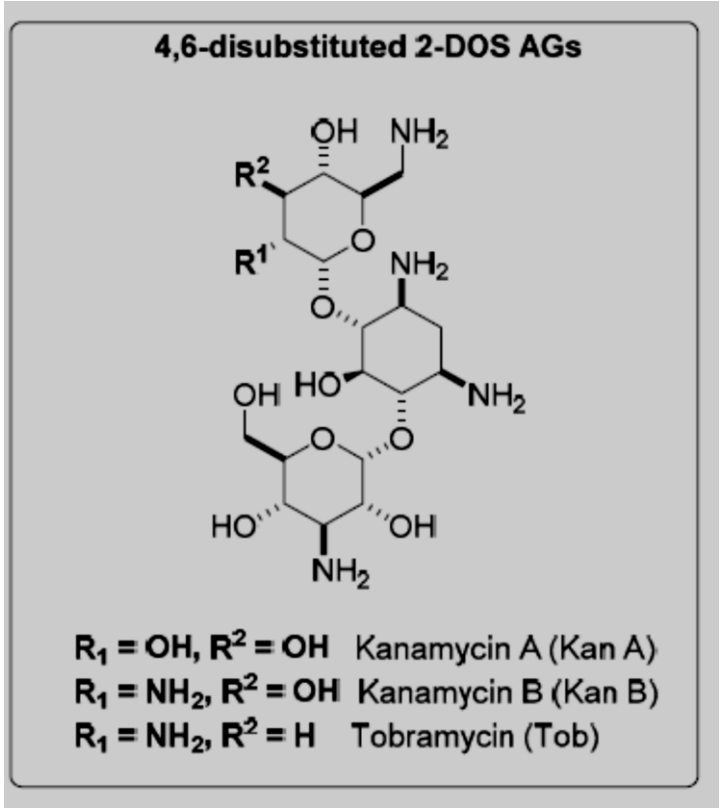
# Struktur–Aktivitas Aminoglikosida-AG




**1. Inti 2-deoksistreptamin (2-DOS)**

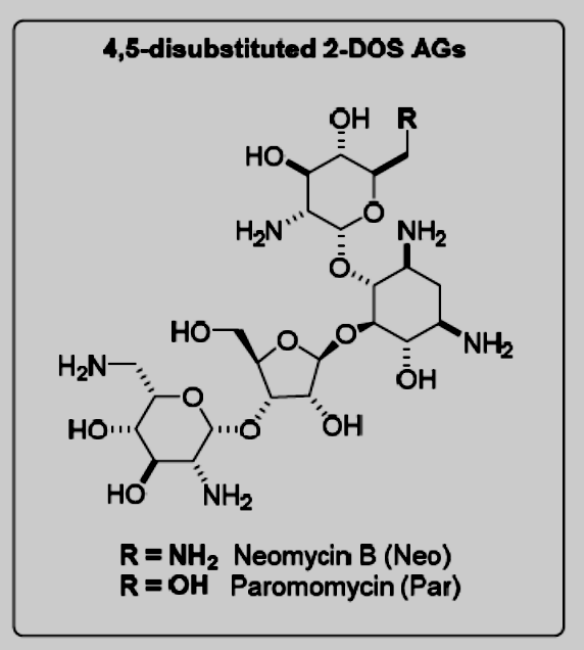
- Sebagian besar AG klinis memiliki cincin 2-DOS yang disubstitusi di posisi 4 dan 5 (4,5-disubstituted) atau 4 dan 6 (4,6-disubstituted).
- Substitusi ini sangat memengaruhi afinitas ke target (ribosom bakteri), kerentanan terhadap enzim modifikasi resistensi (AME), dan toksisitas.

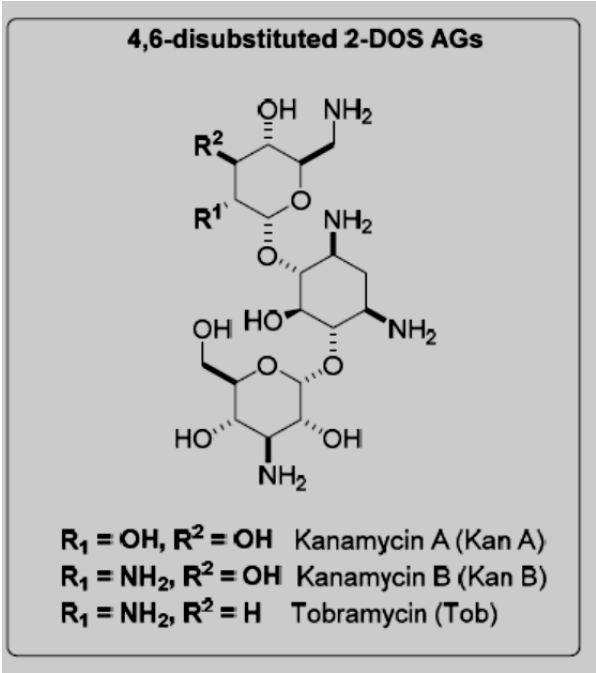


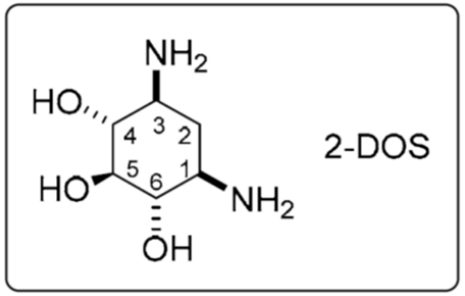



**2. Modifikasi gugus amino/hidroksil**

- Misalnya, modifikasi di posisi 2' dari 4,5-disubstituted AG bisa meningkatkan selektivitas terhadap ribosom bakteri dan menurunkan pengikatan ke ribosom mamalia (mengurangi toksisitas).
- Pada posisi 5" pada 4,5-AG, beberapa substituen dapat diterima tanpa kehilangan aktivitas, tapi jenis substituen (misalnya kelompok H-bond) memengaruhi kehilangan aktivitas atau selektivitas.
- Modifikasi di posisi tertentu juga bisa menghindari aksi enzim *AME-aminoglycoside-modifying enzymes* (misalnya enzim acetyltransferase atau phosphotransferase) → menurunkan resistensi.




# HSA/SAR AG

**3. Kelas 4,6-disubstituted vs 4,5-disubstituted**

- 4,6-AG (misalnya gentamisin, tobramisin, kanamisin) sangat umum dalam penggunaan klinis sistemik, tetapi sering diserang oleh enzim modifikasi seperti 16S rRNA methyltransferase (RMT-ribosom metil transferase).
- 4,5-AG (misalnya neomisin, paromomisin) cenderung lebih tahan terhadap beberapa mekanisme resistensi tertentu dan bisa lebih selektif terhadap bakteri vs sel mamalia bila dirancang dengan hati-hati.
- Struktur 4,5 bisa memberikan keuntungan dalam menghindari methylation pada posisi G1405 dari rRNA (yang merupakan target RMT) karena kontak langsung berbeda.

**4. Toksisitas (ototoksisitas / mitokondria)**

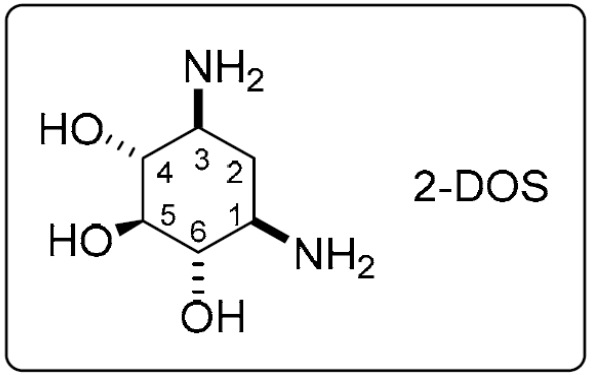
- Struktur AG mempengaruhi selektivitas terhadap ribosom bakteri vs ribosom mitokondria manusia. Contoh: apramycin (monosubstituted) menunjukkan disosiasi antara aktivitas antibakteri dan ototoksisitas karena ikatannya yang lemah ke ribosom mitokondria.
- Modifikasi tertentu (misalnya pada 4'-posisi) dapat mengurangi afinitas ke ribosom mamalia (mitokondria) → menurunkan efek samping.

**5. Resistensi oleh enzim modifikasi (AME)**

- Banyak AG disubstitusi untuk menghindari modifikasi oleh enzim seperti *aminoglikosida acetyltransferase (AAC), aminoglikosida phosphotransferase (APH), dan aminoglikosida adenylyltransferase (ANT)*.
- Strategi modifikasi struktur (SAR) digunakan untuk membuat AG yang resisten terhadap modifikasi enzim sekaligus mempertahankan aktivitas tinggi.

# HSA/SAR

| Aspek Struktur | Efek pada Aktivitas / Selektivitas / Resistensi |
|---|---|
| **Core 2-DOS: 4,5-disubstituted vs 4,6-disubstituted** | 4,6: umum klinis, tetapi rentan terhadap RMT; 4,5: lebih fleksibel untuk modifikasi dan bisa menghindari beberapa resistensi. |
| **Modifikasi di 2'-amine (4,5-AG)** | Alkylasi (mis. formamido, amido) dapat meningkatkan selektivitas ke prokariot ribosom & menghindari enzim modifikasi. |
| **Substituen di 5" pos (4,5-AG)** | Gugus yang mampu H-bond (mis. ureido, formamido) mempertahankan aktivitas & selektivitas; substitusi sembarangan bisa menurunkan aktivitas. |
| **Gugus amino di 6' atau 2' (pada cincin gula)** | Penting untuk interaksi dengan rRNA target → perubahan bisa mengurangi kemampuan pengikatan & aktivitas antibakteri. |
| **Modifikasi untuk menghindari enzim modifikasi (AME)** | Tambahan substituen di posisi kritis (mis. 2', 4') dapat mencegah aksi enzim acetyl- atau phosphotransferase dan mempertahankan efektivitas. |
| **Pengaruh terhadap toksisitas (mitokondria / ototoksisitas)** | Struktur yang lebih selektif (mis. modifikasi 4') dapat mengurangi ikatan ke ribosom mitokondria → menurunkan ototoksisitas. |



**Referensi & Link**

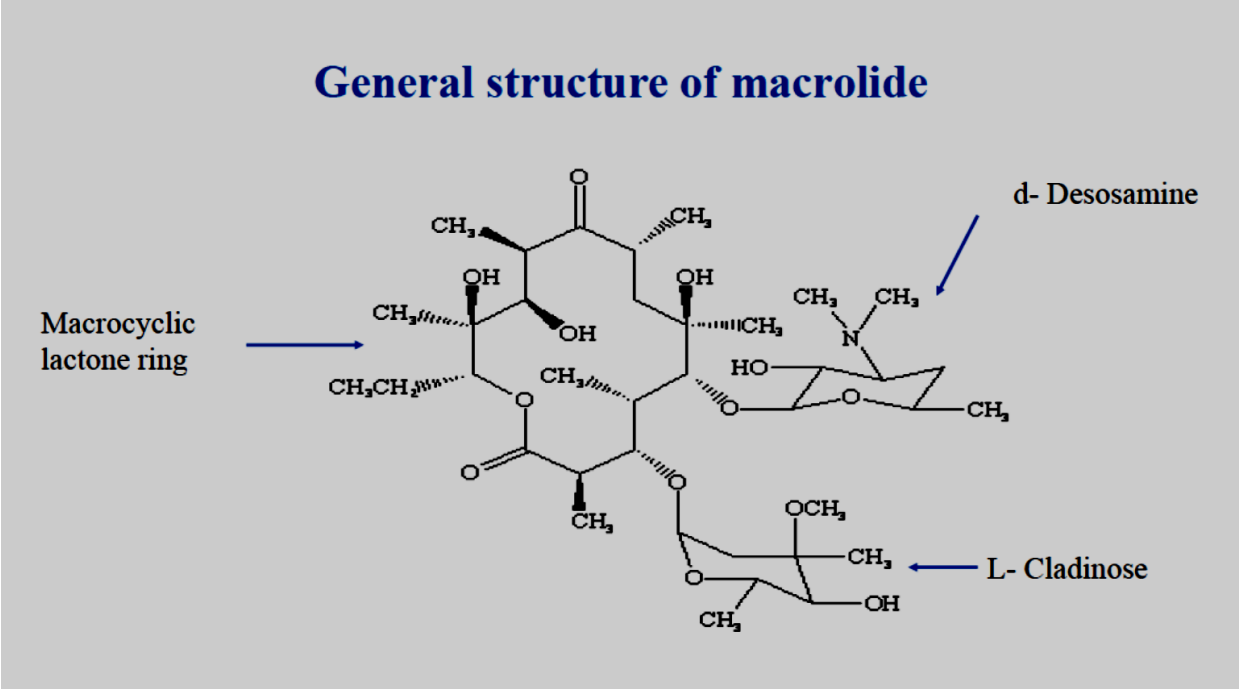

- Sati, G. C., Sarpe, V. A., Furukawa, T., et al. *Modification at the 2'-Position of the 4,5-Series of 2-Deoxystreptamine Aminoglycoside Antibiotics* … ACS Infectious Diseases, 2019. **PMC**.
- Quirke, J. C. K., Sati, G. C., Sonousi, A., dkk. *Structure-Activity Relationships for 5"-Modifications of 4,5-Aminoglycoside Antibiotics*. ChemMedChem, 2022. **PMC**.
- Crawley, V., Berghuis, A. M. *Drug-target networks in aminoglycoside resistance: hierarchy …* MedChemComm, 2016.
- “Aminoglycoside revival: …” – Ulasan struktur dan resistensi aminoglikosida. **PMC**.
- “Dissociation of antibacterial activity and aminoglycoside ototoxicity …” – studi pada apramycin (monosubstituted) dan ototoksisitas. **PMC**.

# 4. HKSA – QSAR OBAT GOL. ANTIBIOTIK

## 4.4. ANTIBIOTIK GOL. MAKROLIDA

# OVERVIEW

- **Makrolida** adalah suatu kelas antibiotik yang terdiri dari cincin lakton makrosiklik besar yang terikat pada gula-gula deoksi.
- Antibiotik ini bersifat **bakteriostatik** dan bekerja dengan cara mengikat **subunit ribosom 50S** bakteri, lalu **menghambat sintesis protein** pada bakteri.
- Makrolida terutama diperoleh dari genus **aktinomisetes**, seperti *Streptomyces* dan spesies terkait. Kompleks makrolida asli, **eritromisin A**, diisolasi pada tahun 1952 sebagai produk alami dari *Saccharopolyspora erythraea* (sebelumnya bernama *Streptomyces erythreus*).
- Contoh makrolida **eritromisin**, **klaritromisin**, **azitromisin**, **telitromisin**, **setromisin**, **moditromisin**




**Struktur Kimia Utama Makrolida**

Semua makrolida memiliki tiga komponen:

**1.Cincin lakton makrosiklik besar**

- ciri khas utama, berbentuk cincin besar (12–16 atom karbon).

**2.Gugus keton dan hidroksil**

- membantu dalam aktivitas antibakteri.

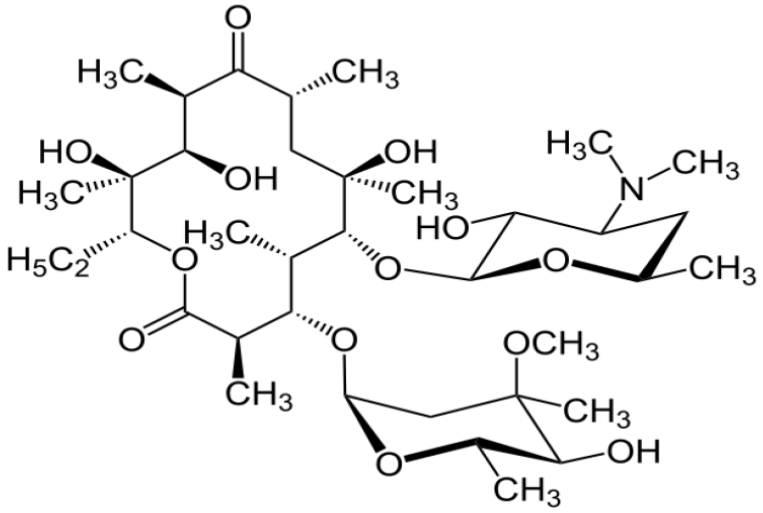
**3.Dua gula deoksi** (misalnya desosamin dan kladinosa)

- terikat dengan ikatan glikosidik.

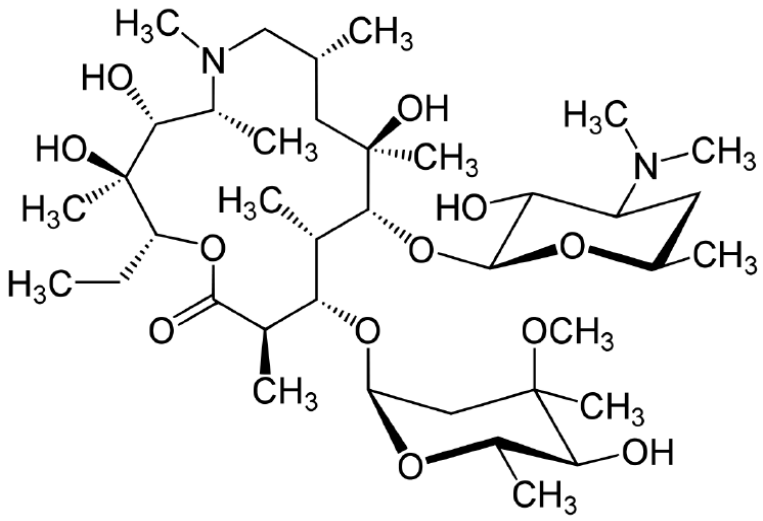
# MACROLIDE ANTIBIOTICS

- **12-membered-ring**
  - Methymycin
  - Neomethymycin
  - YC-17
  - Litorin
- **14-membered-ring**
  - *Natural compounds*
    - Erythromycin A to F
    - Oleandomycin
    - Sporeamicin
  - *Semi-synthetic derivatives*
    - Roxithromycin
    - Dirithromycin
    - Flurithromycin
    - Clarithromycin
- **15-membered-ring**
  - Azithromycin
- **16-membered-ring**
  - *Natural compounds*
    - Josamycin
    - Kitasamycin
    - Spiramycin
    - Midecamycin
  - *Semi-synthetic derivatives*
    - Rokitamycin
    - Miokamycin
- **17-membered-ring**
  - Lankacidin complex

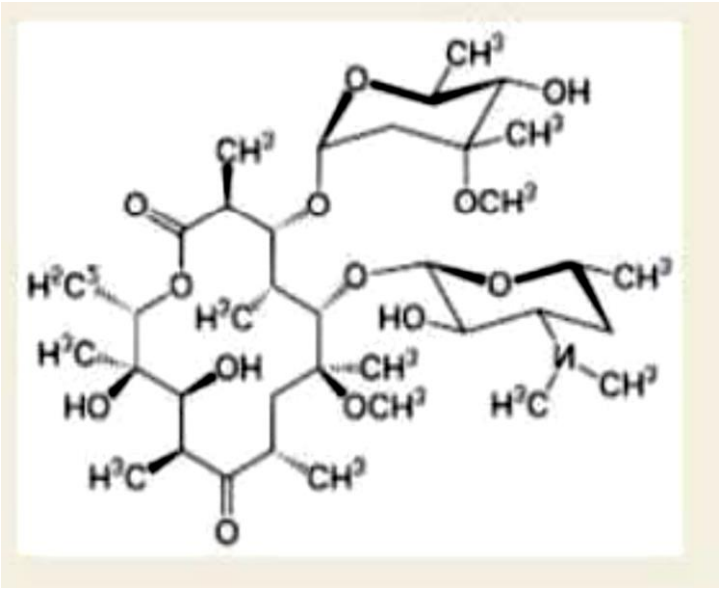
## Structure of Erythromycin



## Structure of Azithromycin



## Klaritromisin

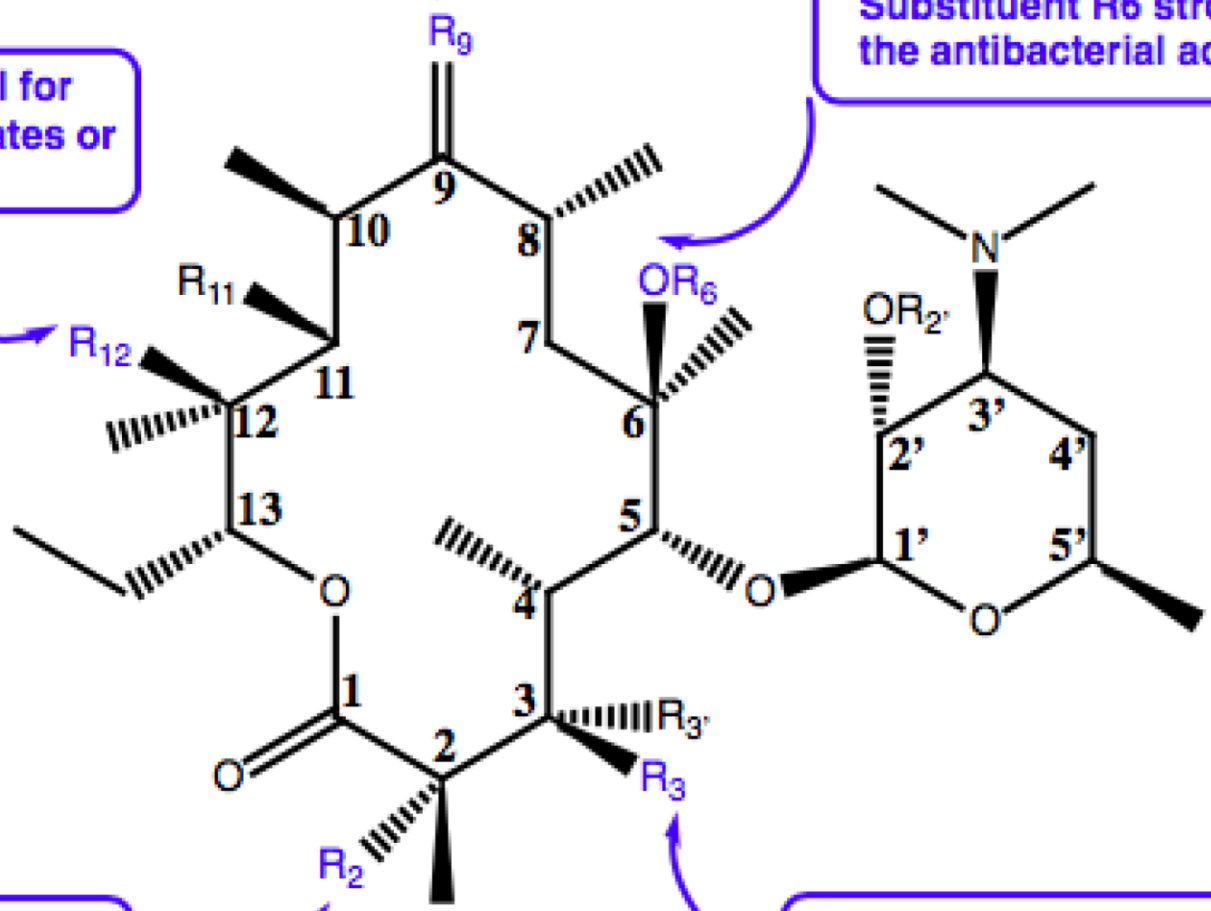


# HUBUNGAN STRUKTUR AKTIVITAS MAKROLIDA

9 oxime is essential for antibacterial activity, both activity and toxicity are increasing with increasing lipophilicity of substituent

Substituent R6 strongly influences the antibacterial activity

Methyl group C-12 is essential for antibacterial activity. Carbamates or carbazates are more potent.




$R_2$ = F more active and less toxic

L-cladinosine is important for antituberculosis potency of macrolides

# 4. HKSA – QSAR OBAT GOL. ANTIBIOTIK

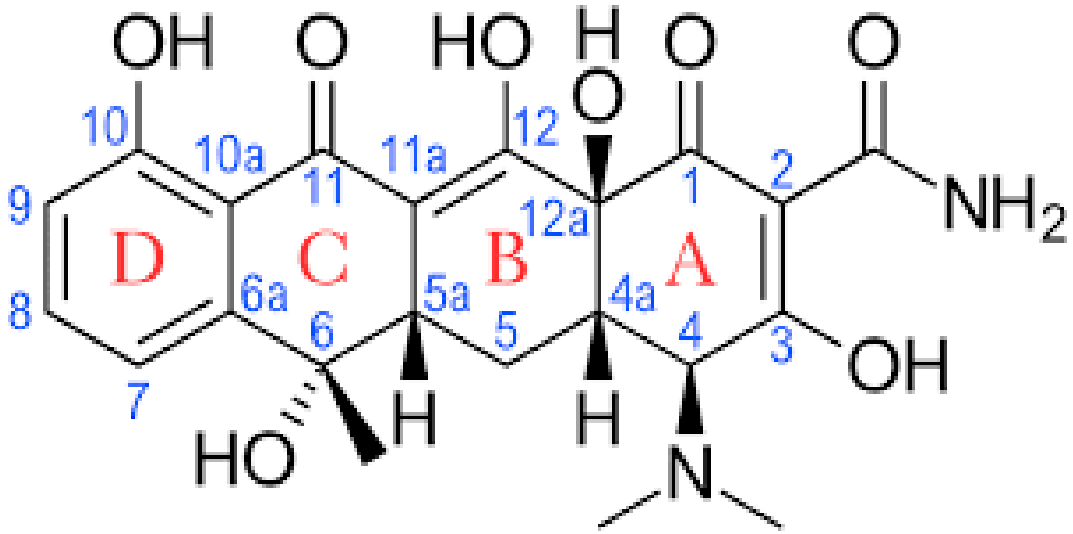
## 4.5. ANTIBIOTIK GOL. TETRASIKLIN

| Aspek | Keterangan |
|---|---|
| **Kelas obat** | Antibiotik spektrum luas (bakteriostatik) |
| **Subkelas** | Tetrasiklin generasi lama, tetrasiklin semisintetik, glycylcycline |
| **Contoh obat** | Tetrasiklin, oksitetrasiklin, doksisiklin, minosiklin, tigecycline |
| **Sumber** | Dihasilkan oleh Streptomyces spp. atau modifikasi semisintetik |
| **Mekanisme Aksi** | Mengikat subunit 30S → menghambat masuknya aminoacyl-tRNA → menghambat sintesis protein |
| **Spektrum bakteri** | Gram-positif & Gram-negatif, riketsia, klamidia, mikoplasma, spiroketa, protozoa tertentu |
| **Farmakokinetik** | Absorpsi oral baik; khelasi $Ca^{2+}$/$Mg^{2+}$/$Fe^{2+}$; distribusi luas; sebagian diekskresikan renalis (tetrasiklin) dan empedu (doksisiklin/minosiklin) |
| **Indikasi klinis** | Acne, infeksi rickettsia, kolera, bruselosis, pneumonia atipikal, klamidia, penyakit periodontal |
| **Kontraindikasi** | Kehamilan, laktasi, anak < 8 tahun (risiko diskolorasi gigi & gangguan tulang) |
| **Efek samping utama** | GI upset, fotosensitivitas, diskolorasi gigi, hepatotoksisitas, superinfeksi Candida/C. difficile |
| **Interaksi obat** | Antasida, susu, preparat besi → menurunkan absorpsi; meningkatkan efek warfarin |
| **Mekanisme resistensi** | Efflux pump, protein pelindung ribosom, inaktivasi enzim |
| **Kelebihan** | Spektrum luas, penetrasi jaringan baik, lini pertama untuk rickettsia & klamidia |
| **Kekurangan** | Resistensi meningkat, gangguan GI, fotosensitivitas, tidak aman untuk kehamilan & anak kecil |
| **Catatan penting** | Hindari konsumsi bersamaan dengan susu, antasida, dan suplemen mineral |

# OVERVIEW

# HUBUNGAN STRUKTUR AKTIVITAS

Struktur tetrasiklin memiliki **sistem tetrasiklik naftasena** (cincin A–D). Setiap posisi atom memiliki peran penting.




| Posisi | Gugus | Peran SAR |
|---|---|---|
| C1–C3 | β-diketo–enol + amida | Sangat penting → ikatan $Mg^{2+}$ & ribosom |
| C4 | Dimetilamino | Wajib untuk aktivitas klasik |
| C5–C9 | Titik modifikasi | Meningkatkan potensi, lipofilisitas, & stabilitas |
| C6 | OH | Hilang → absorpsi lebih baik (doksisiklin) |
| C7 | Aromatik | Meningkatkan aktivitas Gram-positif |
| C9 | Substitusi besar | Aktivitas terhadap bakteri resisten (tigecycline) |

## Structure Activity Relationship (SAR) of Tetracycline family agents

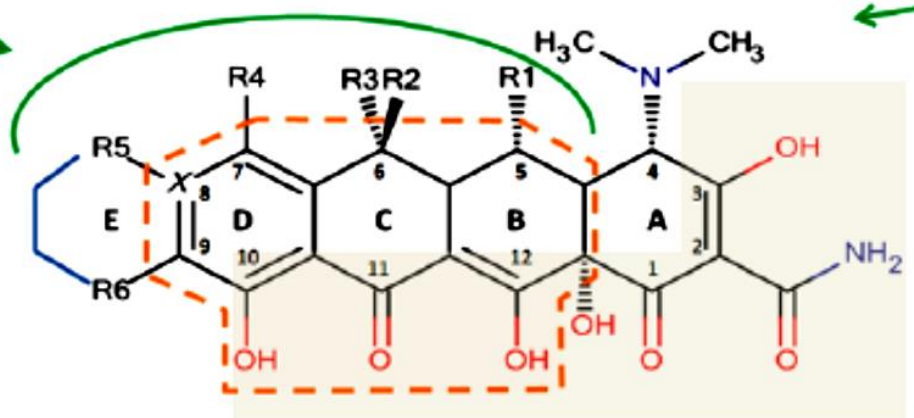
Orange polygonal: same anthracycline region with similarity score of 99%

Shaded: contact side with 30S rRNA

Green arc: possible substitutions for selected bacterial species and major contribution to logP

Upper peripheral modifiable region

4-(R)amino group: essential for antibacterial activity



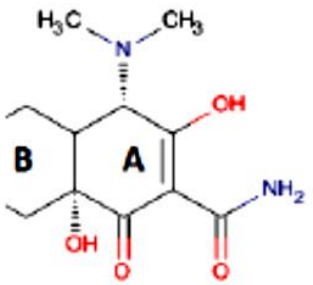

FDA approved modification since 2005 for antibacterial activity

Source of ROS (Radical Oxygen Species)

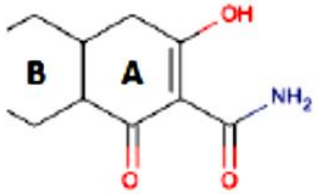
Lower peripheral non modifiable region

Ions chelation and antimetallo proteinasi activity

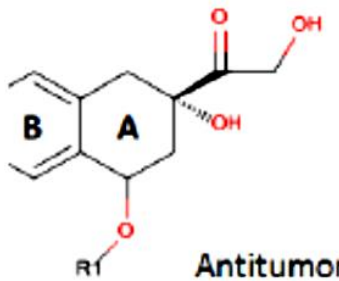
Substituents and conformation on ring A are the most important to determine the use in therapy:




Antibacterial




Antifungal

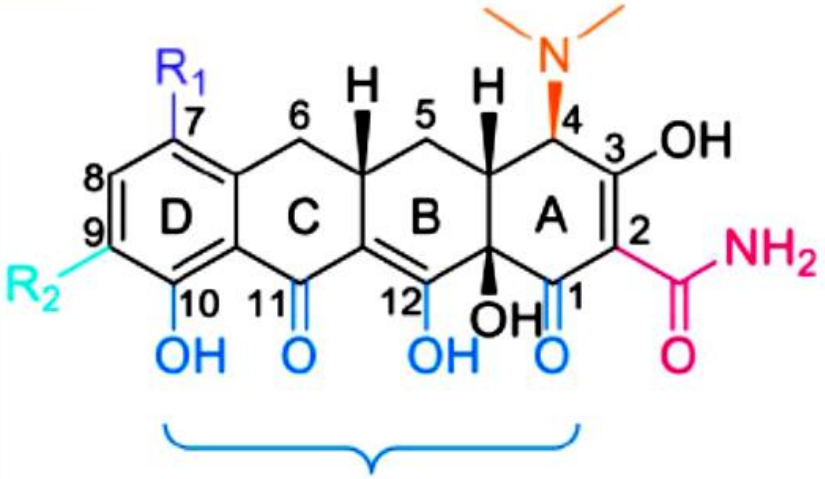



Antitumor

https://doi.org/10.3390/antibiotics1010001

Electron withdrawing groups or electron donating groups can improve activity.

Substitution or removal of dimethylamine reduces activity.




- The introduction of different side chains that contain amine groups affects antibacterial activity and bioavailability.
- When the total number of carbons in the amine side chain is more than 5, the binding rate of plasma protein is increased.

Replacement or alkylation of the amide reduces activity.

The hydroxyl and diketone groups on the skeleton are both important for antibacterial efficacy.

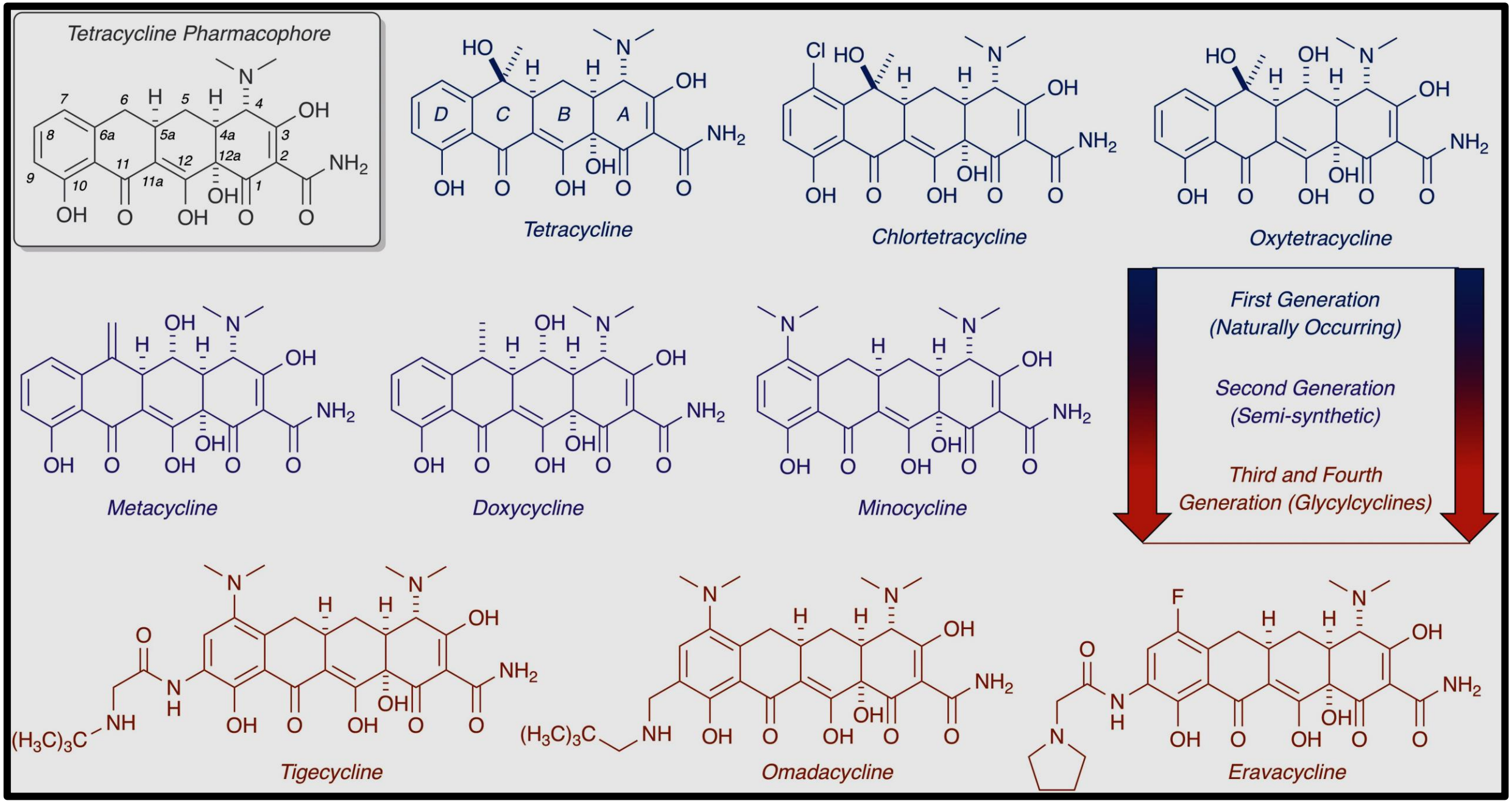
**Figure 4.** Structure–activity relationships of tetracyclines.

https://doi.org/10.3390/Molecules28041762

**Table 1.** Experimental data of TCs and their pharmacokinetics values (adapted from www.drugbank.ca).

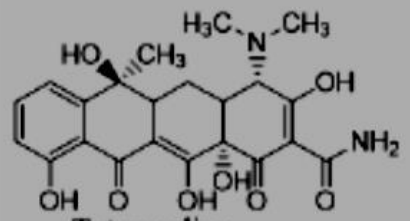
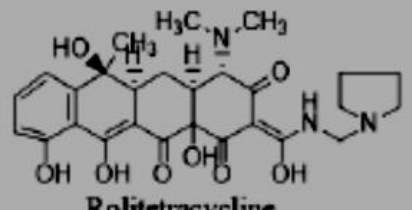
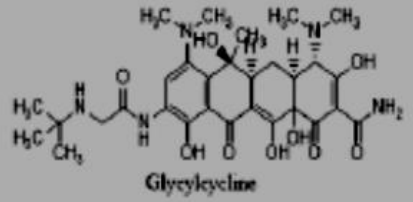
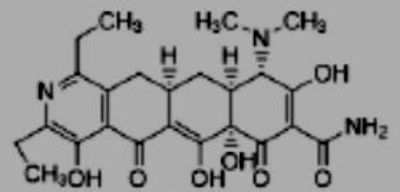
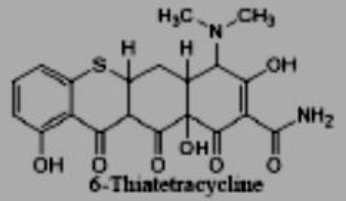
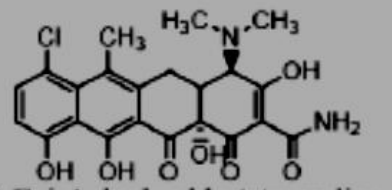
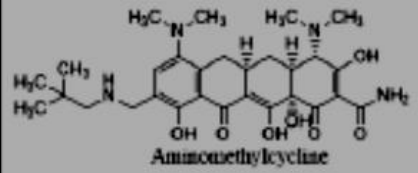
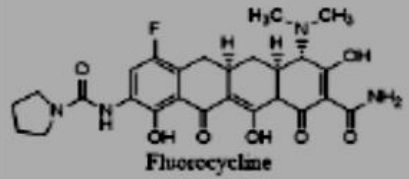
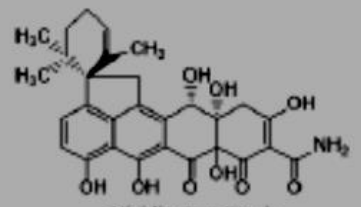
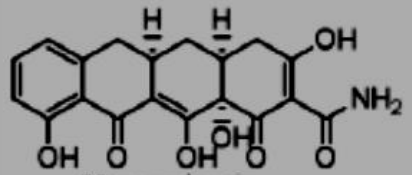
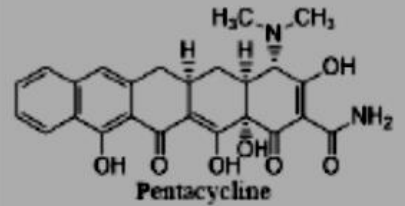
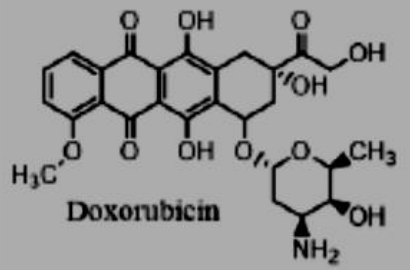
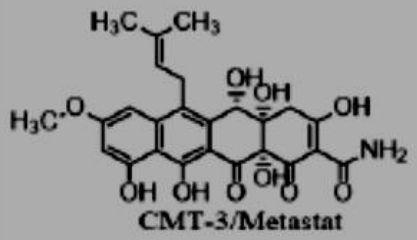
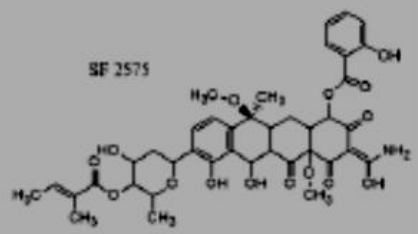
| Compounds | LogP | LogS | % Enteric absorption | % Serum protein binding | Renal clearance (mL/min) | Half-Life (hours) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Oxytetracycline | −1.3 | −3.14 | 58 | 30 | 90 | 10 |
| Tetracycline | −0.3 | −3.12 | 80 | 60 | 65 | 9 |
| Doxycycline | −0.2 | −2.87 | 93 | 85 | 16 | 15 |
| Demeclocycline | 0.2 | −2.52 | 66 | 75 | 31 | 13 |
| Chlorotetracycline | - | - | 30 | 55 | 35 | 6 |
| Meclocycline | - | - | - | - | - | - |
| Minocycline | 0.5 | - | 95 | 90 | 10 | 20 |
| Rolitetracycline | - | - | - | - | - | - |
| Tigecycline | 0.8 | - | - | 90 | - | 32 |
| Doxorububicine | −0.5 | - | - | 70 | - | 55 |

https://doi.org/**10.3390/antibiotics1010001**

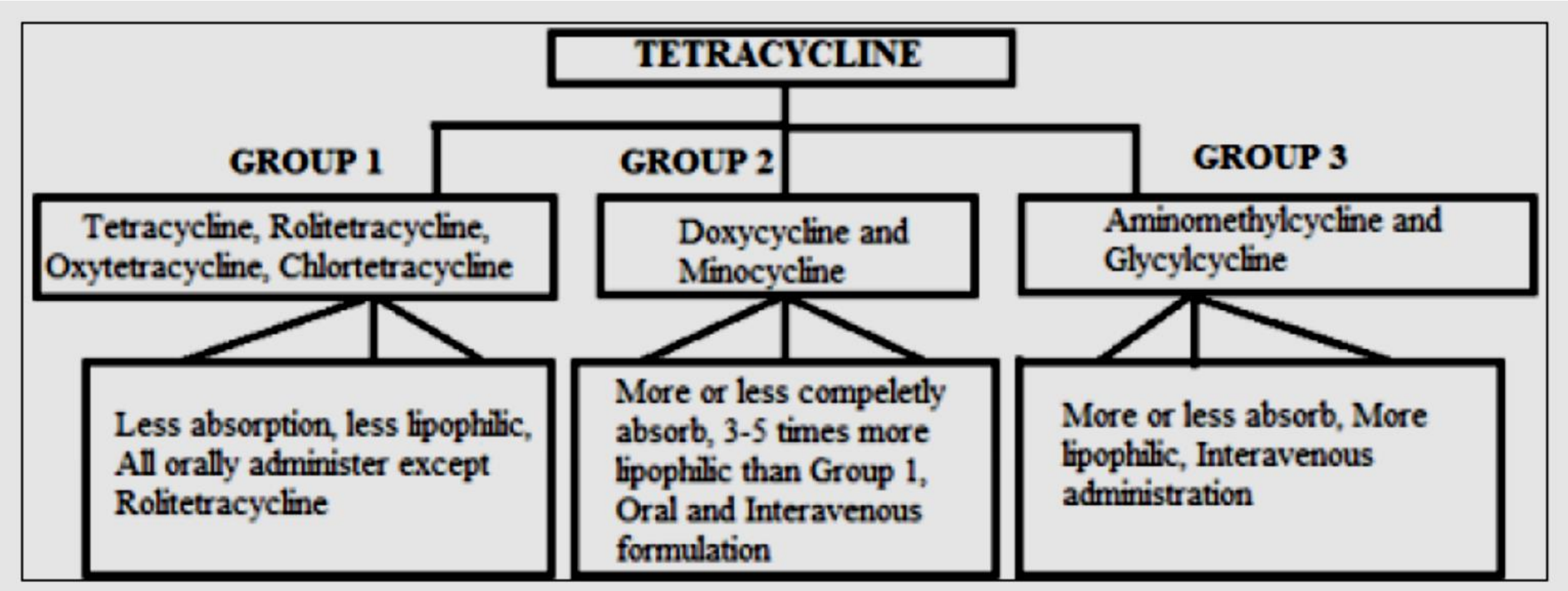



https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01058

**Table 1: Tetracyclines showed antibacterial, antifungal and antitumor activities [32].**

| | 1st Generation Natural Product | 2nd Generation Semi-Synthetic Product | 3rd Generation Synthetic Product Wide Spectrum | New 3rd Generation Synthetic Product Highly Bacterial Specific |
|---|---|---|---|---|
| Antibacterial (Typical Mechanism) Primary Target is 30S/ tRNA Ribosomal |  Tetracycline |  Rolitetracycline |  Glycylcycline |  Azatetracycline |
| Antibacterial (Atypical Mechanism) Primary Target is not Bacterial Ribosomal |  6-Thiatetracycline |  4-Epi-Anhydrochlortetracycline |  Aminomethylcycline |  Fluorocycline |
| Antifungal (Oxidative Stress) Lonophore and Chelating Mechanism |  Viridicatum Toxin |  Hypomicetin | Not Any |  Pentacycline |
| Antitumor (Multi-Target Mechanism) Pro Apoptotic and Oxidative Stress |  Doxorubicin |  CMT-3/Metastat |  SF 2575 | Not Any |

http://dx.doi.org/10.26717/BJSTR.2018.07.001475




http://dx.doi.org/10.26717/BJSTR.2018.07.001475

# 4. HKSA – QSAR OBAT GOL. ANTIBIOTIK

## 4.6. ANTIBIOTIK GOL. KUINOLON

# OVERVIEW ANTIBIOTIK KUINOLON

| Aspek | Penjelasan Ringkas |
|---|---|
| **Definisi** | Antibiotik sintetis yang bekerja dengan menghambat **DNA gyrase** dan **topoisomerase IV**, sehingga menghambat replikasi DNA bakteri. |
| **Sifat** | **Bakterisidal**, spektrum luas. |
| **Generasi** | **I:** Asam nalidiksat (UTI)**II:** Ciprofloxacin, Ofloxacin (Gram – termasuk Pseudomonas)**III:** Levofloxacin (Respiratori + Streptococcus)**IV:** Moxifloxacin, Gemifloxacin (Gram +, anaerob, atipikal) |
| **Spektrum Aktivitas** | **Gram –:** Enterobacteriaceae, Pseudomonas (cipro).**Gram +:** S. aureus, S. pneumoniae (levo, moxi).**Atypical:** Mycoplasma, Chlamydia, Legionella.**Anaerob:** Moxifloxacin. |
| **Mekanisme Aksi** | Menghambat **DNA gyrase** (Gram –) dan **topoisomerase IV** (Gram +) → DNA tidak dapat direplikasi → bakteri mati. |
| **Indikasi Klinis** | UTI, pneumonia, bronkitis, gastroenteritis, infeksi kulit, tulang, dan profilaksis antraks. |
| **Farmakokinetik** | Bioavailabilitas tinggi; penetrasi jaringan baik; interaksi dengan antasida, Fe, Zn, susu; ekskresi ginjal (kecuali moxifloxacin → hati). |
| **Efek Samping** | **Serius:** ruptur tendon, perpanjangan QT, neuropati perifer, gangguan glukosa, gangguan CNS.**Umum:** mual, diare, pusing. |
| **Kontraindikasi** | Kehamilan, anak-anak, pasien dengan risiko ruptur tendon. |
| **Resistensi** | Mutasi DNA gyrase/topo IV, efflux pump, penurunan porin, gen plasmid **qnr**. |

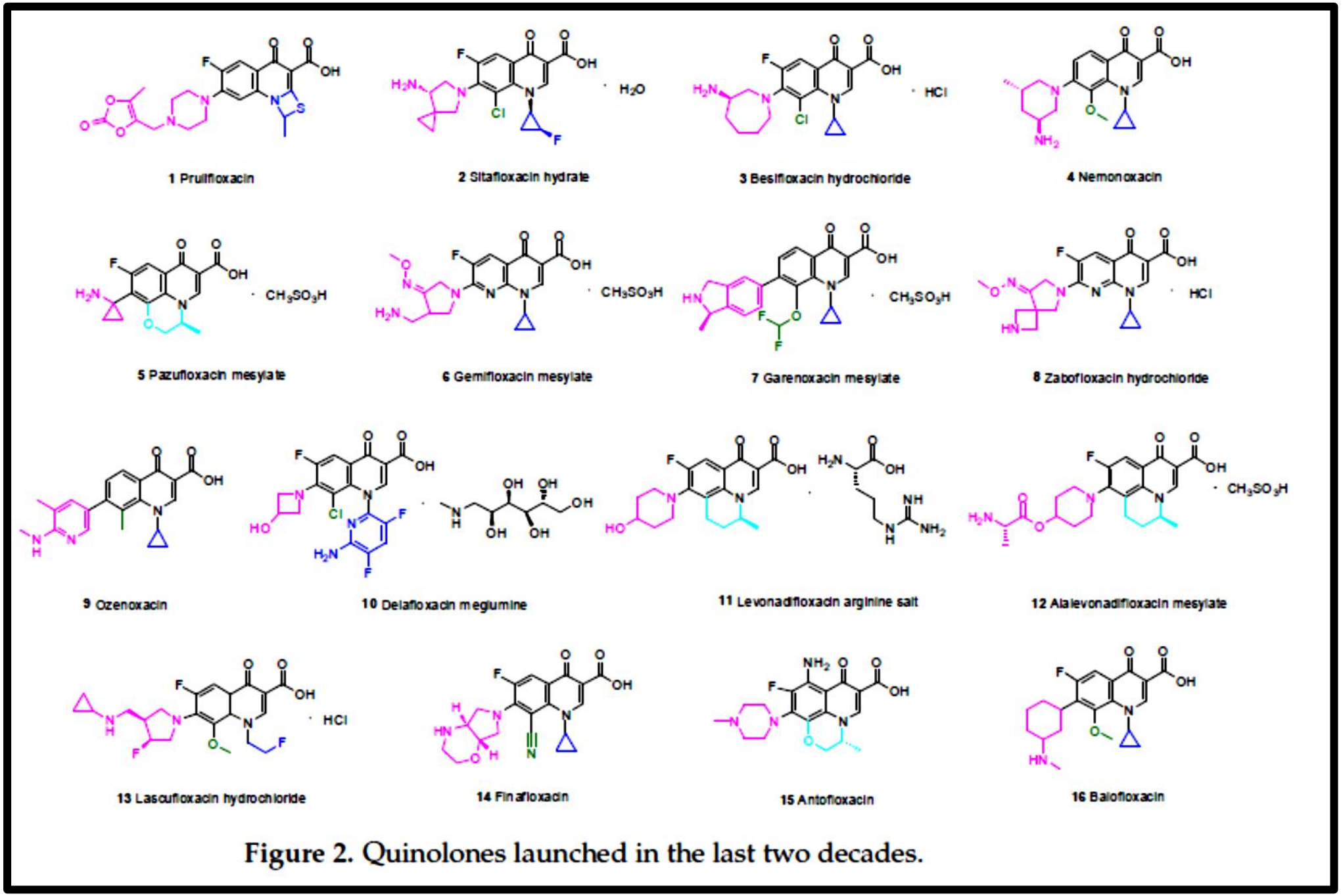



Figure 2. Quinolones launched in the last two decades.

https://doi.org/10.3390/Molecules28041762

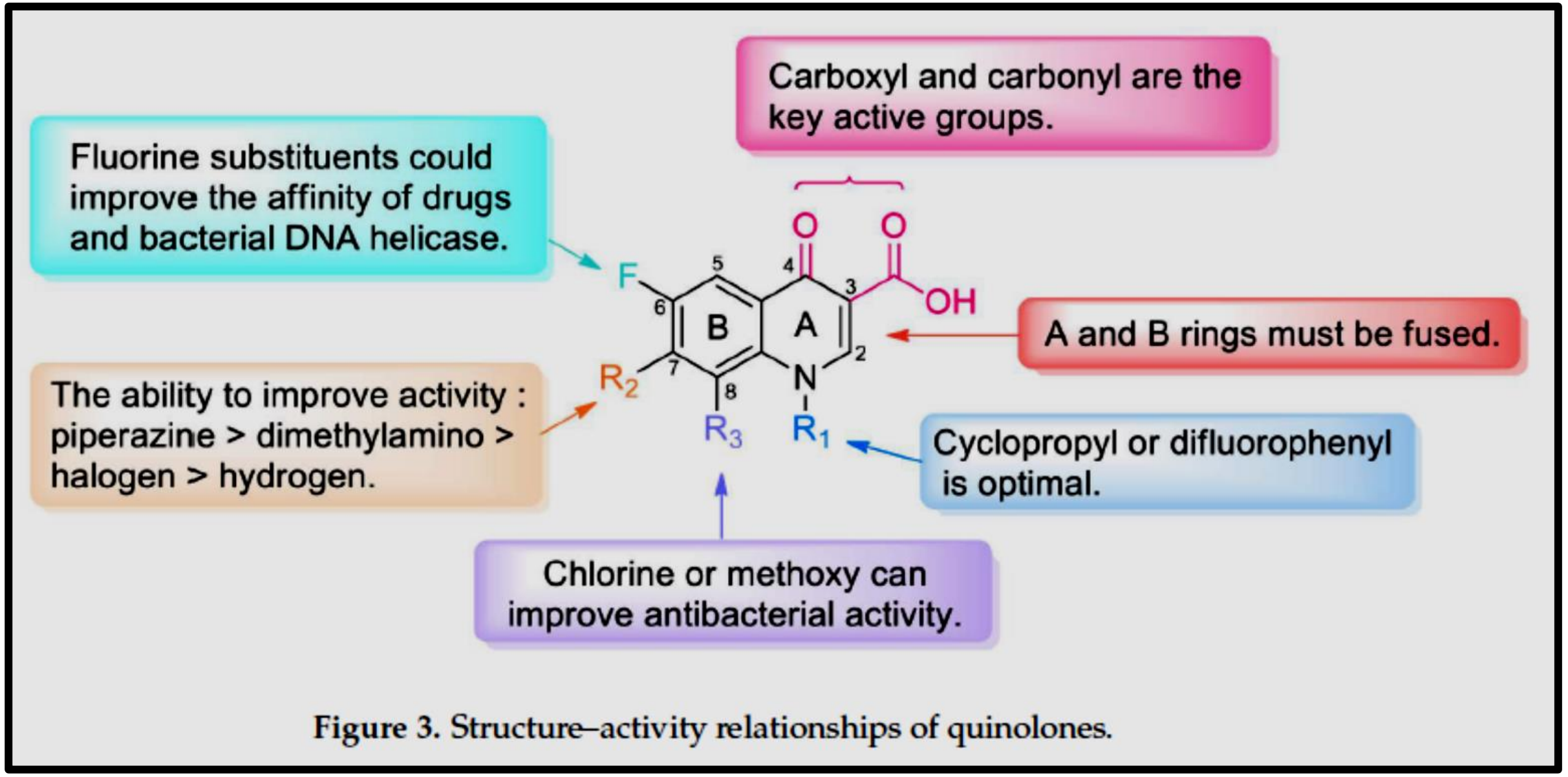
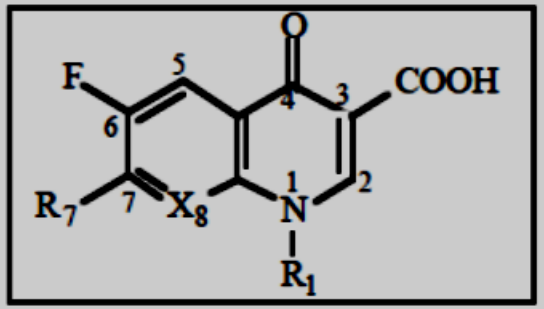


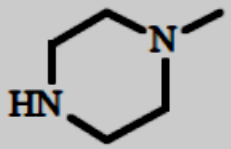
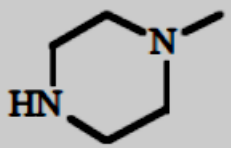
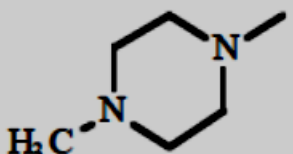
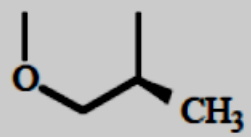
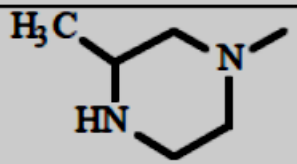

Figure 3. Structure–activity relationships of quinolones.

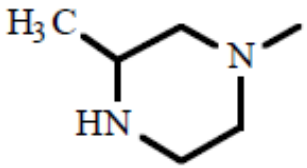
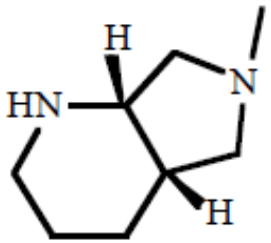
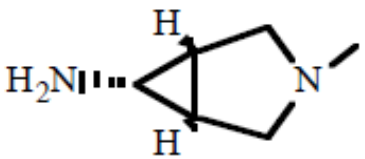
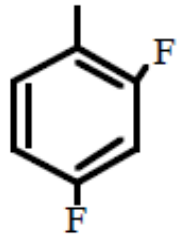
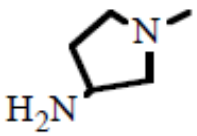
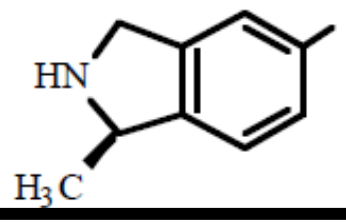
https://doi.org/10.3390/Molecules28041762

https://doi.org/10.2174/187152107779314179




Quinolone pharmacore

| Substance | Position $R_7$ | Position $X_8$ | Position $R_1$ | Group |
|---|---|---|---|---|
| Nalidixic acid (naphthyridone) | $CH_3$ | N | $-CH_2-CH_3$ | |
| Norfloxacin |  | C-H | $-CH_2-CH_3$ | I |
| Ciprofloxacin |  | C-H |  | II |
| Levofloxacin |  |  | | III |
| Grepafloxacin[a] $-CH_3$ at Position 5 |  | C-H |  | III |

| Substance | Position $R_7$ | Position $X_8$ | Position $R_1$ | Group |
|---|---|---|---|---|
| Gatifloxacin[a] |  | C-$OCH_3$ |  | IV |
| Moxifloxacin |  | C-$OCH_3$ |  | IV |
| Trovafloxacin[a] (naphthyridone) |  | N |  | IV |
| Clinafloxacin[a] |  | C-Cl |  | IV |
| Garenoxacin -H at Position 6 |  | C-$OCHF_2$ |  | IV |

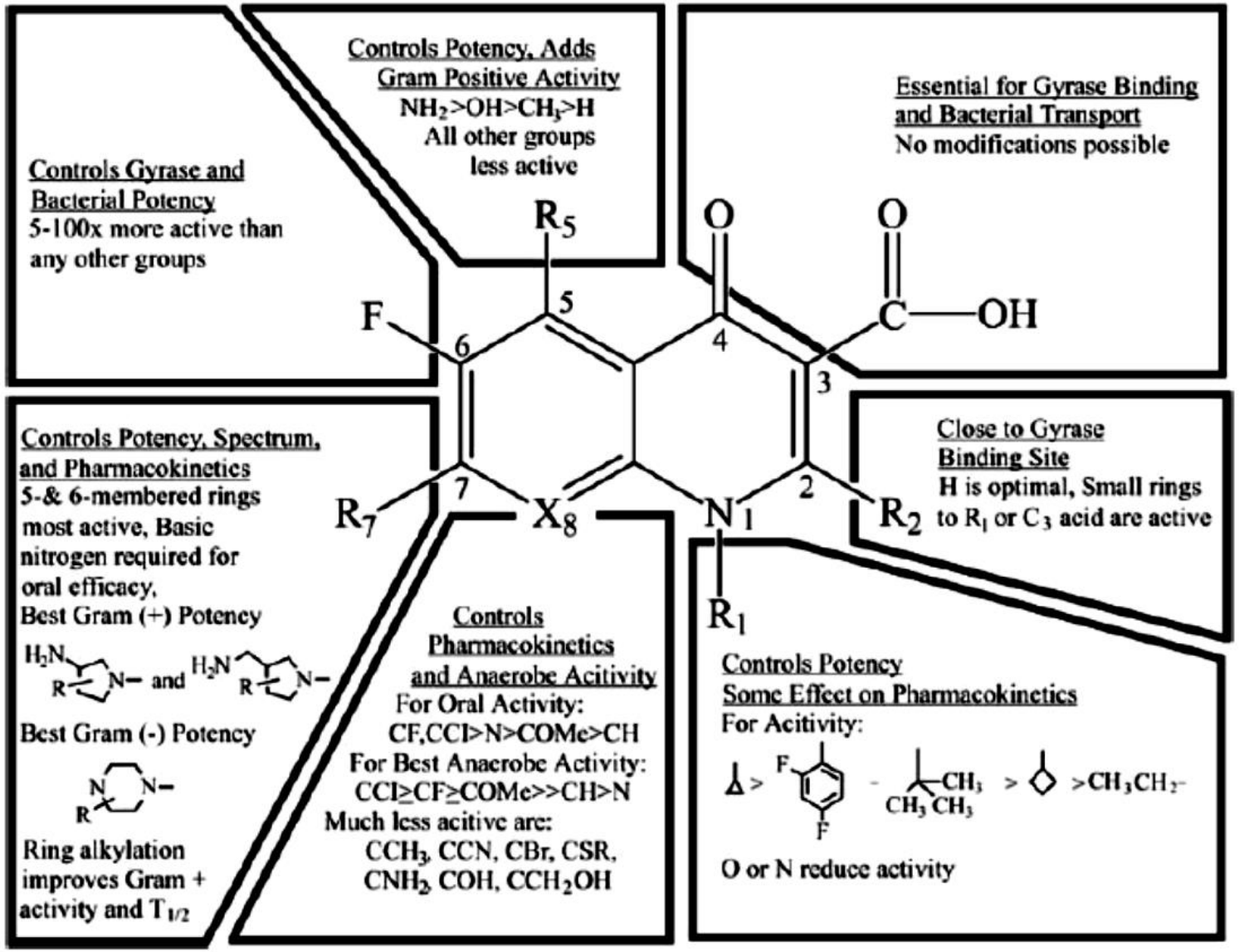



**Fig. (4).** Antibacterial structure-activity of quinolones. Gram(-), Gram-negative; Gram(+), Gram-positive. (From Domagala, J.M. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1994,** *33*, 685-706.; with permission).

https://doi.org/10.2174/187152107779314179

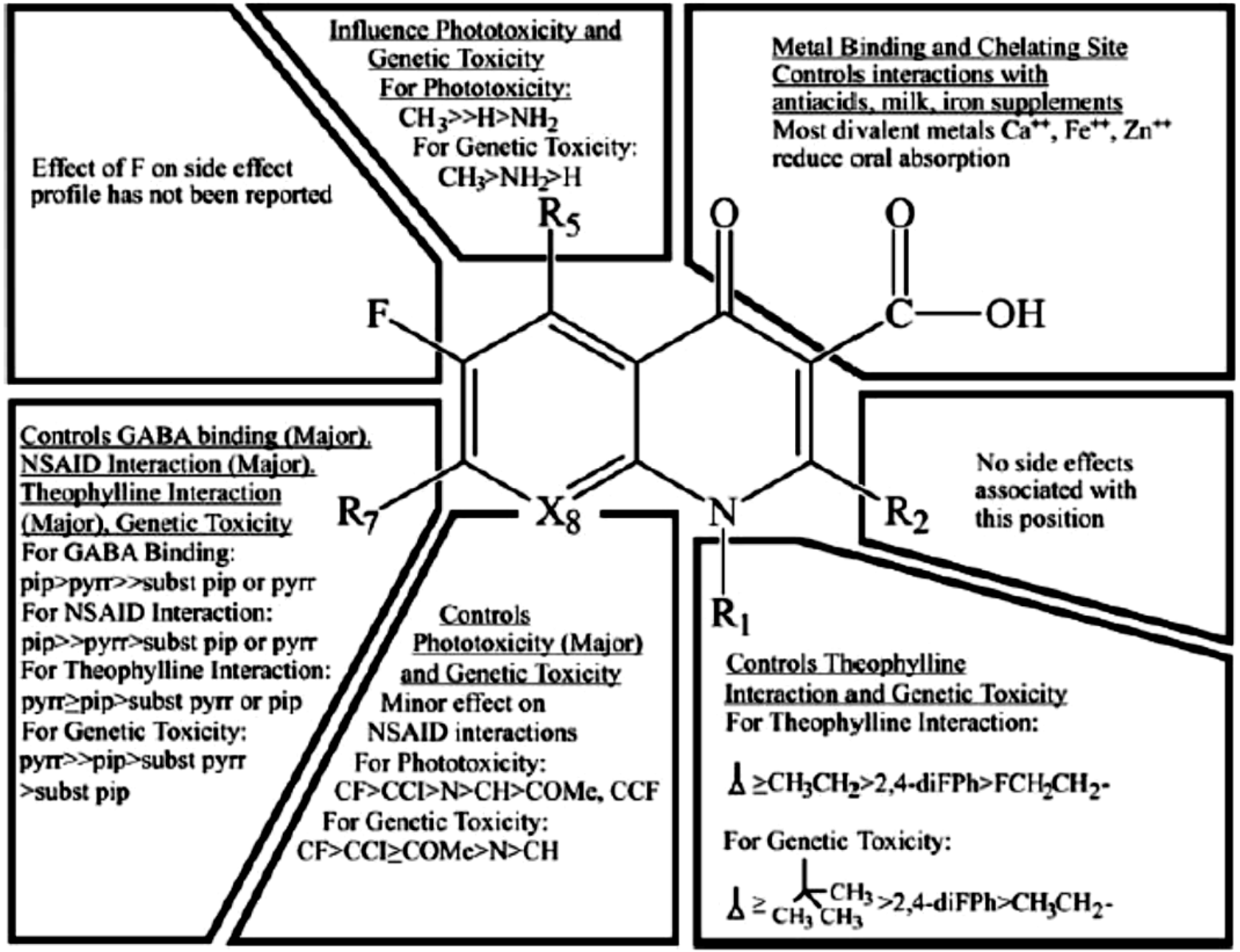



**Fig. (5).** Structure-sides effects of quinolones. Pip, piperazinyl; pyrr, pyrrolidinyl; diFPh, difluorophenyl. (From Domagala, J.M. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1994**, *33*, 685-706.; with permission).

https://doi.org/10.2174/1871521077793314179

**Table 2.** Generations of quinolones based on their antibacterial spectrum and pharmacokinetic properties.

| Quinolone generation | Characteristic features |
|---|---|
| **First** | Active against Gram negative bacteria.<br>High protein binding.<br>Short half life.<br>Low serum and tissue concentrations.<br>Uncomplicated urinary tract infection.<br>Oral administration. |
| **Second** | **Class I** (enoxacin, norfloxacin, lomefloxacin)<br>Enhanced activity against Gram negative bacteria.<br>Protein binding (50%).<br>Longer half life than the first generation.<br>Moderate serum and tissue concentrations.<br>Uncomplicated or complicated urinary tract infections.<br>Oral administration. |

| | |
|---|---|
| **Second**<br><br>https://doi.org/10.3390/molecules180911153 | **Class II** (ofloxacin, ciprofloxacin)<br>Enhanced activity against Gram negative bacteria.<br>Atipical pathogens, Pseudomonas aeruginosa (ciprofloxacin).<br>Protein binding (20%–50%).<br>Moderate to long half life.<br>Higher serum and tissue concentrations compared with class I.<br>Complicated urinary infections, gastroenteritis, prostatitis, nosocomial infections.<br>Oral and iv administration. |
| **Third** | Active against Gram negative and Gram positive bacteria.<br>Similar pharmacokinetic profile as for second generation (class II).<br>Similar indications and mode of administration. Consider for community aquired pneumonia in hospitalized patients. |
| **Fourth** | Extended activity against Gram positive and Gram negative bacteria.<br>Active against anaerobes and atypical bacteria.<br>Oral and i.v. administration.<br>Consider for treatment of intraabdominal infections. |

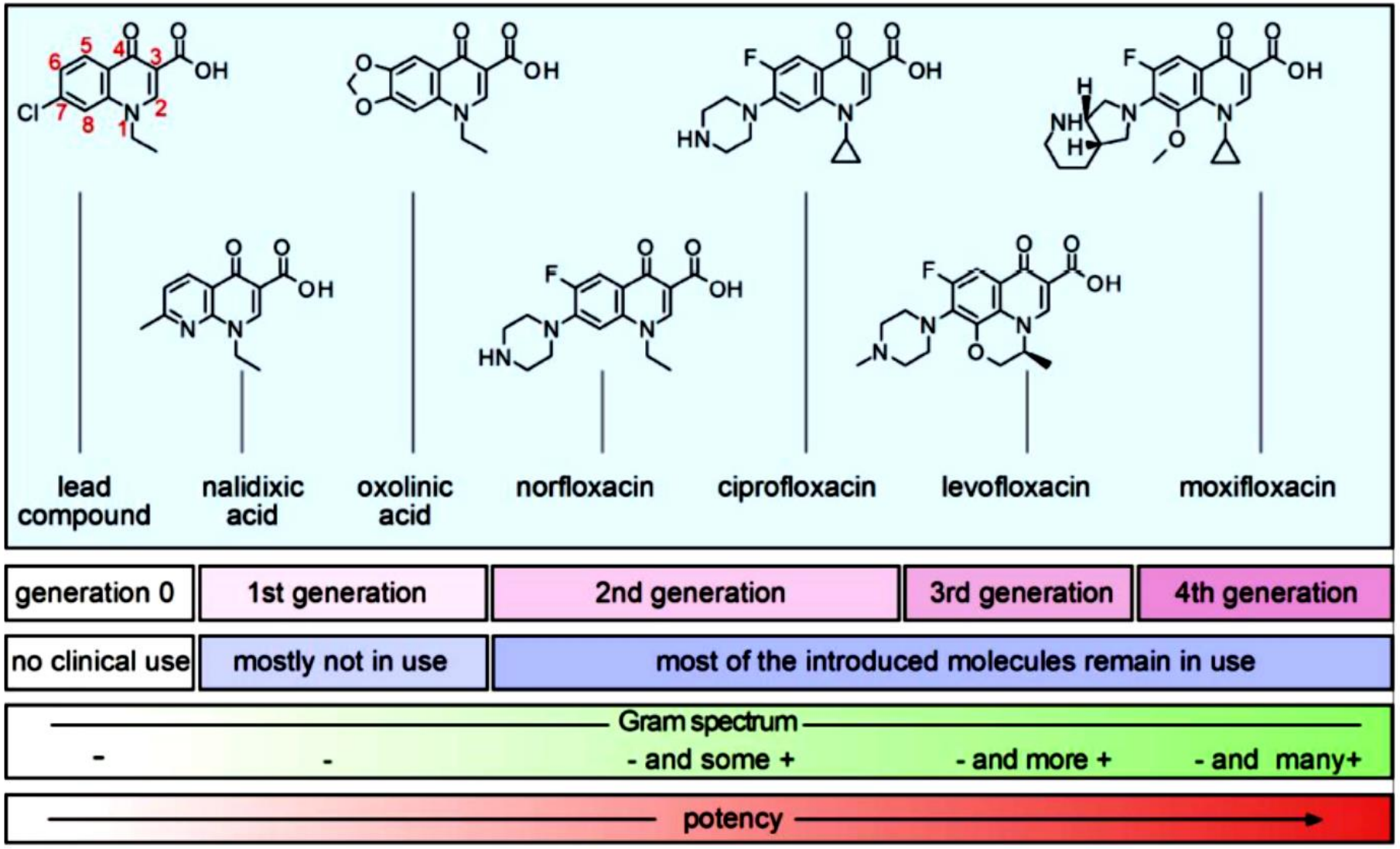



**Figure 1.** Overview of structures, classification, and relevant clinical aspects of the most important quinolones. Representation of potency is qualitative. The quinolones were classified according to time of discovery or marketed date [14,15]. Chemical formulae were prepared using a free version of ChemSketch (ACD/Labs, Toronto, ON, Canada).

https://doi.org/10.3390/Molecules26237153

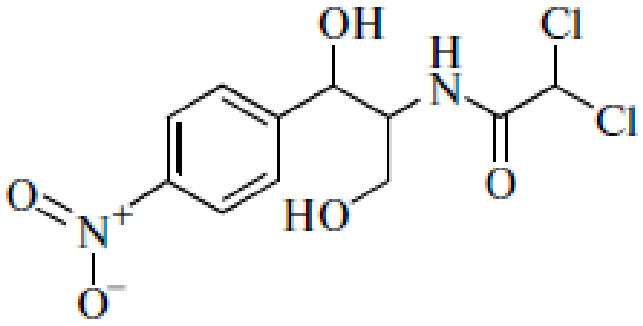
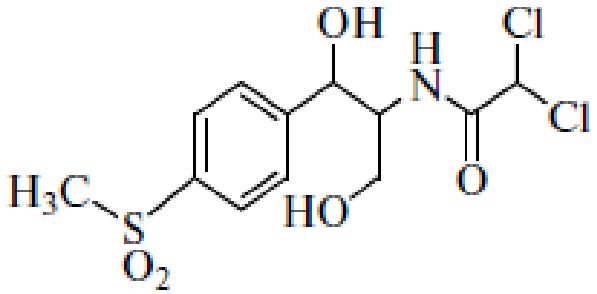
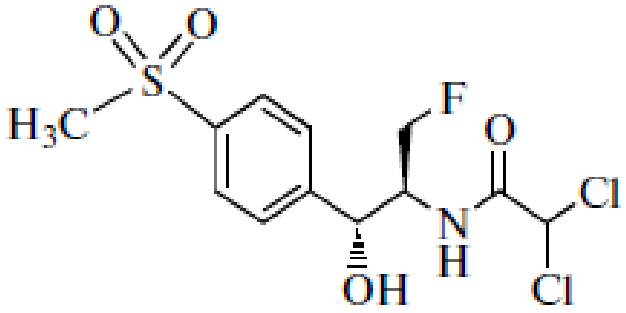
# 4. HKSA – QSAR OBAT GOL. ANTIBIOTIK

## 4.7. ANTIBIOTIK GOL. AMFENIKOL

| Aspek | Keterangan Ringkas |
|---|---|
| **Definisi** | Golongan antibiotik broad-spectrum dengan inti struktur p-nitrobenzene, bekerja menghambat sintesis protein pada subunit 50S. |
| **Anggota Utama** | Kloramfenikol, Tiamfenikol, Florfenikol (lebih banyak untuk veterinari). |
| **Mekanisme Kerja** | Mengikat subunit ribosom **50S**, menghambat **enzim peptidyl transferase**, mencegah pembentukan ikatan peptida → inhibisi elongasi protein. |
| **Sifat Aktivitas** | Umumnya **bakteriostatik**, tetapi bisa **bakterisidal** terhadap H. influenzae, Neisseria, dan beberapa bakteri lain. |
| **Spektrum** | Gram +, Gram −, anaerob (Bacteroides), Rickettsia. |
| **Farmakokinetik** | Absorpsi oral baik; distribusi luas termasuk BBB; metabolisme hati (glukuronidasi); ekskresi urin/feses. |
| **Indikasi Utama** | Meningitis (alternatif bila alergi β-laktam), demam tifoid, infeksi anaerob, rickettsiosis, konjungtivitis (topikal). |
| **Efek Samping Utama** | Aplasia sumsum tulang idiosinkratik (fatal), supresi sumsum tulang dosis-dependen, **gray baby syndrome**, neuropati optik, gangguan GI. |
| **Kontraindikasi** | Riwayat gangguan sumsum tulang, neonatus, kehamilan relatif. |
| **Mekanisme Resistensi** | Enzim **chloramphenicol acetyltransferase (CAT)**, penurunan permeabilitas membran, mutasi ribosom (jarang). |
| **Kelebihan** | Spektrum luas, penetrasi BBB sangat baik, efektif untuk infeksi berat saat pilihan lain terbatas. |
| **Kekurangan** | Risiko toksisitas hematologis berat, penggunaan terbatas, resistensi meningkat. |
| **Perbedaan Anggota Golongan** | Kloramfenikol: paling toksik; Tiamfenikol: lebih aman, tanpa risiko aplasia idiosinkratik; Florfenikol: untuk hewan, tanpa gugus nitro. |

# OVERVIEW

**Table 1.** Structures and p$K_a$ values of amphenicols

| Name | Structural formula | Systematic name | p$K_a$ |
|---|---|---|---|
| Chloramphenicol |  | 2,2-Dichloro-*N*-[1,3-dihydroxy-1-(4-nitrophenyl)propane-2-yl] acetamid | 5.5 |
| Thiamphenicol |  | 2,2-Dichloro-*N*-{[1R,2R)1-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-[4-methylsulfonyl)phenyl]ethyl} acetamide | 7.2 |
| Florfenicol |  | 2,2-Dichloro-*N*-[1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-methanesulfonylphenyl)propane-2-yl] acetamide | 8.6 |

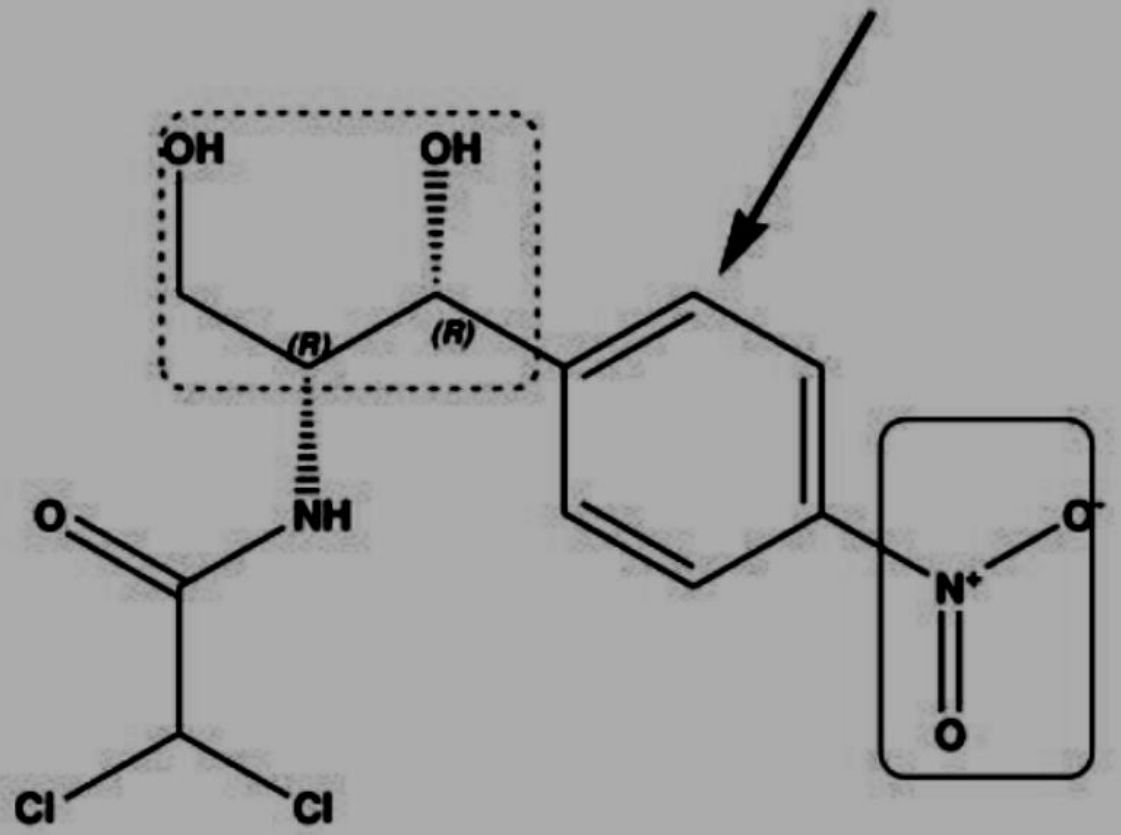
# OVERVIEW AMFENIKOL

| Aspek | Kloramfenikol | Tiamfenikol | Florfenikol |
|---|---|---|---|
| **Spektrum** | Sangat luas | Mirip, sedikit lebih lemah | Utamanya veterinari |
| **BBB penetration** | Sangat baik | Baik | Baik |
| **Toksisitas Sumsum Tulang** | Paling tinggi | Jauh lebih rendah | Sangat rendah |
| **Metabolisme** | Hati (glukuronidasi) | Minim metabolisme | Hati |
| **Efek samping khusus** | Aplasia sumsum tulang, gray baby | Diare, GI issues | Pada hewan: diare |
| **Penggunaan klinis** | Manusia | Manusia (beberapa negara) | Hewan |

## ❖ SAR of Chloramphenicol

- Replacement of phenyl group by other aromatic systems or cyclic systems e.g. cyclohexyl, furyl, naphthyl, pyridyl or thienyl results in loss of activity.

- Replacement of $NO_2$ by $NH_2$, NHR, OH, $SO_2R$, CN results in loss of activity.
- Shifting of $NO_2$ from para-position leads to loss of activity.
- The propanediol moiety should be in D-(-) threo-isomer. Other isomers are inactive.
- Replacement of OH, and extension or suppression of terminal $CH_2OH$ abolishes the activity.



- ***Modification of p-nitrophenyl group:*** The *para*-nitrophenyl group may be modified through the following ways:
  (a) Replacement of the nitro group by other substituents leads to a reduction in activity.
  (b) Shifting of the nitro group from the para position also reduces the antibacterial activity.
  (c) Replacement of phenyl group by the alicyclic moieties results in less potent compounds.
- ***Modification of dichloroacetamido side chain:*** Other dihalo derivatives of the side chain are less potent although major activities are retained.
- ***Modification of 1,3-propanediol:*** If the primary alcoholic group on C-1 atom is modified, it results in a decrease in activity; hence, the alcoholic group seems to be essential for activity.

# 4. HKSA – QSAR OBAT GOL. ANTIBIOTIK

## 4.8. ANTIBIOTIK GOL. LINKOSAMIDA

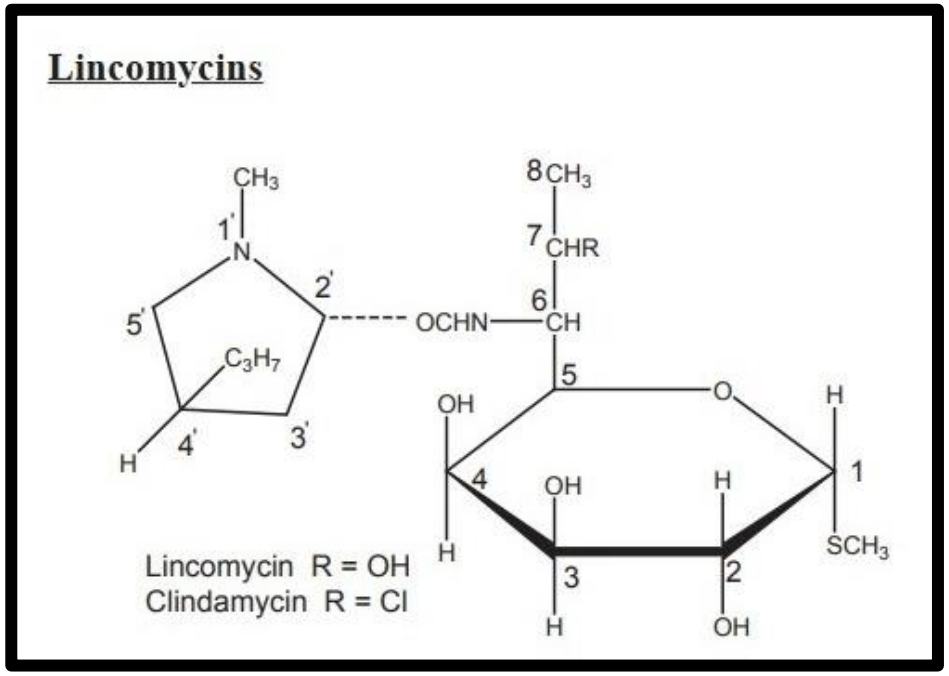
| Aspek | Keterangan |
|---|---|
| **Contoh Obat** | Linkomisin, **Klindamisin** (paling sering digunakan) |
| **Mekanisme Aksi** | Mengikat **subunit 50S** → menghambat transpeptidasi & translokasi → **inhibisi sintesis protein** (bakteriostatik, bisa bakterisidal) |
| **Spektrum** | **Gram-positif aerob** (Staph, Strep), **Anaerob** (terutama Bacteroides). Tidak aktif untuk Gram-negatif aerob |
| **Indikasi Klinis** | Infeksi anaerob (abses, intra-abdominal, pelvic), infeksi kulit dan jaringan lunak (SSTI), osteomielitis, infeksi MRSA komunitas, alternatif alergi penisilin |
| **Farmakokinetik** | Penyerapan baik PO, distribusi luas termasuk **tulang**, metabolisme hati, ekskresi empedu & urin, penetrasi CSF buruk |
| **Mekanisme Resistensi** | **Modifikasi target (metilasi 23S rRNA)** → MLSB resistance; efflux pump; inaktivasi enzimatik |
| **Efek Samping Utama** | **Diare**, **kolitis pseudomembran (C. difficile)**, ruam, hepatotoksisitas ringan, neutropenia (jarang) |
| **Kelebihan** | Baik untuk anaerob & infeksi tulang, alternatif alergi penisilin, efektif untuk CA-MRSA |
| **Kekurangan** | Risiko tinggi C. difficile colitis, tidak aktif terhadap Gram-negatif aerob |

# OVERVIEW

| Aspek | Linkomisin | Klindamisin |
|---|---|---|
| **Asal / Generasi** | Produk alami dari Streptomyces lincolnensis | Turunan **semisintetik** dari linkomisin |
| **Potensi / Aktivitas** | Kurang potent | **Lebih potent**, spektrum lebih luas |
| **Spektrum Gram-Positif** | Baik | **Lebih baik**, termasuk CA-MRSA |
| **Aktivitas Anaerob** | Moderat | **Sangat baik**, terutama Bacteroides |
| **Farmakokinetik – Absorpsi** | Absorpsi oral tidak stabil → jarang digunakan PO | Absorpsi oral **baik**, bioavailabilitas tinggi |
| **Farmakokinetik – Distribusi** | Distribusi sedang | **Distribusi luas**, **penetrasi tulang sangat baik** |
| **Penetrasi CSF** | Buruk | Buruk |
| **Metabolisme** | Hati | Hati (CYP450); menghasilkan metabolit aktif |
| **Indikasi Klinis** | Terbatas, jarang digunakan saat ini | **Infeksi anaerob, SSTI, CA-MRSA, pneumonia aspirasi, osteomielitis**, profilaksis endokarditis (pada alergi β-laktam) |
| **Efek Samping Utama** | GI upset, reaksi alergi | **Kolitis C. difficile** (risiko paling tinggi), hepatotoksisitas ringan, ruam |
| **Ketersediaan** | Terbatas, tidak populer lagi | Sangat umum digunakan klinis |
| **Keunggulan** | Alternatif bila klindamisin tidak tersedia | Spektrum lebih baik, farmakokinetik superior, pilihan utama linkosamida |
| **Kekurangan** | Kurang efektif, kurang stabil, jarang tersedia | Risiko tinggi kolitis pseudomembran |

Likosamida tersusun dari dua fragmen utama:

1. **Moiety amino-acid / cincin pirrolidin (bagian kiri, bertanda 1'–5')** — bertanggung jawab untuk pengikatan ke ribosom (interaksi dengan 50S) dan stabilitas molekul.
2. **Gula oktos (bagian kanan, bertanda 1–8)** yang terhubung melalui **ikatan amida/peptida** (antara karbon 6 pada gula dan nitrogen pada cincin pirrolidin). Perubahan kecil pada gula (mis. OH → Cl) sangat mempengaruhi potensi, lipofilisitas, dan farmakokinetik (contoh: lincomycin → clindamycin).




# HUBUNGAN STRUKTUR - AKTIVITAS

**A. Cincin pirrolidin (1'–5')**

❑ **N (1') — N-metil**

- N-metilasi pada posisi ini penting untuk mempertahankan aktivitas antibakteri dan orientasi pengikatan ke ribosom. Penghilangan/mengganti grup di N dapat menurunkan aktivitas.

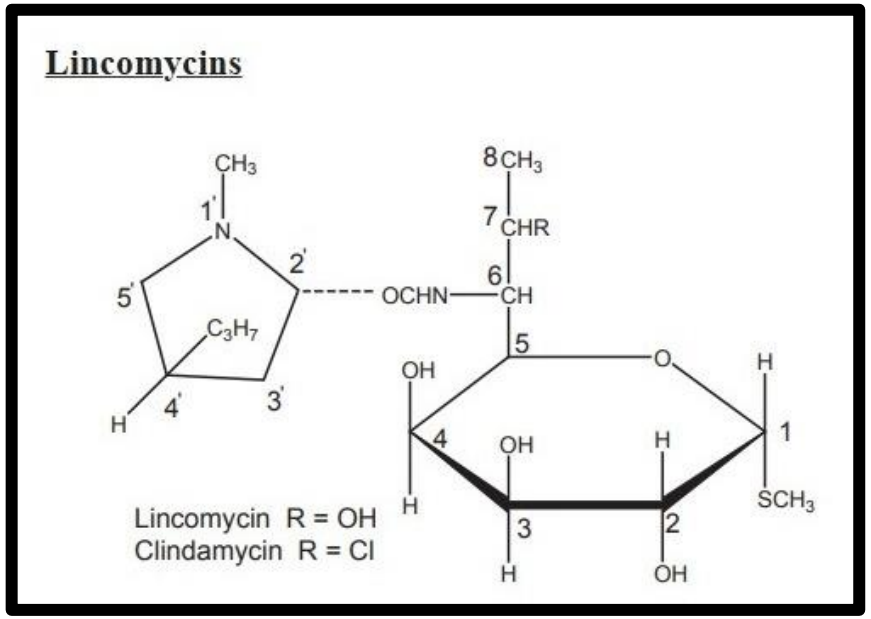
❑ **Substituen di posisi 2'–5' (rantai propil/alkil pada 3' pada gambar)**

- Rantai alkil pada cincin pirrolidin meningkatkan **lipofilitas** dan membantu penetrasi membran bakteri / jaringan. Perubahan panjang rantai mempengaruhi profil potensi dan farmakokinetik.

❑ **Konfigurasi stereokimia cincin**

- Stereokemistri cincin pirrolidin berpengaruh pada orientasi keseluruhan molekul terhadap situs pengikatan 50S — perubahan konfigurasi biasanya merusak aktivitas.

# HUBUNGAN STRUKTUR - AKTIVITAS




**B. Ikatan amida (jembatan antara cincin dan gula)**

- ❑ **Ikatan amida (OCHN pada posisi antara 2' dan 6)**
  - **Kritis**: menghubungkan moiety amino dengan gula; diperlukan untuk aktivitas. Pemutusan atau modifikasi yang besar di sini biasanya menonaktifkan molekul karena mengubah posisi relatif kedua fragmen yang menempel ke situs 50S.

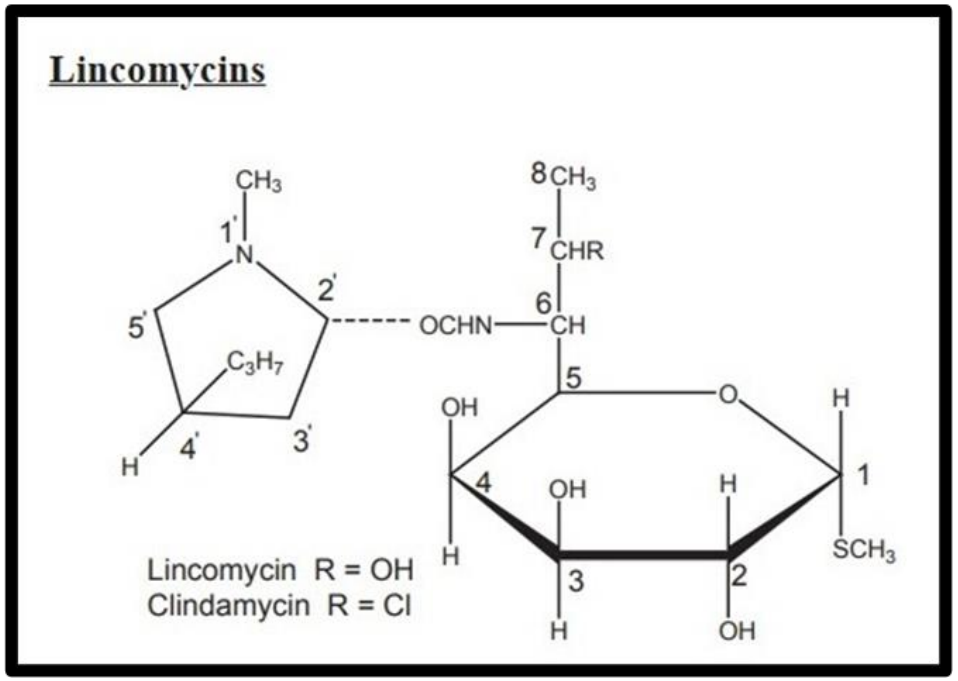
**C. Gula oktos (posisi 1–8)**

- ❑ **Posisi anomerik (1)** — pada struktur terdapat **$SCH_3$** di posisi 1 (methyl-thio substituent)
  - Grup ini mempengaruhi stabilitas kimia dan lipofilisitas; modifikasi dapat mengubah metabolisme/hepatic clearance. Beberapa substituen di anomerik mengubah bioavailabilitas.
- ❑ **Posisi 2,3,4 (–OH pada beberapa carbon gula)**
  - Hidroksil memberikan kemampuan pembentukan H-bond dengan residu target; penghilangan atau perubahan stereokimia dapat menurunkan pengikatan ke ribosom.
- ❑ **Posisi 4 (OH yang terlihat pada gambar)**
  - Kelompok hidroksil ini berkontribusi ke polaritas molekul; derivatisasi (mis. esterifikasi) dapat dipakai untuk prodrug/meningkatkan penyerapan.
- ❑ **Posisi 6 (tempat ikatan ke cincin)**
  - Lokasi ikatan amida; orientasi di sini menentukan posisi relatif gula & cincin terhadap situs pengikatan 50S → sangat sensitif terhadap perubahan.
- ❑ **Posisi 7 (R pada gambar: R = OH pada lincomycin, R = Cl pada clindamycin)**
  - **Perubahan paling penting klinis**: substitusi OH → Cl (lincomycin → clindamycin)
    - Menghasilkan **peningkatan potensi antibakteri**, **peningkatan lipofilisitas**, **penyerapan oral yang lebih baik**, dan **profil farmakokinetik superior**.
    - Ini adalah alasan utama klindamisin lebih aktif/lebih digunakan klinis dibanding lincomycin.
- ❑ **Posisi 8 / metilasi (8 $CH_3$ pada gambar)**
  - Metilasional pada ujung rantai meningkatkan lipofilisitas; modifikasi di posisi ini bisa mengubah penetrasi jaringan dan distribusi.

# HUBUNGAN STRUKTUR - AKTIVITAS

**Perubahan struktur yang meningkatkan aktivitas / farmakokinetik (contoh nyata)**

- ❑ **OH → Cl di posisi 7 (lincomycin → clindamycin)**
  - ↑ potensi terhadap Gram-positif & anaerob, ↑ bioavailabilitas oral, ↑ distribusi jaringan (termasuk tulang).
- ❑ **Peningkatan lipofilisitas (mis. alkilasi rantai samping)**
  - Biasanya ↑ penetrasi ke jaringan; tetapi terlalu lipofilik dapat meningkatkan toksisitas atau mengubah profil metabolisme.
- ❑ **Prodrug / esterifikasi pada –OH gula**
  - Dapat digunakan untuk meningkatkan penetrasi mukosa/absorbsi dan kemudian dihidrolisis in vivo.

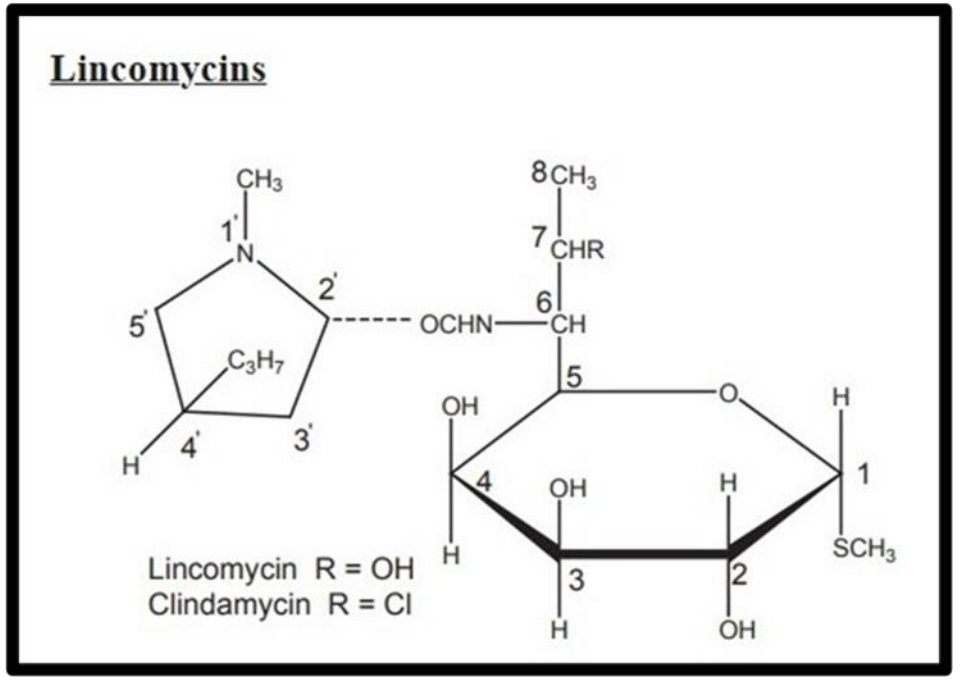



**Perubahan struktur yang menurunkan aktivitas atau menyebabkan masalah**

- ❑ **Modifikasi pada ikatan amida penghubung** → sering menonaktifkan aktivitas (memecah orientasi pengikatan ke 50S).
- ❑ **Perubahan konfigurasi stereokimia** di pusat chiral sangat sensitif — hampir selalu mengurangi aktivitas bila dibalik.
- ❑ **Modifikasi yang tidak mengatasi mekanisme resistensi target**: apabila bakteri memiliki **methylation (metilasi 23S rRNA, mekanisme MLSB)**, perubahan kecil pada lincosamide **tidak** akan mengatasi resistance — karena target (23S) termodifikasi, bukan ligan yang mudah diakali.

**Implikasi molekuler → farmakologi & klinis**

- ❑ Fragmen gula (khususnya substitusi di posisi 7) **mengatur potensi & farmakokinetik** (contoh praktis: clindamycin lebih disukai sebab R = Cl).
- ❑ Fragmen amino (cincin pirrolidin) **mengatur pengikatan** ke ribosom dan kestabilan molekul.
- ❑ Resistensi melalui modifikasi target (metilasi 23S rRNA) memberi **cross-resistance** pada makrolida-linkosamid-streptogramin B (MLSB); tidak mudah diatasi hanya dengan modifikasi kecil struktur obat.



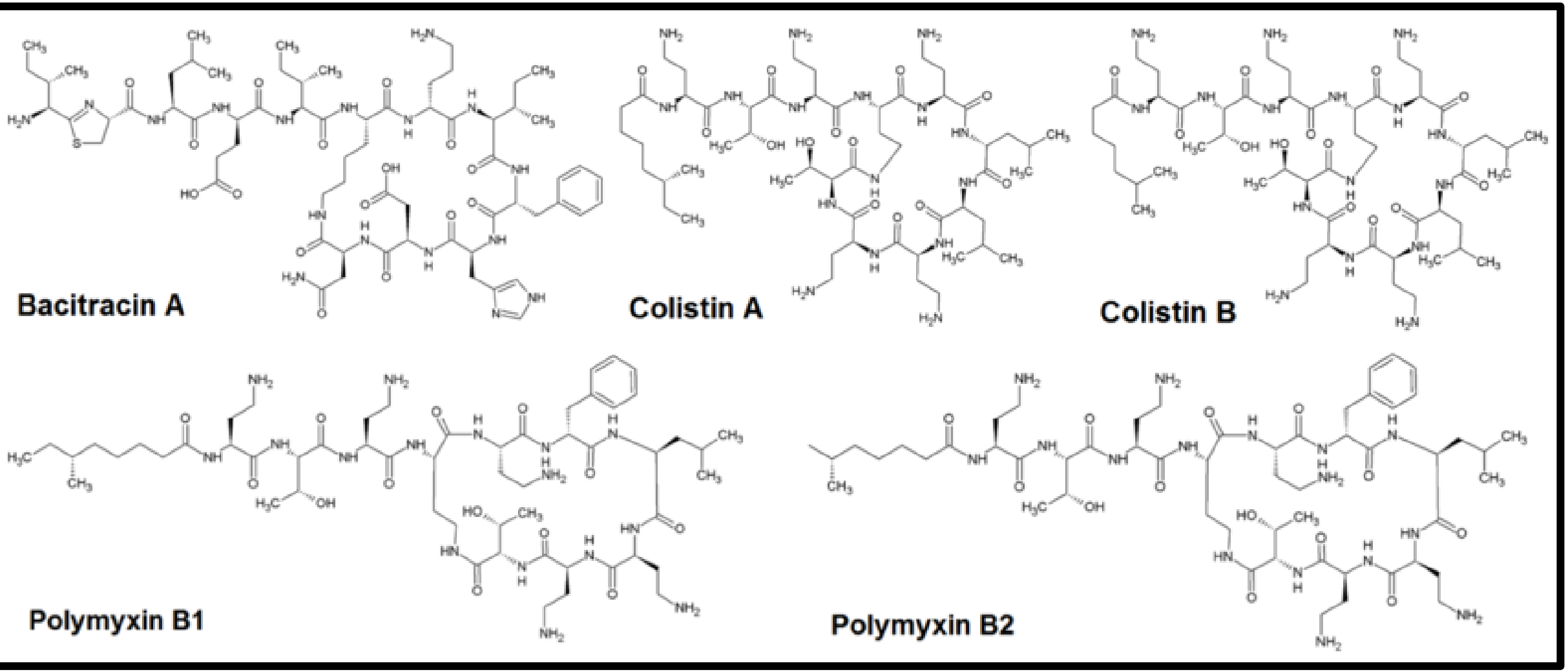

| Posisi (gambar) | Modifikasi umum | Efek pada aktivitas / PK |
|---|---|---|
| **N (1')** | N-metil ada / diubah | N-metil diperlukan; penggantian menurunkan aktivitas |
| **Rantai alkil cincin** | Panjang/tipe alkil | Mengubah lipofilisitas & penetrasi jaringan |
| **Ikatan amida (jembatan)** | Diubah / diputus | Biasanya menonaktifkan molekul |
| **Anomerik (1, $SCH_3$)** | Penggantian substituen | Pengaruh pada metabolisme & stabilitas |
| **OH (2–4)** | Esterifikasi / substitusi | Mengubah polaritas, PK (bisa prodrug) |
| **Posisi 7 (R)** | OH → Cl (clindamycin) | ↑ potensi & oral bioavailabilitas (perubahan kritis) |
| **Metilasi di rantai (8)** | Tambah/kurang metil | Mengubah lipofilisitas & distribusi |

# 4. HKSA – QSAR OBAT GOL. ANTIBIOTIK

## 4.9. ANTIBIOTIK GOL. POLIPEPTIDA

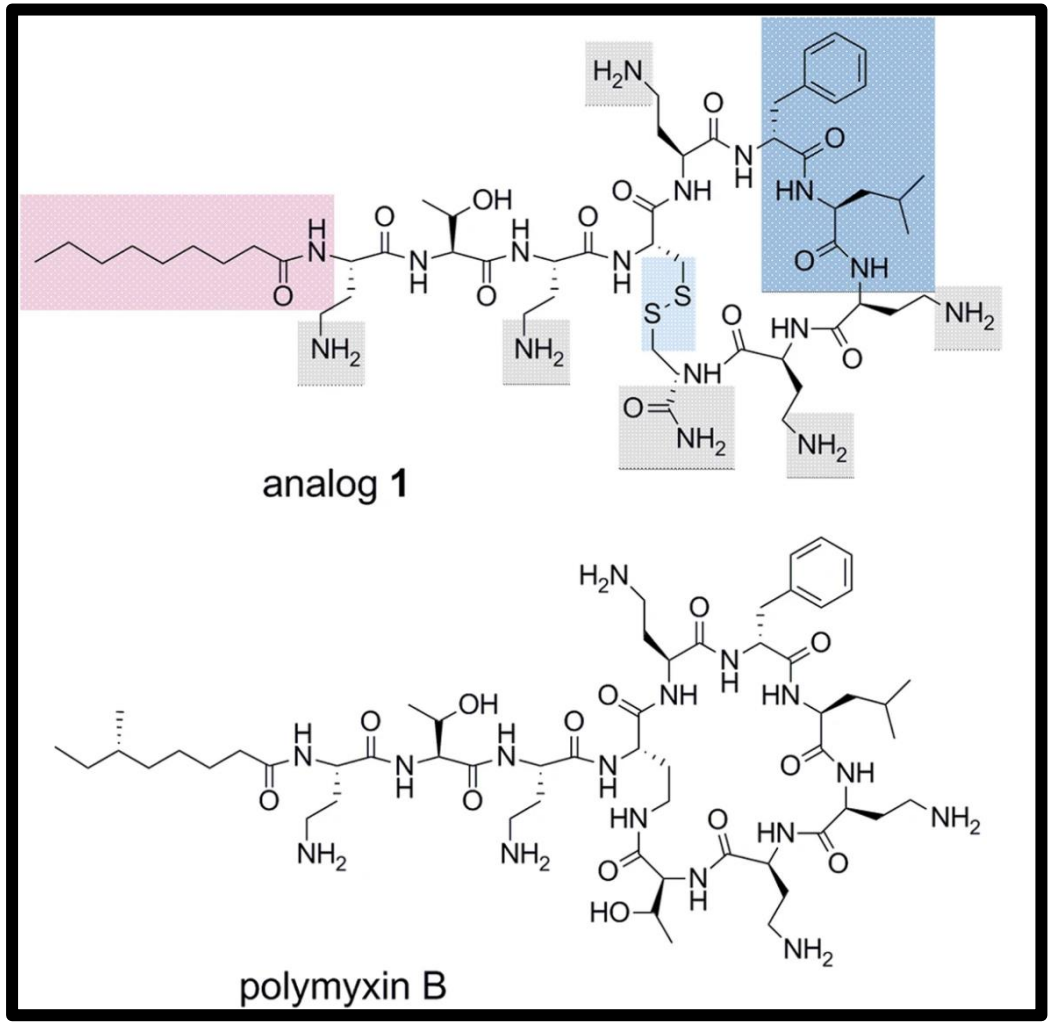
# OVERVIEW POLIPEPTIDE ANTIBIOTIK

| Aspek | Penjelasan Ringkas |
|---|---|
| **Definisi** | Antibiotik yang terdiri dari rantai polipeptida siklik/linear dengan aktivitas terutama pada membran sel bakteri. |
| **Contoh utama** | **Polimiksin (Polimiksin B, Kolistin/Polimiksin E)**, **Bacitracin**, **Gramicidin**. |
| **Spektrum aktivitas** | Umumnya **G-** (polimiksin); **G+** (bacitracin, gramicidin). |
| **Mekanisme aksi** | Merusak membran sel bakteri → meningkatkan permeabilitas → kebocoran isi sel → lisis. |
| **Kegunaan klinis** | Infeksi multi-resisten (Klebsiella, Pseudomonas, Acinetobacter), terapi topikal pada kulit/mata, infeksi saluran napas tertentu. |
| **Farmakokinetik** | Absorpsi oral buruk, sering diberikan **IV atau topikal**. Kolistin prodrug: **colistimethate sodium (CMS)**. |
| **Efek samping penting** | **Nefrotoksisitas**, **neurotoksisitas**, reaksi alergi (bacitracin), nyeri lokal (polimiksin). |
| **Resistensi** | Modifikasi LPS (mcr gene), perubahan membran sel, efflux pump. |
| **Catatan khusus** | Polimiksin adalah **last-resort antibiotic** untuk bakteri Gram-negatif resisten (CRE, CRPA). |




https://doi.org/10.3390/molecules25143261

Polypeptide antibiotics are defined as peptides composed of two to 20 amino acids that are synthesized on protein templates and can exhibit remarkable structural diversity, including linear, cyclic, or branched cyclic structures. Their biosynthesis involves the polymerization of amino acids




# HUBUNGAN STRUKTUR - AKTIVITAS

🔶 **1. Fatty Acyl Tail (ditandai merah pada analog 1)**

Struktur: rantai alifatik C8–C10 (acyl tail di ujung N-terminal).

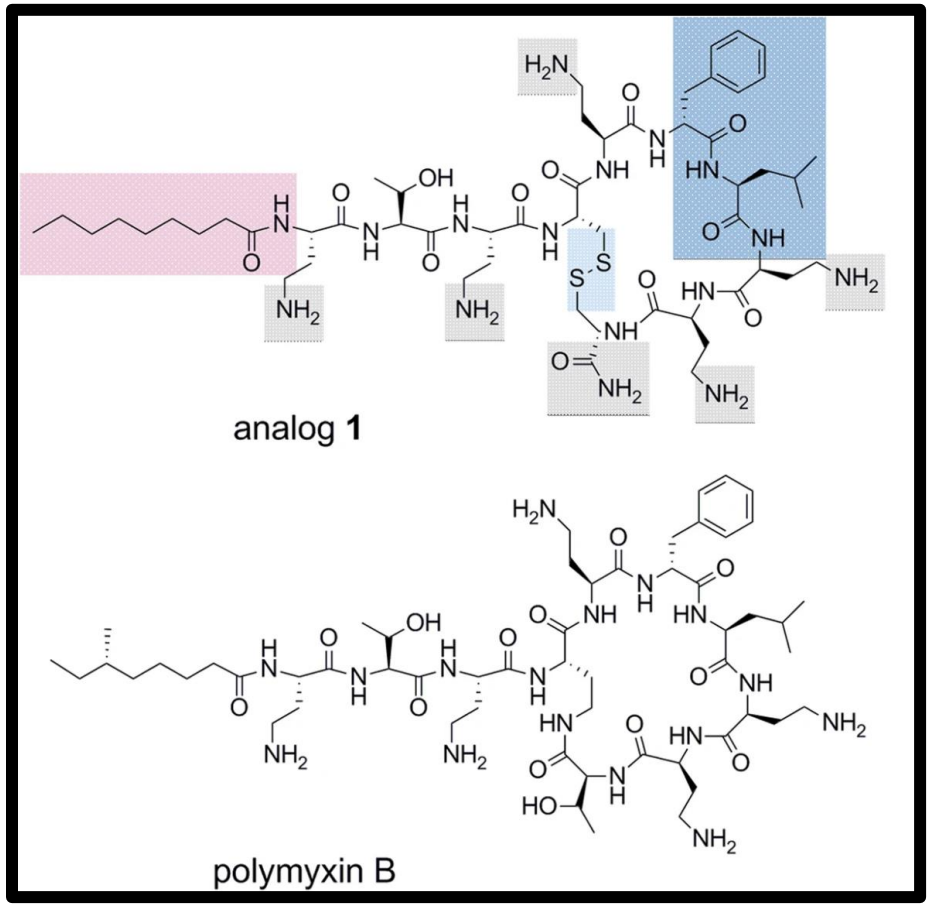
**Peran SAR:**

- Bagian **sangat hidrofobik** → penting untuk **interaksi awal dengan membran luar Gram-negatif**, terutama lipid A pada LPS.
- Semakin panjang/hidrofobik rantai → **meningkatkan afinitas ke membran** → meningkatkan aktivitas antibakteri.
- Namun hidrofobisitas yang terlalu tinggi meningkatkan **toksisitas** (nefrotoksisitas).

**Pada gambar:**

- **Analog 1** menunjukkan tail yang lebih panjang/berbeda → bagian ini sering dimodifikasi untuk menyeimbangkan potensi vs toksisitas.

# HUBUNGAN STRUKTUR - AKTIVITAS




### 2. Residues Diaminobutyric Acid (Dab)

(grey boxes pada gambar — residue yang mengandung $NH_2$)

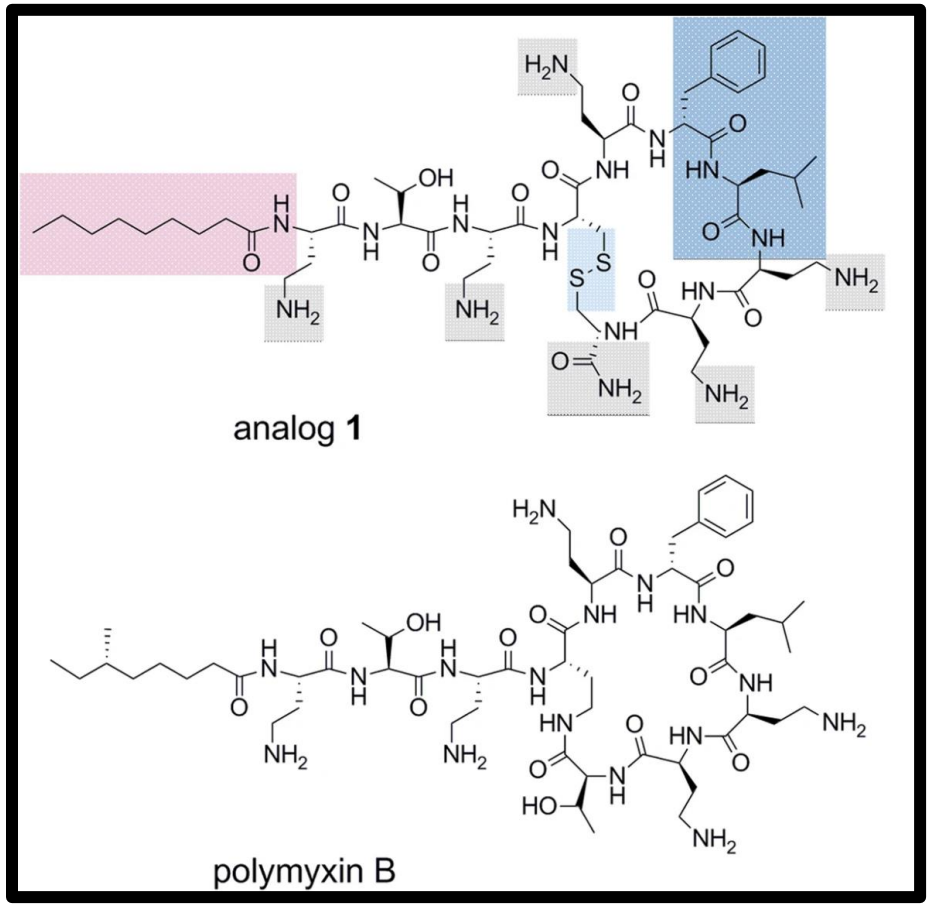
**Peran SAR:**

- Dab = residu bermuatan **kationik** → sangat penting untuk **mengikat LPS** (Lipid A negatif).
- Ikatan elektrostatik antara Dab (+) dan fosfat LPS (−) adalah kunci **membuka struktur LPS** dan menyebabkan permeabilisasi membran.
- Jumlah Dab yang optimal: **5–6 substitusi kationik** untuk aktivitas maksimal.
- Reduksi jumlah Dab → penurunan afinitas → penurunan aktivitas.

**Pada gambar:**

- **Polymyxin B memiliki lima residu Dab**.
- Analog 1 memperlihatkan modifikasi pada beberapa posisi → mempengaruhi potensi, selektivitas, dan toksisitas.

# HUBUNGAN STRUKTUR - AKTIVITAS




### 3. Cyclic Peptide Core / Makrosiklik Lactam Ring

(ditunjukkan pada struktur dasar polymyxin B)

**Peran SAR:**

- Siklisasi memberikan **kekakuan struktur**, menjaga orientasi yang tepat antara:
  - tail hidrofobik
  - gugus kationik Dab
- Konformasi rigid ini penting untuk **memasuki membran luar** dan **menstabilkan interaksi dengan LPS**.

Jika cincin dipotong → aktivitas menurun drastis.

### 4. Aromatic / Bulky Residues (ditandai biru pada analog 1)

Pada analog 1, terdapat:

- cincin aromatik (fenilalanin atau modifikasi analog)
- substitusi bulky pada beberapa posisi

**Peran SAR:**

- Meningkatkan interaksi hidrofobik dengan membran.
- Beberapa analog modern (misalnya octapeptin) menambahkan grup aromatik untuk aktivitas yang lebih tinggi terhadap bakteri resisten (CRE, CRAB).
- Namun residu aromatik juga dapat **meningkatkan toksisitas membran ke sel ginjal**.

Ini menjelaskan kenapa modifikasi biru → area hotspot optimasi drug-design polymyxin baru.

# 4. HKSA – QSAR OBAT GOL. ANTIBIOTIK

## 4.10. ANTIBIOTIK GOL. LAIN-LAIN

## 4.10. 1. ANTIBIOTIK GOL. OXAZOLIDINONE

| Aspek | Keterangan |
|---|---|
| **Contoh Utama** | **Linezolid**, **Tedizolid** |
| **Kelas Kimia** | Oksazolidinon (heterosiklik 5 anggota dengan gugus oksazolidinon) |
| **Mekanisme Aksi** | Menghambat sintesis protein dengan **mengikat 23S rRNA subunit 50S**, mencegah pembentukan kompleks inisiasi 70S (unik → tidak ada silang resistensi dengan kelas lain) |
| **Spektrum Aktivitas** | Utama terhadap **Gram-positif**: MRSA, MSSA, VRSA, VRE (Enterococcus faecalis/faecium), Streptococcus spp. Tidak aktif terhadap Gram-negatif (karena efflux + permeabilitas rendah). |
| **Indikasi Klinis** | Pneumonia nosokomial & komunitas (oleh Gram-positif), infeksi kulit & jaringan lunak, infeksi VRE, MRSA refractory cases. |
| **Farmakokinetik** | Bioavailabilitas oral ~100% (setara IV), distribusi luas, penetrasi paru baik. Metabolisme non-CYP, eliminasi via urin & feses. |
| **Efek Samping Utama** | **Mielosupresi** (trombositopenia, anemia, neutropenia), neuropati perifer & optik (pada pemberian >14 hari), asidosis laktat. |
| **Interaksi Obat** | Linezolid adalah **MAO inhibitor lemah** → risiko **sindrom serotonin** bila dikombinasi SSRI/SNRI/TCA, pseudoefedrin, tramadol. |
| **Keunggulan** | Aktivitas kuat pada Gram-positif multiresisten, bioavailabilitas oral tinggi sehingga mudah dialihkan dari IV → PO. |
| **Kelemahan** | Tidak aktif pada Gram-negatif, risiko mielosupresi & neuropati bila penggunaan jangka panjang, mahal. |
| **Resistensi** | Mutasi pada 23S rRNA atau gen cfr (methyltransferase) → mengganggu ikatan oksazolidinon pada target. Tedizolid lebih tahan terhadap beberapa mekanisme resistensi. |
| **Perbedaan Linezolid vs Tedizolid** | Tedizolid: dosis lebih rendah, durasi lebih pendek, potensi lebih tinggi, efek samping hematologi lebih rendah. Linezolid: data penggunaan luas, tetapi risiko mielosupresi lebih besar. |

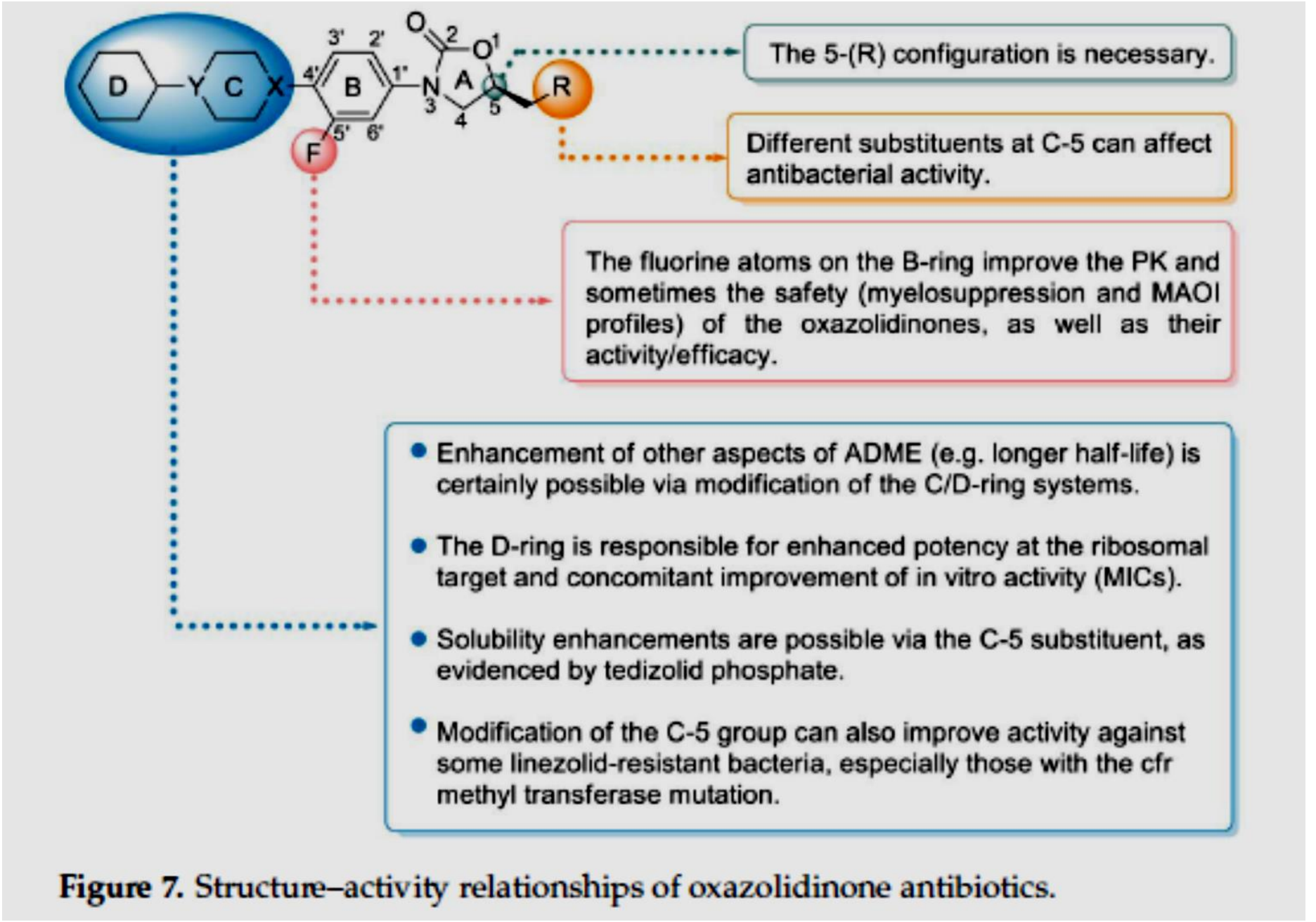
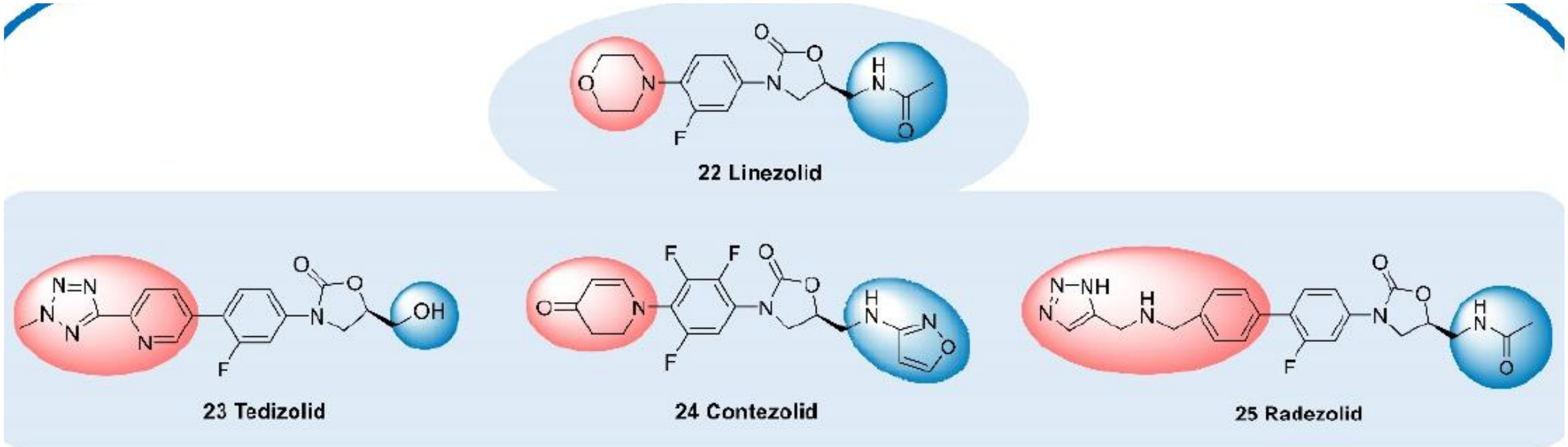



**Figure 7.** Structure–activity relationships of oxazolidinone antibiotics.

Linezolid, (S)-N-[[3-(3-fluoro-4-morpholinylphenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl] methyl] acetamide, was the first oxazolidinone antibiotic approved by the FDA for the treatment of hospital-acquired pneumonia (HAP), community-acquired pneumonia (CAP), complex skin infections, and SSTIs caused by MRSA. Linezolid inhibits the synthesis of bacterial proteins by preventing the formation of the ribosomal 70S initiation complex. https://doi.org/10.3390/Molecules28041762




https://doi.org/10.3390/Molecules28041762

# 4. HKSA – QSAR OBAT GOL. ANTIBIOTIK

## 4.10. ANTIBIOTIK GOL. LAIN-LAIN

## 4.10. 2. ANTIBIOTIK GOL. GLIKOPEPTIDE

| Aspek | Keterangan |
|---|---|
| **Contoh Utama** | **Vancomycin**, **Teicoplanin**, **Dalbavancin**, **Oritavancin**, **Telavancin** |
| **Struktur Kimia** | Peptida siklik besar dengan rantai gula (gliko-peptida) → membentuk struktur bulky sehingga hanya efektif pada Gram-positif |
| **Mekanisme Aksi** | Menghambat sintesis dinding sel dengan **mengikat D-Ala–D-Ala** pada prekursor peptidoglikan → menghambat transglikosilasi & transpeptidasi |
| **Spektrum Aktivitas** | **Gram-positif**: Staphylococcus (termasuk MRSA), Streptococcus, Enterococcus, Clostridium. Tidak aktif pada Gram-negatif (tidak dapat menembus outer membrane) |
| **Indikasi Klinis** | MRSA infections, endokarditis, osteomielitis, pneumonia, infeksi kulit, infeksi serius Enterococcus, C. difficile (vancomycin oral) |
| **Farmakokinetik** | Tidak diserap oral (kecuali untuk C. difficile), diberikan IV untuk infeksi sistemik. Eliminasi ginjal. Teicoplanin/dalbavancin/oritavancin memiliki **paruh sangat panjang** (dapat weekly dosing). |
| **Efek Samping Utama** | **Nephrotoxicity**, ototoxicity, Red Man Syndrome (reaksi histamin karena infus cepat), neutropenia (jarang) |
| **Interaksi Obat** | Peningkatan risiko nefrotoksisitas bila diberikan bersama aminoglikosida, amfoterisin B, atau obat nefrotoksik lain |
| **Keunggulan** | Aktivitas kuat terhadap Gram-positif resisten, pilihan utama MRSA, beberapa memiliki durasi sangat panjang (dalbavancin/oritavancin) |
| **Kelemahan** | Tidak efektif pada Gram-negatif, nefrotoksisitas, memerlukan monitoring kadar (vancomycin → trough target) |
| **Resistensi** | Modifikasi target D-Ala–D-Ala menjadi **D-Ala–D-Lac** (gen vanA, vanB pada VRE) → afinitas turun 1000×. Thickened cell wall pada VISA/VRSA. |
| **Perbedaan antar agen** | • **Vancomycin**: standar terapi MRSA, perlu TDM. • **Teicoplanin**: paruh lebih panjang, efek samping lebih ringan. • **Dalbavancin/Oritavancin**: long-acting (weekly/single dose). • **Telavancin**: lebih potent, tetapi lebih nefrotoksik. |

# Glycopeptide Antibiotics

Drugs 2004; 64 (9): 913-
9360012-6667/04/0009-
0913/$34.00/0

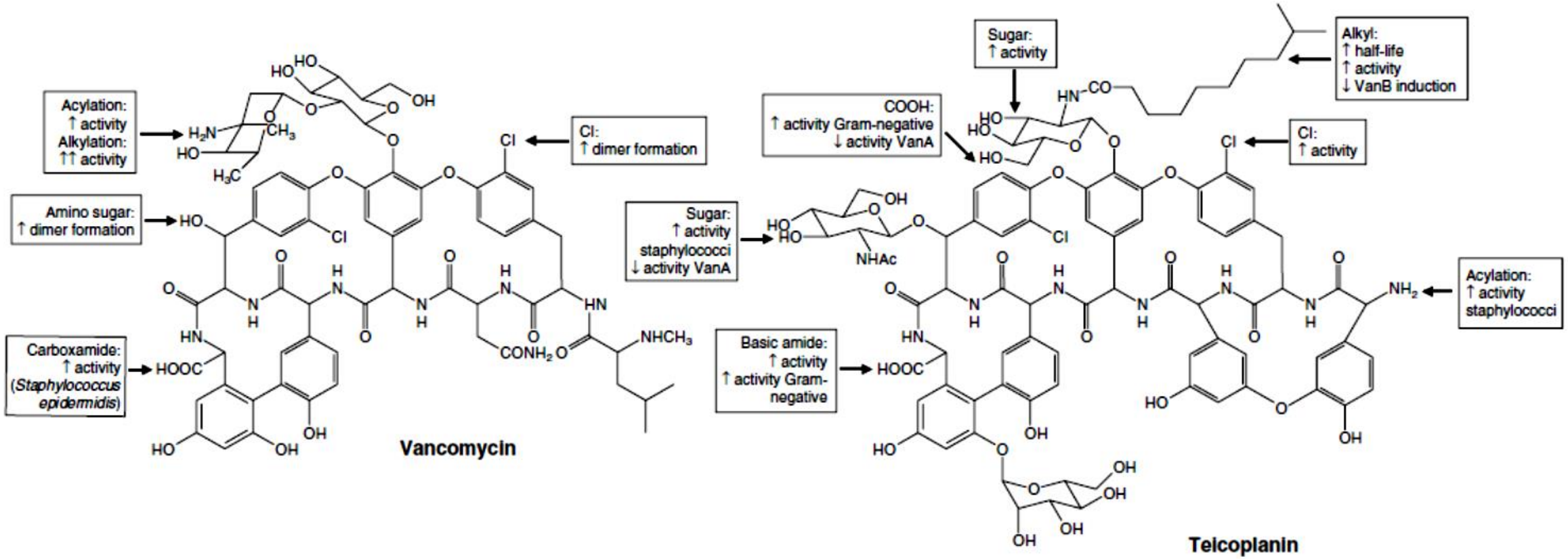



**Fig. 3.** Structure-activity relationship (SAR) of glycopeptides derived from vancomycin and teicoplanin. Upper panel: current view of the parts of the molecules involved in the various modes of action proposed for glycopeptides. Lower panel: most salient SARs that can be drawn for vancomycin (left) or teicoplanin (right) derivatives. ↑ indicates increased; ↓ indicates decreased.

# KIMIA MEDISINAL
# OBAT GOL. ANTIINFEKSI

apt. Nova Ermawati, M.Farm

# INTRODUCTION

**Ruang lingkup**: infeksi yang disebabkan oleh protozoa, helminth-cacing, insect-serangga (ektoparasitik), fungi-jamur, virus, mycobacteria dan anti infeksi setempat (antiseptic dan disinfektan)

**Berdasarkan kegunaan:**

A. Ektoparasitisida
B. antiinfeksi setempat (antiseptik dan desinfektan)
C. antelmintik
D. antimikrobakteri (anti TBC dan antilepra)
E. antiseptik saluran seni
F. antijamur
G. antivirus
H. antiprotozoa

# A. EKTOPARASITISIDA

**Ektoparasitisida** adalah **obat atau zat kimia yang digunakan untuk membunuh atau mengendalikan ektoparasit**, yaitu parasit yang hidup **di permukaan tubuh inang** (bukan di dalam tubuh).

**Apa itu ektoparasit?**

- Ektoparasit adalah organisme yang hidup di kulit, bulu/rambut, atau permukaan tubuh hewan atau manusia, dan mengambil nutrisi dari inangnya.
- Contoh ektoparasit:
  - ❑ Kutu (fleas)
  - ❑ Caplak / tungau (ticks, mites)
  - ❑ Lice / kutu rambut
  - ❑ Lalat tertentu (misalnya myiasis)
  - ❑ Kutu kudis (Sarcoptes scabiei)

**Fungsi ektoparasitisida**

Ektoparasitisida bekerja untuk:

- Membunuh ektoparasit dewasa
- Menghambat pertumbuhan larva atau telur
- Mencegah infeksi ulang

**Bentuk ektoparasitisida**

Bisa berupa:

- **Spray**
- **Shampoo**
- **Serbuk**
- **Lotion**
- **Salep**
- **Spot-on** (tetes di kulit hewan)
- **Kalung antikutu** (collar)

**Contoh ektoparasitisida**

Kelompok obat yang termasuk ektoparasitisida antara lain:

- **Organofosfat** (misal malathion)
- **Karbamat**
- **Pyrethroid** (misal permethrin)
- **Avermectin** (misal ivermectin)
- **Phenylpyrazole** (misal fipronil)
- **Isoxazoline** (flurolaner, afoxolaner)
- **Benzyl benzoate**

# EKTOPARASITISIDA GOL. PYRETHROID

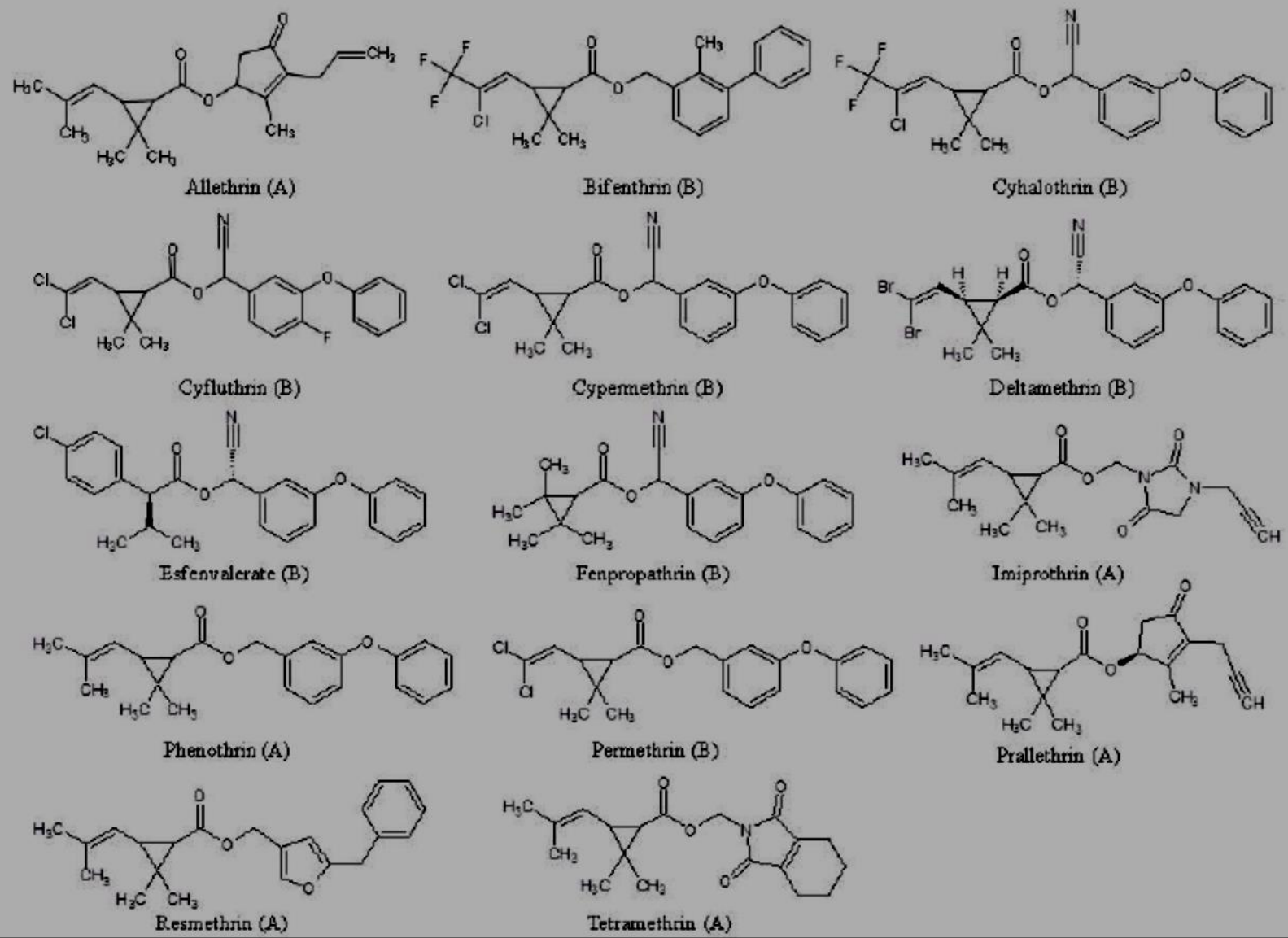
**OVERVIEW**

| Aspek | Penjelasan |
|---|---|
| **Definisi** | Insektisida sintetis yang meniru struktur dan mekanisme kerja pyrethrin (senyawa alami dari bunga Chrysanthemum). |
| **Mekanisme Aksi** | Mengganggu kanal natrium pada membran saraf serangga → kanal tetap terbuka → depolarisasi terus-menerus → paralisis → kematian. |
| **Spektrum Aktivitas** | Kutu rambut, tungau, caplak, nyamuk, lalat, kutu hewan. |
| **Kelebihan** | Poten, onset cepat, relatif aman untuk mamalia, stabil di lingkungan (lebih stabil daripada pyrethrin alami). |
| **Kekurangan** | Resistensi meningkat, toksik pada ikan & kucing (terutama tipe II), iritasi kulit pada dosis tinggi. |

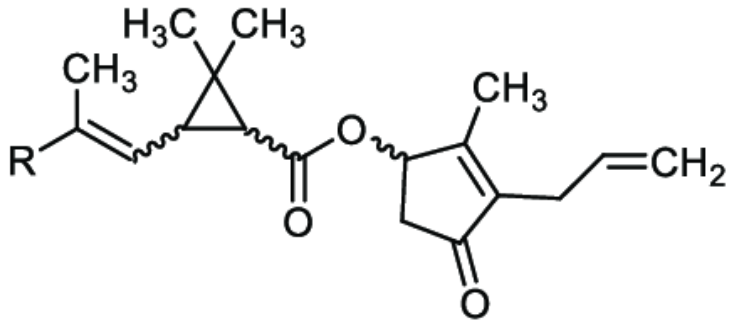
**MEKANISME AKSI**

| Parameter | Pyrethroid |
|---|---|
| **Target** | Voltage-gated sodium channels (Nav) |
| **Efek pada saraf serangga** | Prolonged opening → repetitive firing → paralysis |
| **Onset kerja** | Sangat cepat |
| **Metabolisme** | Ester cleavage di mamalia → relatif aman |
| **Resistensi** | Mutasi kanal $Na^+$ (kdr mutation), peningkatan metabolisme |

**Figure 1.** Chemical structures of the pyrethroids measured in environmental media. Parentheses denote first generation (A) or second generation (B) pyrethroid.




https://doi.org/10.3390/ijerph9082964




Pyrethroid

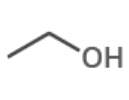
| Tipe | Ciri Struktur | Contoh | Karakteristik/Toksisitas | Aplikasi |
|---|---|---|---|---|
| **Tipe I (Tanpa gugus α-cyano)** | Tidak memiliki gugus **α-cyano** | Permethrin, Tetramethrin, Allethrin, Resmethrin | Tremor (“T syndrome”), toksisitas lebih rendah | Kutu rambut, scabies, insektisida rumah |
| **Tipe II (Dengan gugus α-cyano)** | Memiliki gugus **α-cyano** → lebih poten | Cypermethrin, Deltamethrin, Cyfluthrin, Fenvalerate | Salivasi, choreoatetosis (“CS syndrome”), lebih toksik pada mamalia & ikan | Pertanian, hewan, pengendalian nyamuk |
| **Tipe III (Campuran / modifikasi)** | Modifikasi struktur untuk stabilitas & potensi | Etoksyfenoksida | Aktivitas luas, stabil | Pertanian |

# A BRIEF SUMMARY OF DISINFECTANTS & ANTISEPTICS

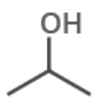
**Key:** USED FOR ANTISEPSIS · USED TO DISINFECT SURFACES · USED FOR STERILISATION (E.G. MEDICAL INSTRUMENTS) · USED FOR PRESERVATION

## ALCOHOLS

USED IN ALCOHOL-BASED SANITARY HAND GELS PRESENT IN HOSPITALS




ETHANOL

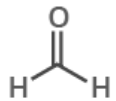



ISOPROPANOL

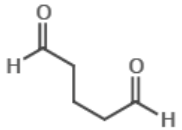
Kill many bacteria and fungi, and some viruses, when used at suitably high concentrations (usually 60-90% solution). Slow-acting, and evaporate easily, so lack residual action. Can't be used to sterilise.

## ALDEHYDES

MAINLY USED FOR DISINFECTION & STERILISATION OF MEDICAL INSTRUMENTS




FORMALDEHYDE

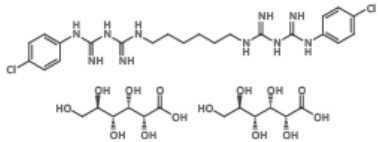



GLUTARALDEHYDE

Show broad activity against bacteria, fungi, and viruses. Not used for general antisepsis, due to their high toxicity. Due to the relatively long contact times required to disinfect, other agents are often preferred.

## BIGUANIDES

USED IN CREAMS & FOR SKIN ANTISEPSIS IN SURGICAL PROCEDURES

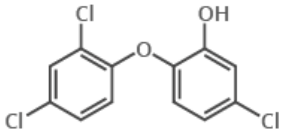


CHLORHEXIDINE DIGLUCONATE

Slow-acting, but don't evaporate easily like alcohols, so provide some residual activity. Active against most bacteria, and show some activity against fungi and viruses. Combination with alcohol increases efficacy.

## BISPHENOLS

TRICLOSAN IS COMMONLY USED IN ANTISEPTIC SOAPS

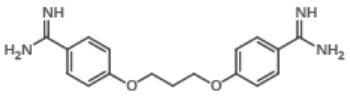



TRICLOSAN

Effective against bacteria, though more so against gram-positive bacteria. There are concerns surrounding triclosan's use in soaps due to its effects on the skin, and also due to its accumulation in the environment.

## DIAMIDINES

MAINLY USED FOR THE TOPICAL TREATMENT OF WOUNDS

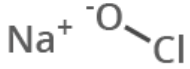



PROPAMIDINE

Less commonly used than the other featured compounds; halogenated derivatives of these compounds can also be used. Unlike some other agents, they still work in the presence of organic matter.

## HALOGEN-RELEASING

MAINLY USED FOR SURFACE DISINFECTION; FOUND IN HOUSEHOLD BLEACH




SODIUM HYPOCHLORITE

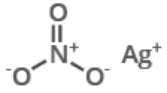



IODINE

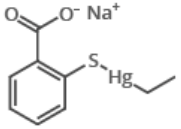
Affect bacteria, viruses, and fungi. Usually chlorine and iodine-containing compounds, with the halogens acting as oxidising agents on micro-organisms. Iodine solutions can cause irritation and staining.

## METAL DERIVATIVES

RARELY USED FOR DISINFECTION, BUT CAN BE USED FOR VACCINE PRESERVATION




SILVER NITRATE

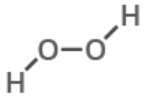



THIOMERSAL

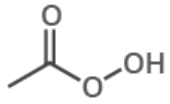
Silver salts are strongly bactericidal, and can be used to halt bacterial growth in burn wounds. Thiomersal is used as a preservative in some vaccines, and there are no causative links to any harmful effects.

## PEROXYGENS

SUITABLE CONCENTRATIONS CAN BE USED FOR STERILISATION & ANTISEPSIS




HYDROGEN PEROXIDE

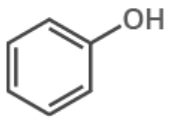



PERACETIC ACID

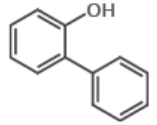
Widely used and environmentally friendly, as they decompose into safe by-products; most solutions need stabilisers to prevent decomposition. Broad spectrum of activity. Peracetic acid is the more potent.

## PHENOLICS

USED FOR SURFACE DISINFECTION IN HOSPITALS AND LABORATORIES




PHENOL

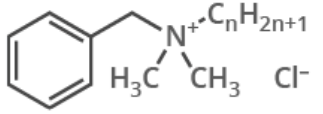



*o*-PHENYLPHENOL

Phenol is no longer used as it is corrosive and carcinogenic. A number of derivatives are widely used, often for sterilising surfaces. They're partly responsible for the characteristic smell of hospitals.

## QUATERNARY AMMONIUM SALTS

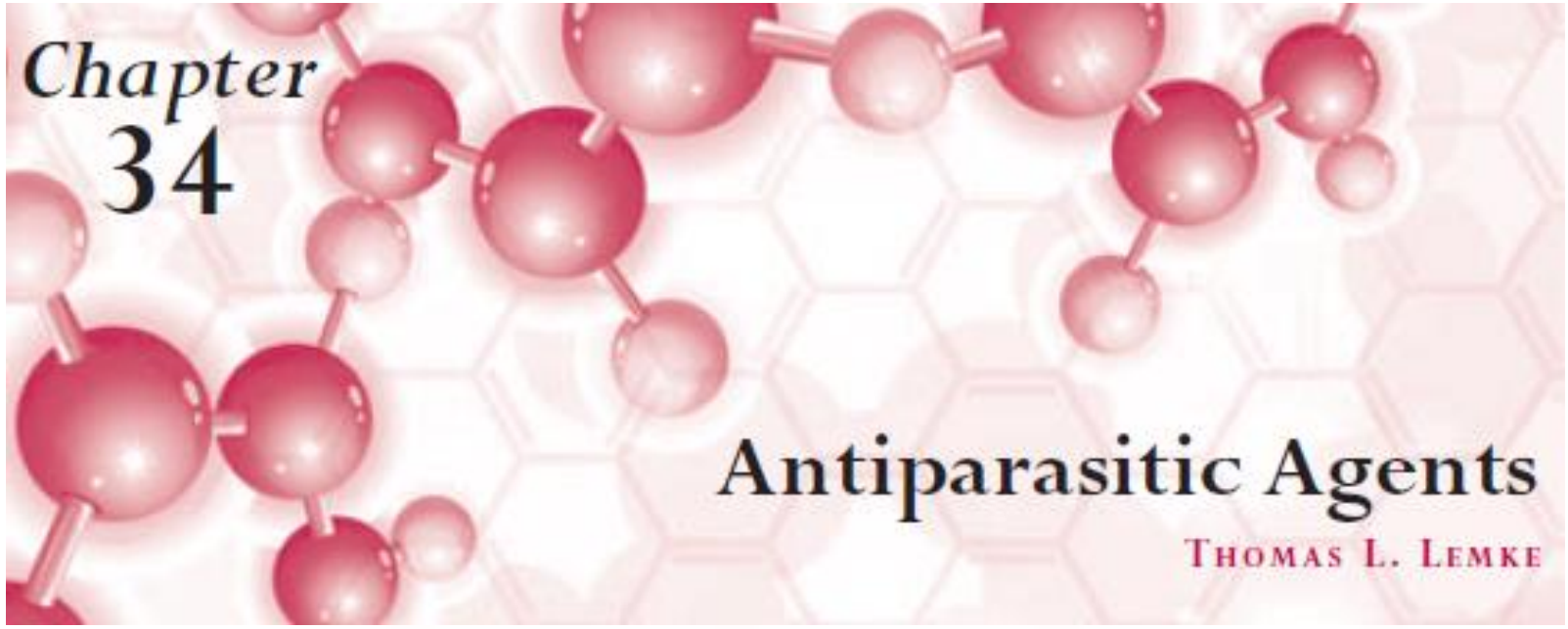
USED IN MANY ANTISEPTIC CREAMS AND KITCHEN SURFACE CLEANERS




BENZALKONIUM CHLORIDE

Low toxicity, so can be used to disinfect surfaces in food-handling areas. Work against gram positive bacteria and gram negative bacteria, though gram negative bacteria growth in solutions is possible.

**B. ANTI INFEKSI SETEM PAT**




## ANTHELMINTICS

- Albendazole
- Diethylcarbamazine
- Ivermectin
- Mebendazole
- Oxamniquine
- Praziquantel
- Pyrantel pamoate
- Thiabendazole

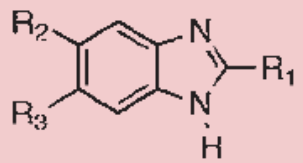
# C. ANTIHELMINTIK

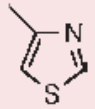
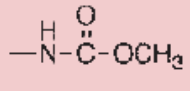
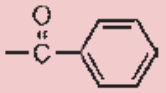
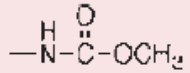
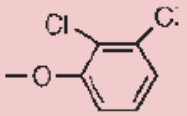
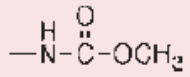
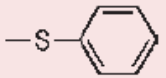
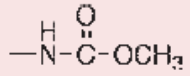
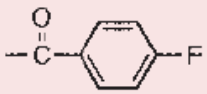
**TABLE 34-4 Therapeutic Application of Anthelmintics for Specific Helminth Infections**

| | M | A | DEC | IVM | PZQ | PP |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Nematode Infections:** | | | | | | |
| *Necator americanus* | √ | √ | | | | |
| *Ancylostoma doudenale* | √ | √ | | | | √ |
| *Enterobius vermicularis* | √ | | | √ | | √ |
| *Ascaris lumbricoides* | √ | √ | | √ | | √ |
| *Trichuris trichiura* | √ | √ | | √ | | |
| *Trichinella spiralis* | √ | √ | | | | |
| *Wuchereria bancrofti* | | | √ | √ | | |
| *Brugia malayi* | | | √ | √ | | |
| *Brugia timori.* | | | √ | | | |
| *Loa Loa* | | √ | √ | √ | | |
| *Onchocerca volvulus* | | √ | √ | √ | | |
| **Cestode Infections:** | | | | | | |
| *Taenia saginata* | √ | √ | | | | |
| *Taenia solium* | √ | √ | | | √√ | |
| *Hymenolepis nana* | √ | | | | | |
| *Diphyllobothrium latum* | | | | | √√ | |
| **Trematode Infections:** | | | | | | |
| *Schistosoma hematobium* | | | | | | |
| *Schistosoma mansoni* | | | | | √√ | |
| *Schistosoma japonicum* | | | | | √ | |

Benzimidazoles: A, albendazole; DEC, diethylcarbamazine; IVM, ivermectin; M, mebendazole; PP, pyrantel pamoate; PZQ, praziquantel.

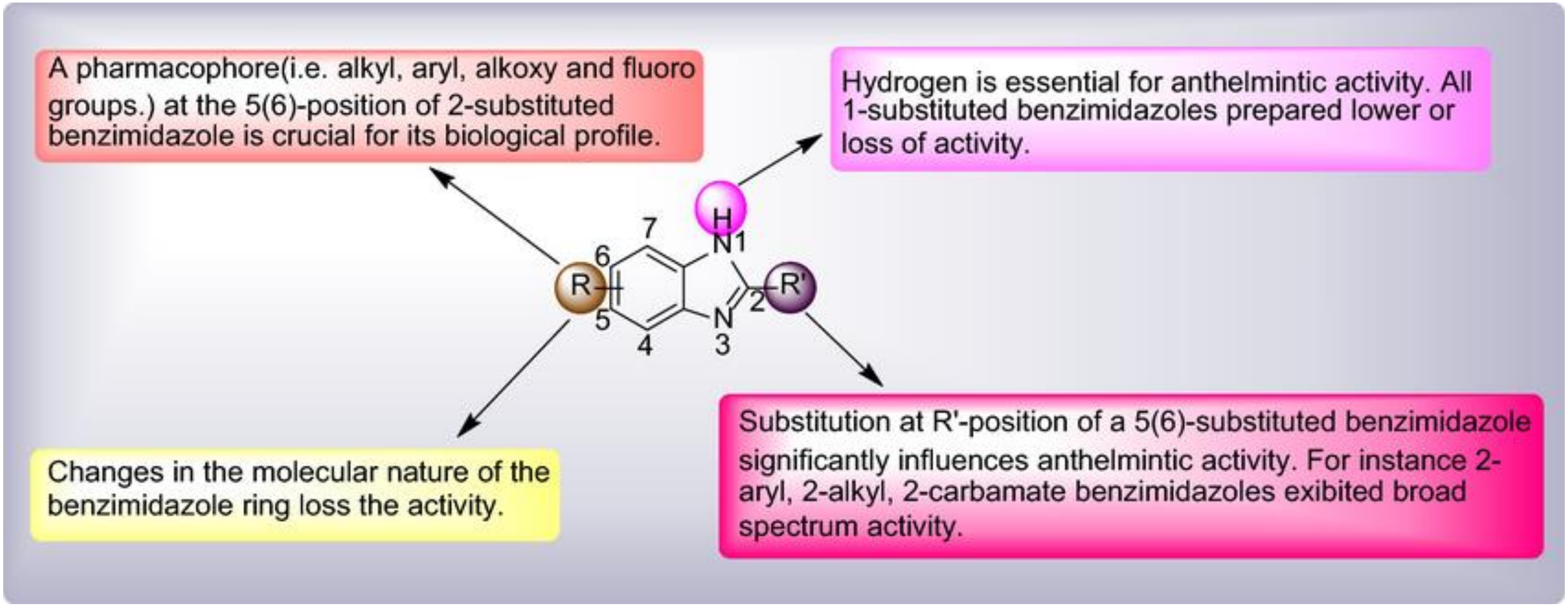
**TABLE 34-5 BENZIMIDAZOLE ANTHELMINITICS**



| Drugs | Trade name | R1 | R2 | R3 |
|---|---|---|---|---|
| Thiabendazole | Mintezol |  | —H | H |
| Mebendazole | Vermox |  |  | H |
| Albendazole | Zental |  | —$SCH_2CH_2CH_3$ | H |
| Triclabendazole | Egaten[1]<br>Fasinex* | —$S-CH_3$ |  | Cl |
| Fenbendazole | Several brand names* |  |  | H |
| Flubendazole | |  |  | |

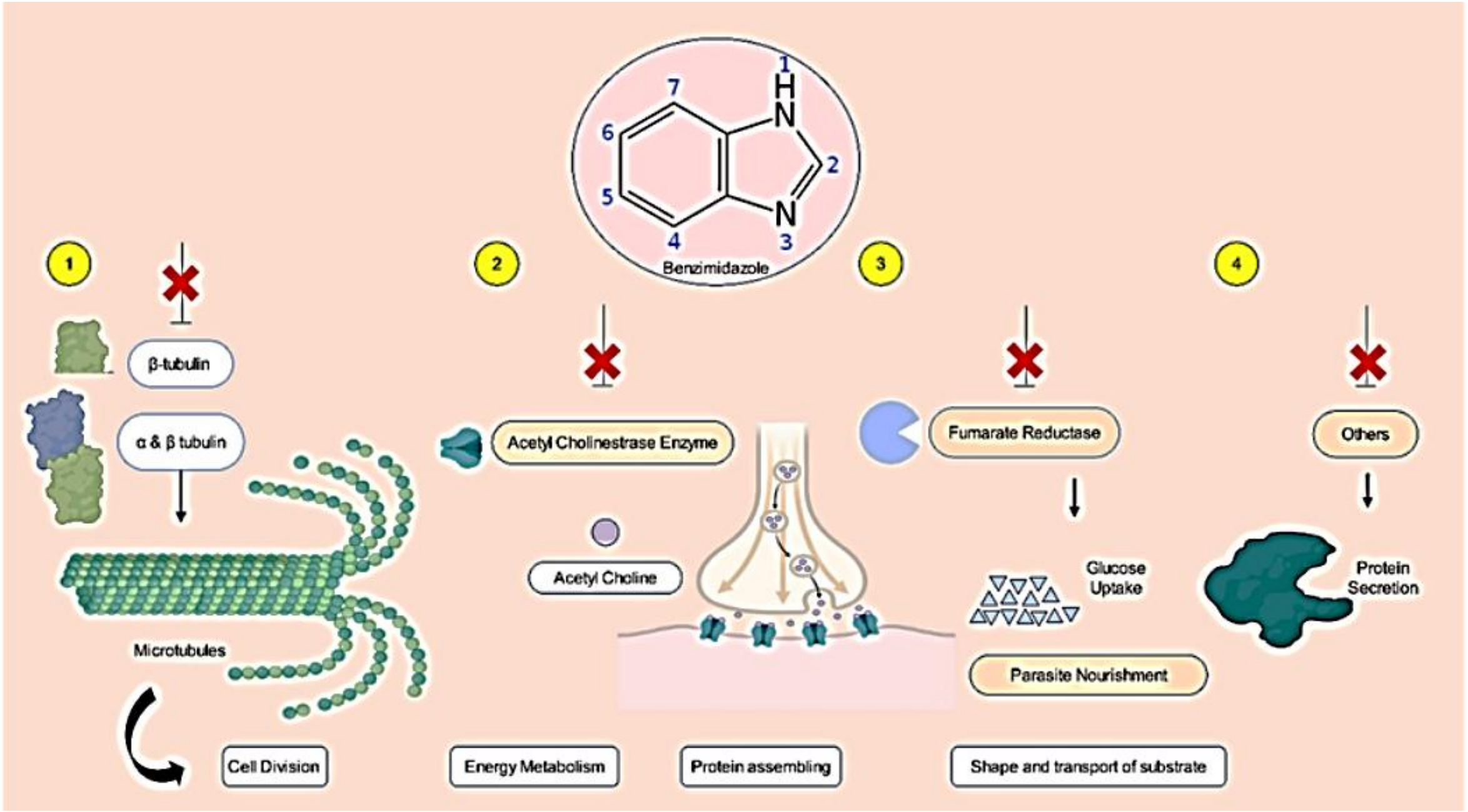
[1]Egaten has recently been shown to be useful for treatment of fascioliasis by WHO. *Used in veternary practice for protection and treatment of parasite and worm infections.

Kaduse.com




Structure–Activity Relationship (SAR) of the benzimidazole scaffold

https://doi.org/10.1007/s11030-024-10869-x

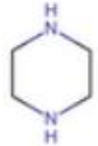



Mechanism of actions of benzimidazole

# Anthelmintic drugs

## Piperazine derivatives

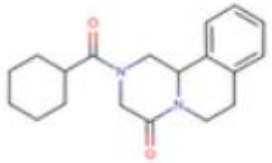
Act as γ-aminobutyric acid agonist, cause opening of chlorine channels, neural hyperpolarization, and flaccid paralysis of parasites



Piperazine

## Pyrazinoisoquinolones

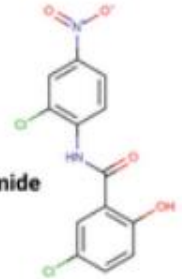
Promote a quick influx of calcium, causing severe spasms and muscle paralysis



Praziquantel

## Salicylanilides

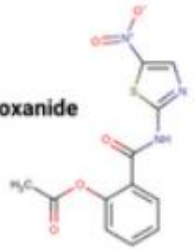
Block glucose uptake collection and uncoupling oxidative phosphorylation, interfering with energy synthesis



Niclosamide

## Thiazolides

Cause inhibition of the enzyme pyruvate ferredoxin oxidoreductase, interfering with anaerobic energy metabolism

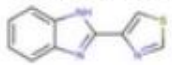


Nitazoxanide

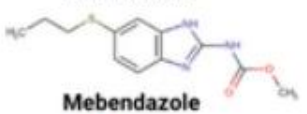
## Benzimidazoles

Bind to the tubulin site, inhibiting microtubule polymerization and assembly

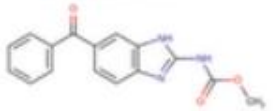
Thialbendazole



Albendazole

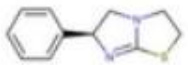


Mebendazole



## Imidazothiazole derivates

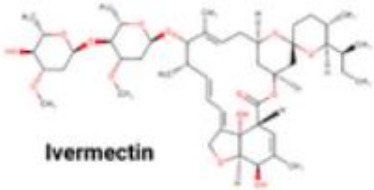
Act as L-subtype nicotinic acetylcholine receptor agonist in nematode muscles, causing paralysis in parasitic worms



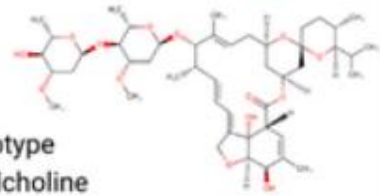
Levamisole

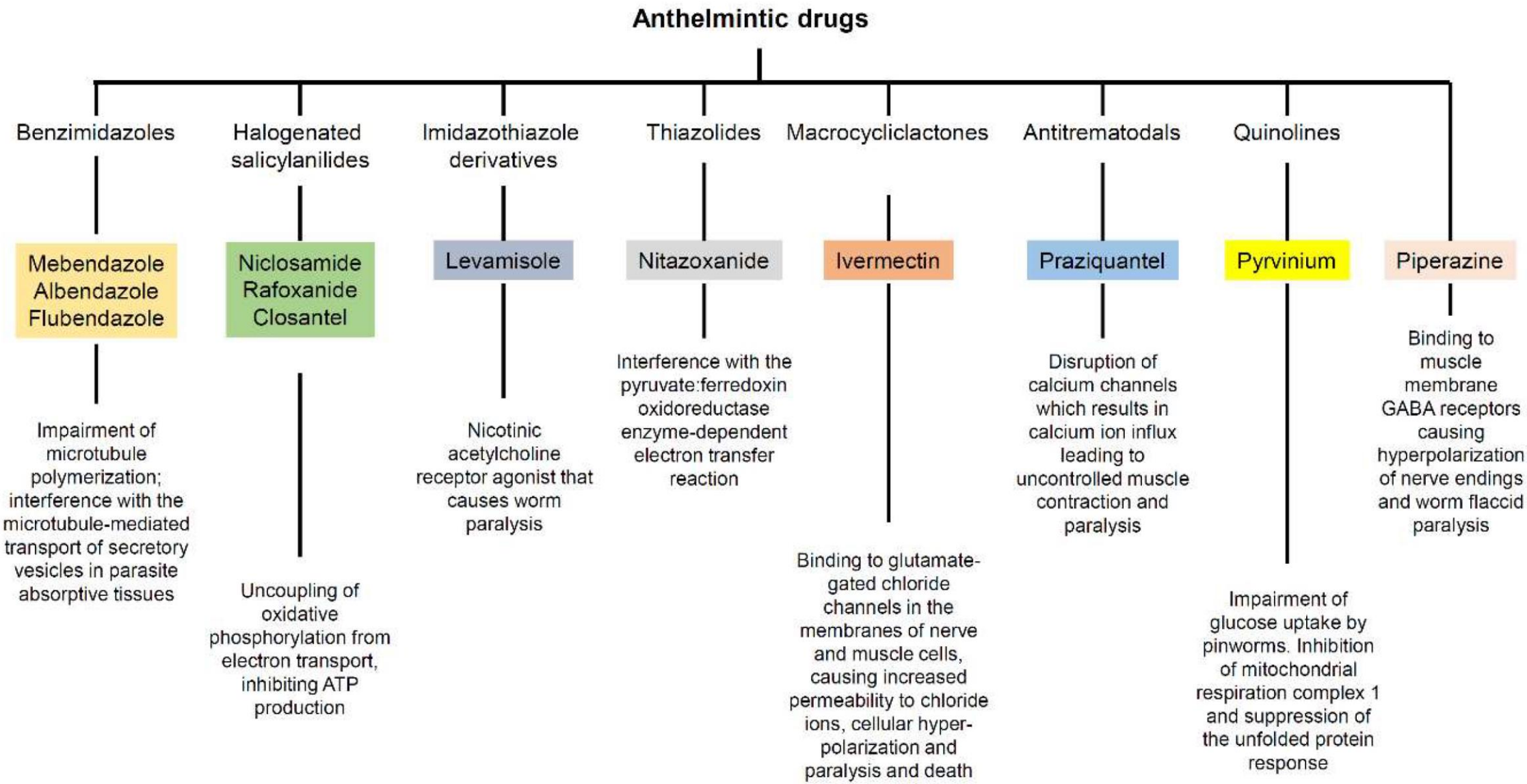
## Macrocycliclactones

Agonist of γ-aminobutyric acid and chloride channels controlled by glutamate in the nerve and muscle cells of invertebrates, blocking the transmission of neuronal signals in parasites



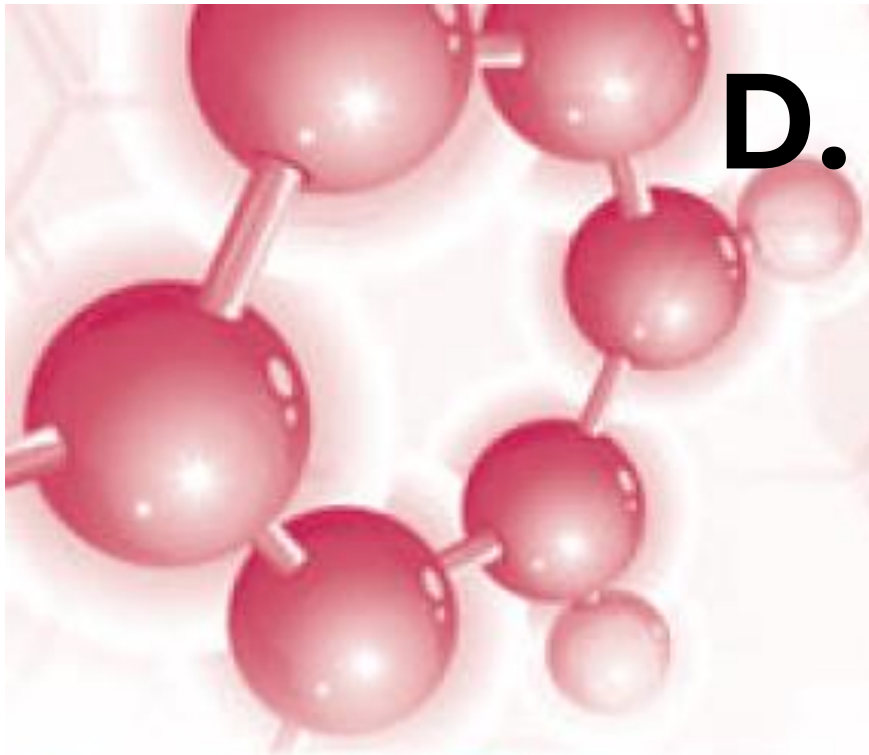
Ivermectin




Anthelmintic drugs
Benzimidazoles
Mebendazole
Albendazole
Flubendazole
Impairment of microtubule polymerization; interference with the microtubule-mediated transport of secretory vesicles in parasite absorptive tissues
Halogenated salicylanilides
Niclosamide
Rafoxanide
Closantel
Uncoupling of oxidative phosphorylation from electron transport, inhibiting ATP production
Imidazothiazole derivatives
Levamisole
Nicotinic acetylcholine receptor agonist that causes worm paralysis
Thiazolides
Nitazoxanide
Interference with the pyruvate:ferredoxin oxidoreductase enzyme-dependent electron transfer reaction
Macrocycliclactones
Ivermectin
Binding to glutamate-gated chloride channels in the membranes of nerve and muscle cells, causing increased permeability to chloride ions, cellular hyper-polarization and paralysis and death
Antitrematodals
Praziquantel
Disruption of calcium channels which results in calcium ion influx leading to uncontrolled muscle contraction and paralysis
Quinolines
Pyrvinium
Impairment of glucose uptake by pinworms. Inhibition of mitochondrial respiration complex 1 and suppression of the unfolded protein response
Piperazine
Binding to muscle membrane GABA receptors causing hyperpolarization of nerve endings and worm flaccid paralysis

# D. Antimycobacterial Agents

THOMAS L. LEMKE



## *Drugs Covered in This Chapter*

### ANTITUBERCULIN DRUGS

- Capreomycin
- Cycloserine
- Ethambutol
- Ethionamide
- Isoniazid
- Kanamycin
- Para-aminobenzoic acid
- Pyrazinamide
- Rifabutin
- Rifampin
- Rifapentine
- Streptomycin

### MAC THERAPY

- Azithromycin
- Clarithromycin

### LEPROSTATIC DRUGS

- Clofazimine
- Dapsone
- Rifampin
- Thalidomide

# ANTI TUBERKOLOSIS/ TBC

| Kelas / Obat | Mekanisme Kerja | Spektrum/Peran Terapi | Efek Samping Utama | Catatan Klinis Penting |
|---|---|---|---|---|
| **Isoniazid (INH)** | Inhibisi sintesis asam mikolat (dinding sel TB) | Bakterisidal pada fase aktif | Hepatotoksisitas, neuropati perifer (defisiensi B6), anemia hemolitik (G6PD) | Beri **pyridoxine (B6)** untuk cegah neuropati |
| **Rifampisin** | Inhibisi RNA polymerase DNA-dependent | Bakterisidal; luas, termasuk M. leprae | Hepatotoksisitas, urin oranye, interaksi obat (induksi CYP450) | Banyak interaksi: kontrasepsi, antiretroviral |
| **Pyrazinamide** | Gangguan membran sel (aktif pada pH asam dalam fagosom) | Bakterisidal fase intraseluler awal | Hiperurisemia, hepatotoksik | Efektif fase awal → penting pada terapi lini pertama |
| **Ethambutol** | Inhibisi arabinosil transferase (dinding sel) | Bakteriostatik | Neuritis optik (buta warna merah-hijau) | Monitor fungsi mata, hindari pada anak kecil |
| **Streptomisin** | Aminoglikosida: inhibisi sintesis protein 30S | Ekstra-selular, bentuk berat (M. tuberculosis resisten/menyebar) | Ototoksik, nefrotoksik | Parenteral; jarang dipakai kini |

## Mycotic Acid Cell Wall

Cell wall synthesis:
Cycloserine
PSA
Amoxicillin/Clavulanate
Thioacetazone
Meropenem
Ethambutol

Damage cell wall:
Epigallocatechin gallate

## Energy Production

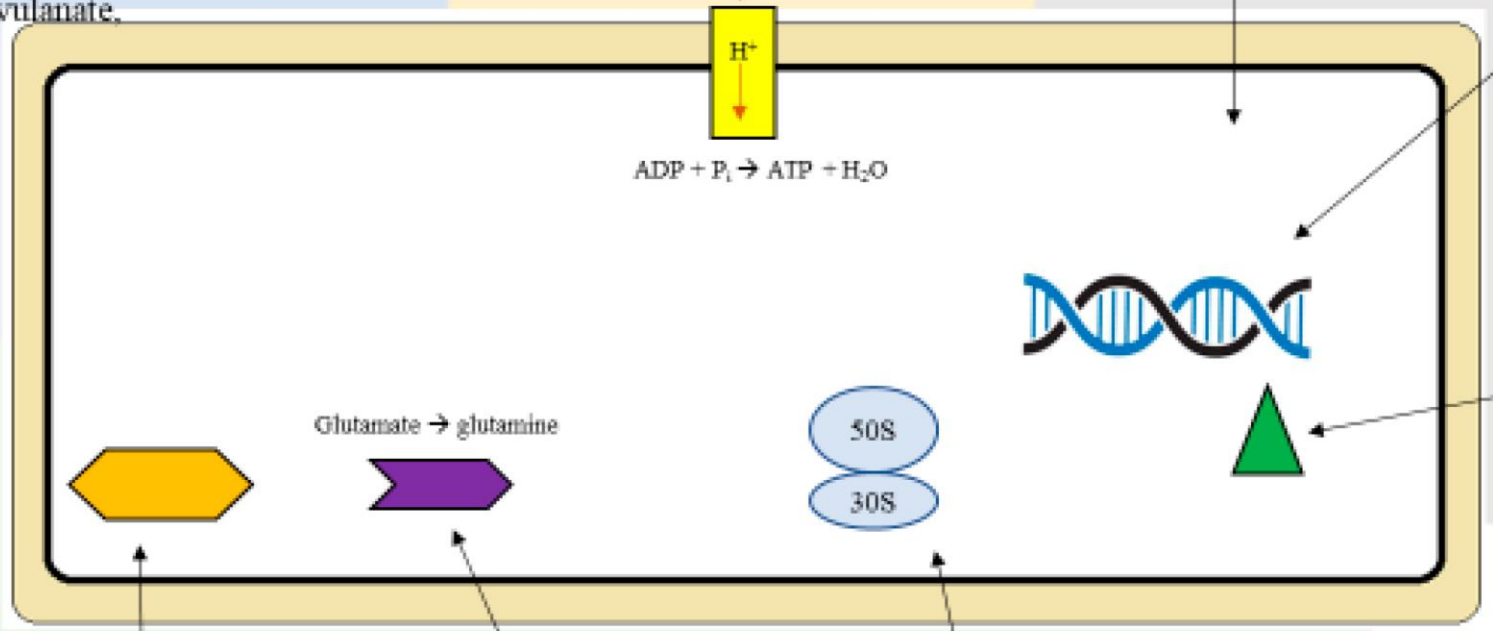
ATP synthase:
Bedaquiline

## DNA/RNA Synthesis

RNA synthesis:
Rifampicin

Growth/Effects DNA expression:
Phloretin
Quercetin
Genistein
Epigallocatechin gallate
Curcumin
Clofazimine

Topoisomerase:
Fluoroquinolones




Proteasome:
Lactacystin
Lipopeptide aldehyde
Tannins

Glutamine synthase:
Quercetin
Genistein

Ribosome:
Streptomycin
Kanamycin
Amikacin
Ethionamide/prothionamide
Linezolid

## Protein/Amino Acid Synthesis

## Other

Decrease size of colony:
Propolis

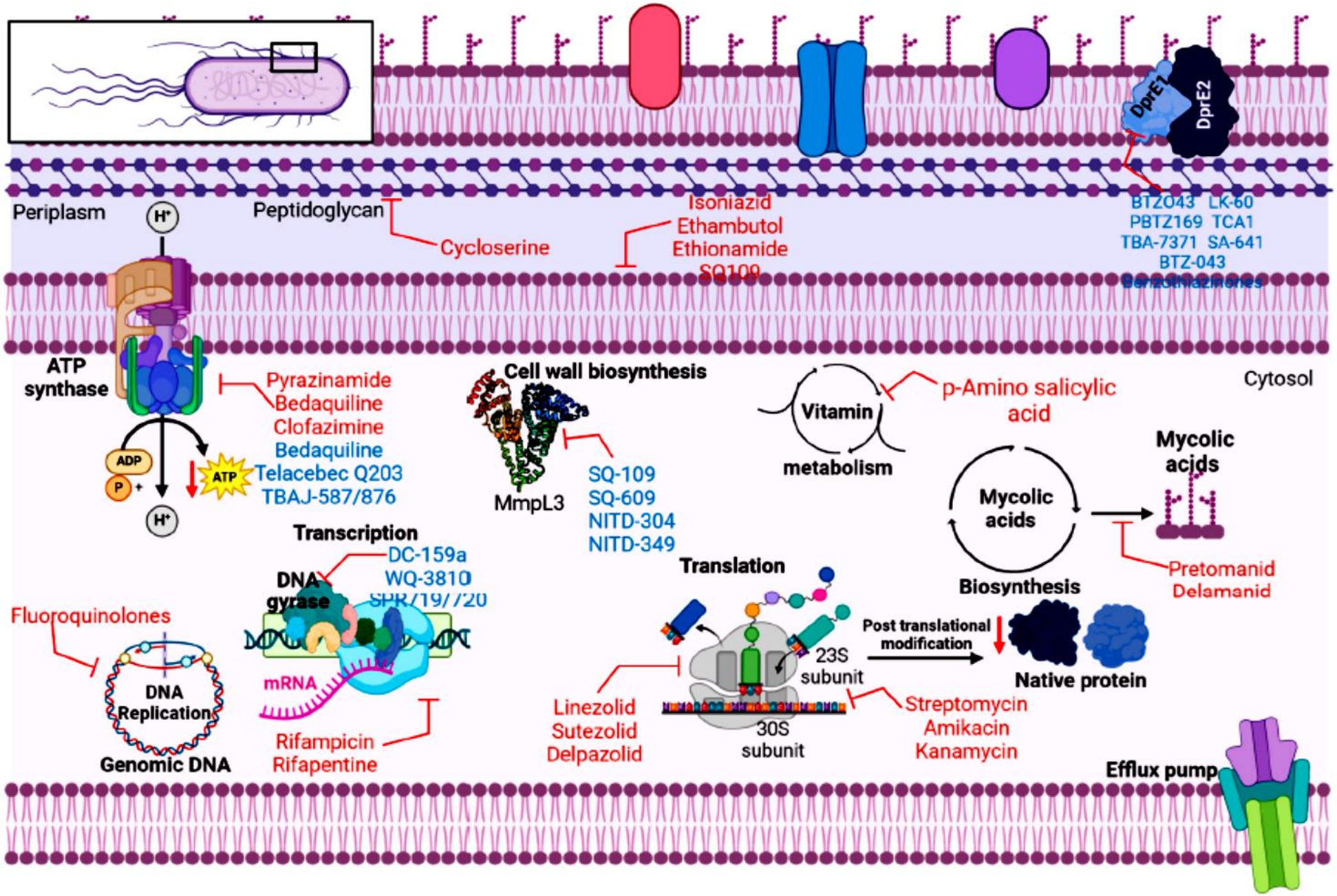
Increase sensitivity:
Propolis

Activate phagocytic cells:
Tannins

Apoptosis:
Rhubarb
Curcumin

Bactericidal:
Isoniazid
Pyrazinamide

Unknown:
Capreomycin

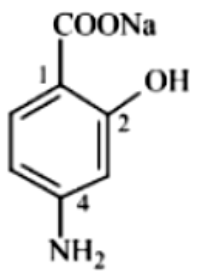



https://doi.org/10.3390/microorganisms13040722

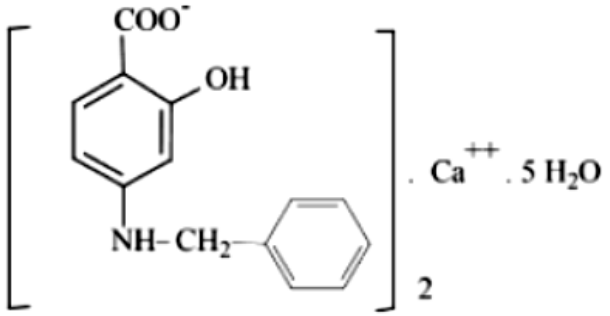
# D. Antimikroba

## 1. Anti TBC

### a. Turunan salisilat




PAS Na

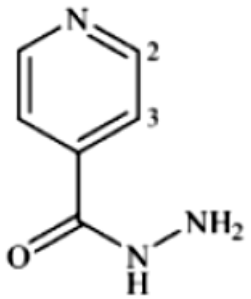



Benzoil PAS Ca

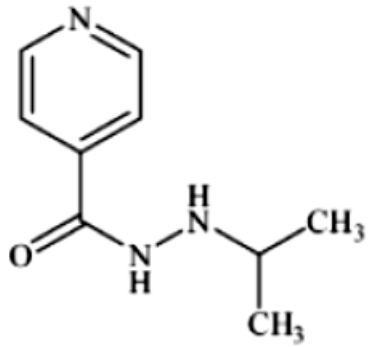
- Gugus hidroksi pd posisi 2 dan amino bebas pd posisi 4 -> aktivitas max
- gugus p-amino -> menghilangkan aktv analgesik-antipiretik
- bentuk ester amino -> less iritation
- bentuk garam Ca dpt menurunkan efek iritasi saluran cerna

- gugus amino diganti dg alkoksi, amida, amin tersier atau hidroksi -> tdk aktif
- gugus asam karboksilat diganti dg alkil ester, amida, amidin -> tdk aktif
- subtitusi gugus hidroksi dg amino -> tdk aktif
- modifikasi posisi gugus amino -> tdk aktif

# b. Turunan hidrazida




Isoniazid

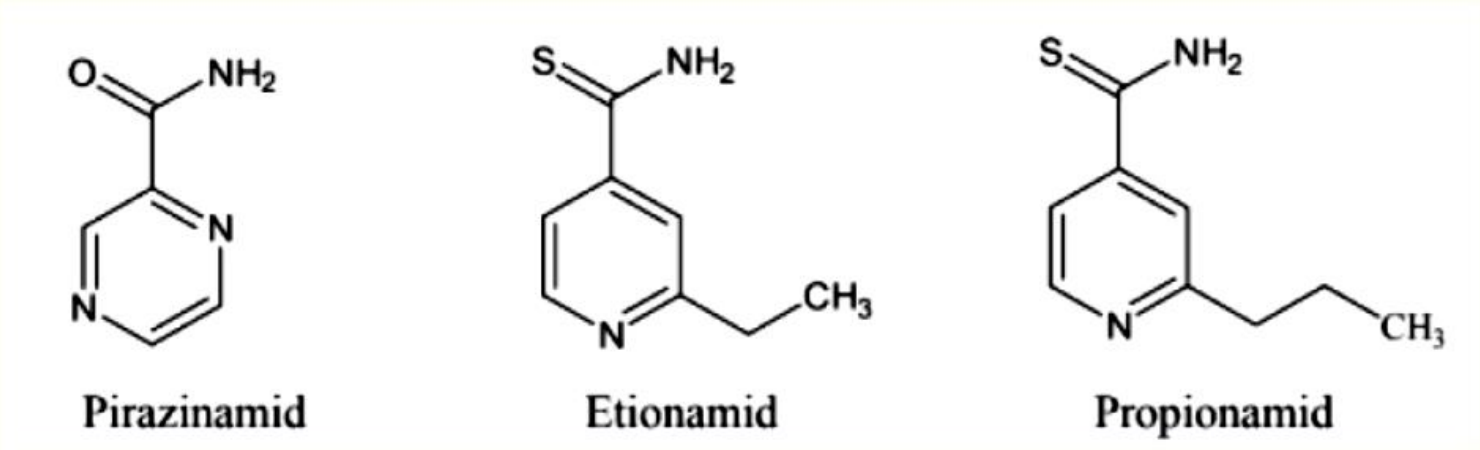



Iproniazid

- Atom N diujung berperan penting pd aktivts
- pemindahan gugus fungsi hidrazid ke orto atau meta-> aktivt berkurang
- gugus hidrazid diganti dg amida/asam hidroksamat-> tdk aktif

- 2-2 dialkil hidrazid -> aktv bagus, trialkil asil dan hidrazid -> aktv hilang
- penggantian atom H pd atom N ujung -> meningkatkan aktv anti TBC dan psikostimula tp hepatotoksik

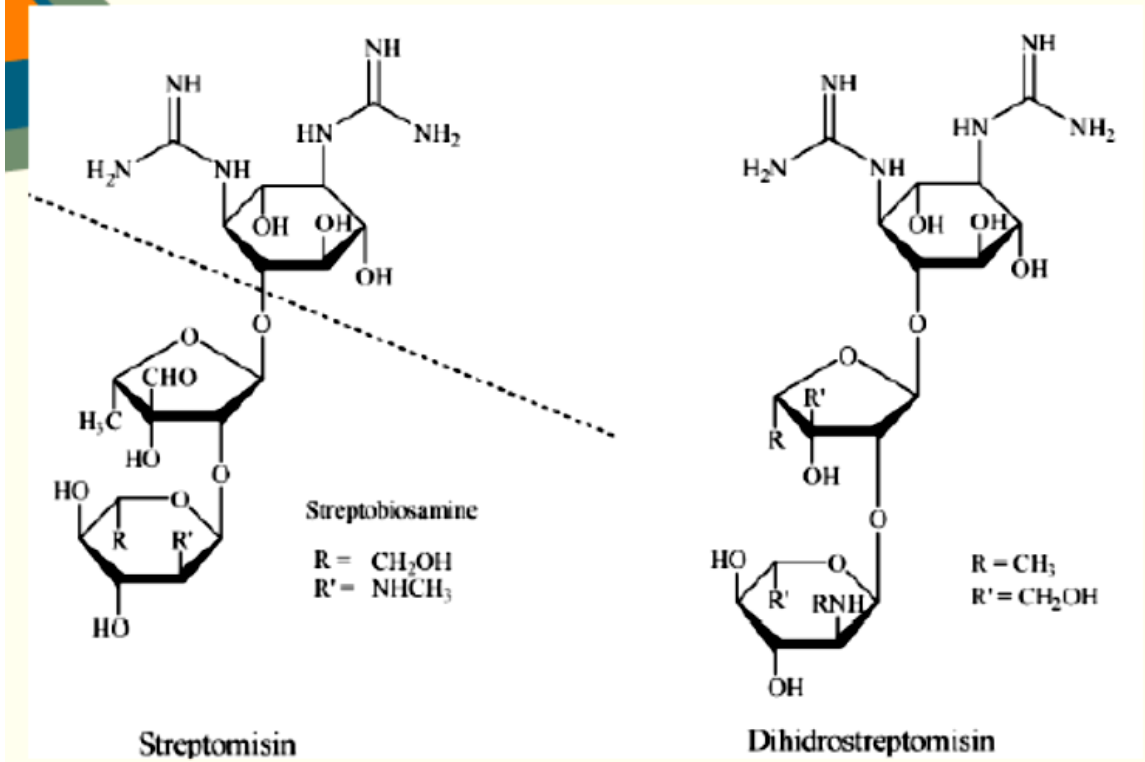
# c. Turunan Amida heterosiklik




Pirazinamid Etionamid Propionamid

- sub gugus amino, hidroksil, klor dan metil pd cincin pirazin -> tdk aktif
- gugus karboksamida diganti dg asam, ester, tioamida,nitril -> antiTBC hilang
- cincin piridin diganti dg gugus amida,amidin atau tiourea -> aktv hilang
- gugus tioamida diubah posisinya -> aktv hilang

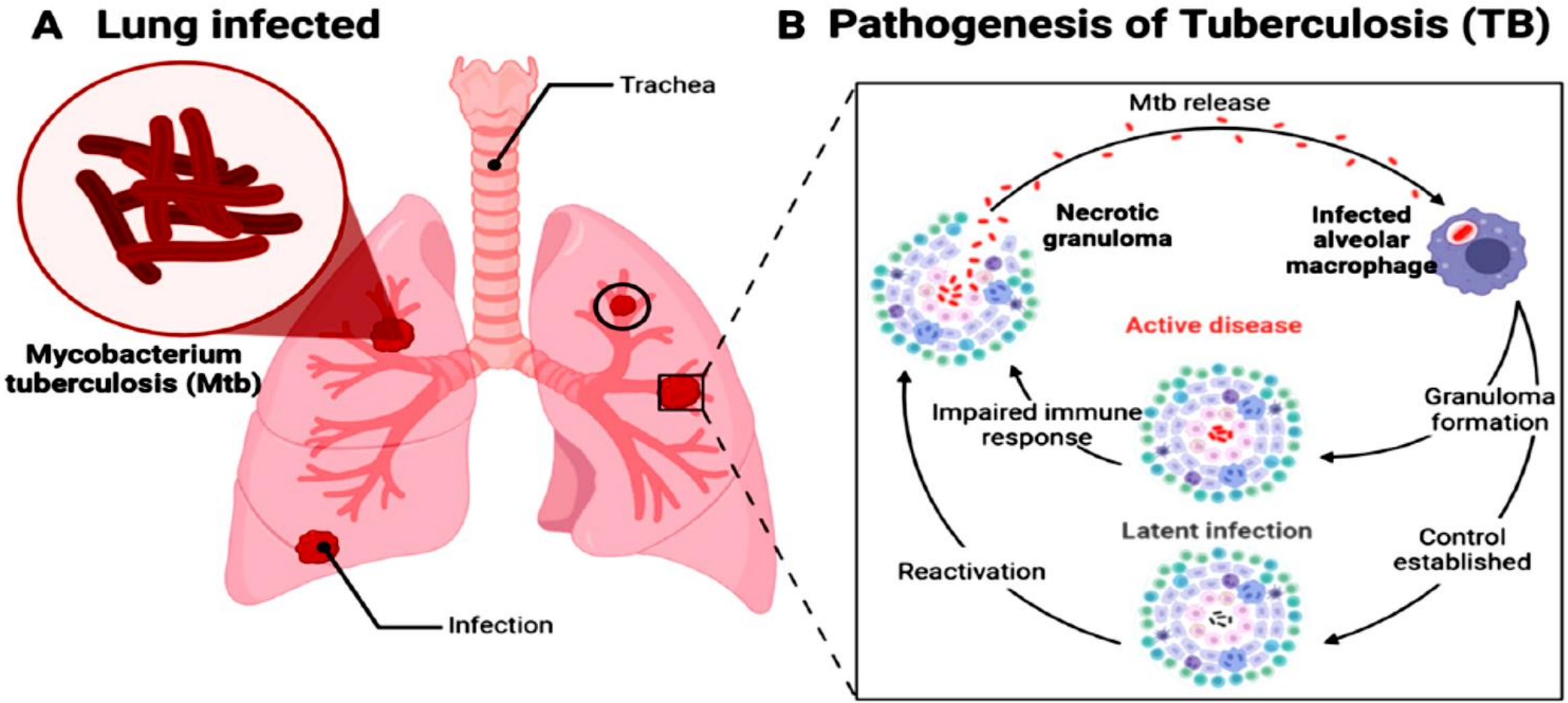
# d. Golongan antibiotika

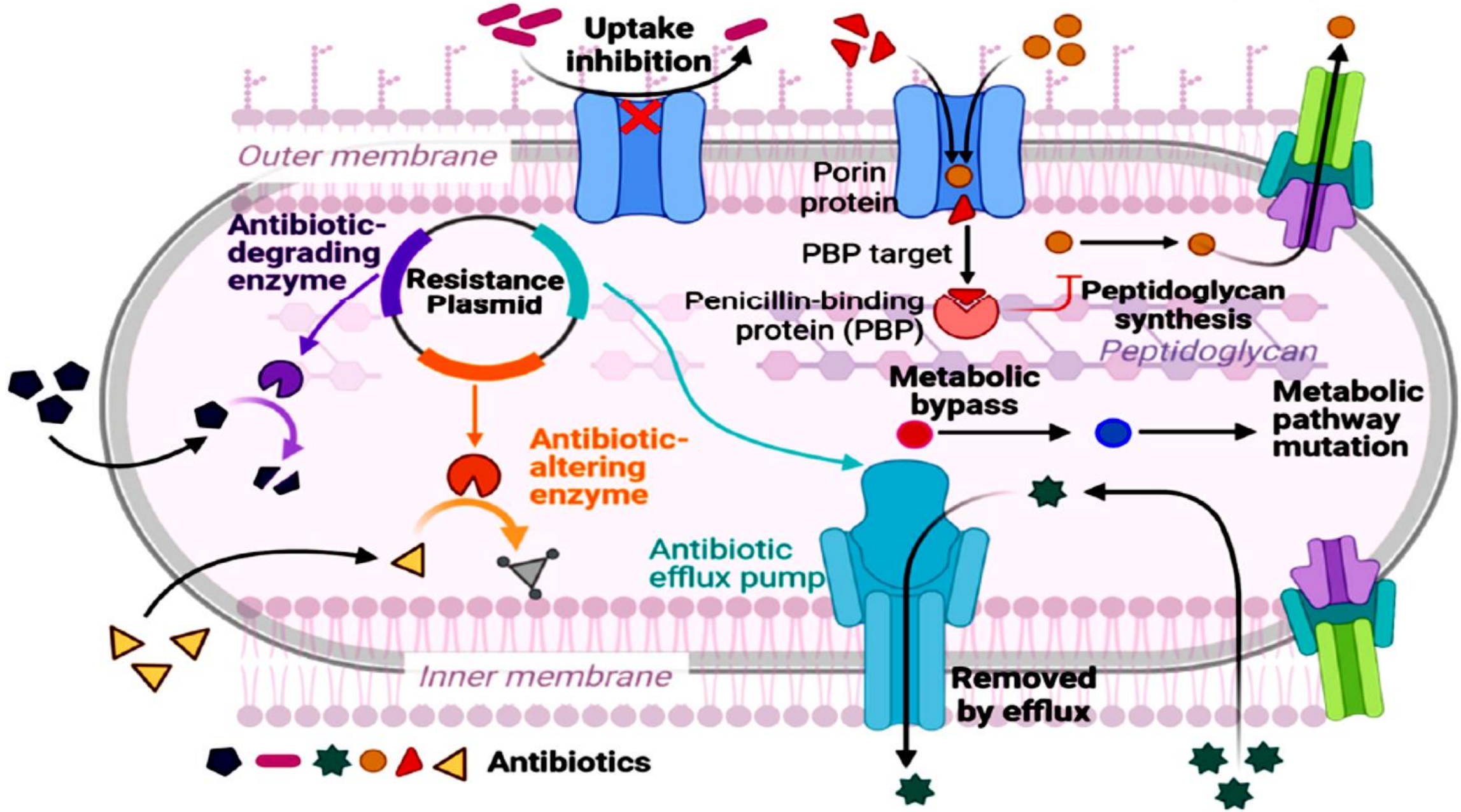






- reduksi menjadi alkohol primer -> dihidrostreptomisin -> aktv sama dg induk
- mengubah senyawa oksim, fenilhidrazon, semikarbon -> kuranga aktif
- oksidasi jd as karboksilat -> aktv hilang


A Lung infected
Trachea
Mycobacterium tuberculosis (Mtb)
Infection
B Pathogenesis of Tuberculosis (TB)
Mtb release
Necrotic granuloma
Infected alveolar macrophage
Active disease
Impaired immune response
Granuloma formation
Latent infection
Control established
Reactivation


C Mechanism of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis (Mtb)
Uptake inhibition
Outer membrane
Porin protein
Antibiotic-degrading enzyme
Resistance Plasmid
PBP target
Penicillin-binding protein (PBP)
Peptidoglycan synthesis
Peptidoglycan
Metabolic bypass
Metabolic pathway mutation
Antibiotic-altering enzyme
Antibiotic efflux pump
Inner membrane
Removed by efflux
Antibiotics

# E. ANTIBIOTIK SALURAN KENCING

## ANTIBIOTIK GOL. KUINOLON

### 19.8 Agents that act on nucleic acid transcription and replication

#### 19.8.1 Quinolones and fluoroquinolones

The quinolone and **fluoroquinolone** antibacterial agents are particularly useful in the treatment of urinary tract infections and infections which prove resistant to the more established antibacterial agents.

# OVERVIEW ANTIBIOTIK KUINOLON

| Aspek | Penjelasan Ringkas |
|---|---|
| **Definisi** | Antibiotik sintetis yang bekerja dengan menghambat **DNA gyrase** dan **topoisomerase IV**, sehingga menghambat replikasi DNA bakteri. |
| **Sifat** | **Bakterisidal**, spektrum luas. |
| **Generasi** | **I:** Asam nalidiksat (UTI)**II:** Ciprofloxacin, Ofloxacin (Gram – termasuk Pseudomonas)**III:** Levofloxacin (Respiratori + Streptococcus)**IV:** Moxifloxacin, Gemifloxacin (Gram +, anaerob, atipikal) |
| **Spektrum Aktivitas** | **Gram –:** Enterobacteriaceae, Pseudomonas (cipro).**Gram +:** S. aureus, S. pneumoniae (levo, moxi).**Atypical:** Mycoplasma, Chlamydia, Legionella.**Anaerob:** Moxifloxacin. |
| **Mekanisme Aksi** | Menghambat **DNA gyrase** (Gram –) dan **topoisomerase IV** (Gram +) → DNA tidak dapat direplikasi → bakteri mati. |
| **Indikasi Klinis** | UTI, pneumonia, bronkitis, gastroenteritis, infeksi kulit, tulang, dan profilaksis antraks. |
| **Farmakokinetik** | Bioavailabilitas tinggi; penetrasi jaringan baik; interaksi dengan antasida, Fe, Zn, susu; ekskresi ginjal (kecuali moxifloxacin → hati). |
| **Efek Samping** | **Serius:** ruptur tendon, perpanjangan QT, neuropati perifer, gangguan glukosa, gangguan CNS.**Umum:** mual, diare, pusing. |
| **Kontraindikasi** | Kehamilan, anak-anak, pasien dengan risiko ruptur tendon. |
| **Resistensi** | Mutasi DNA gyrase/topo IV, efflux pump, penurunan porin, gen plasmid **qnr**. |

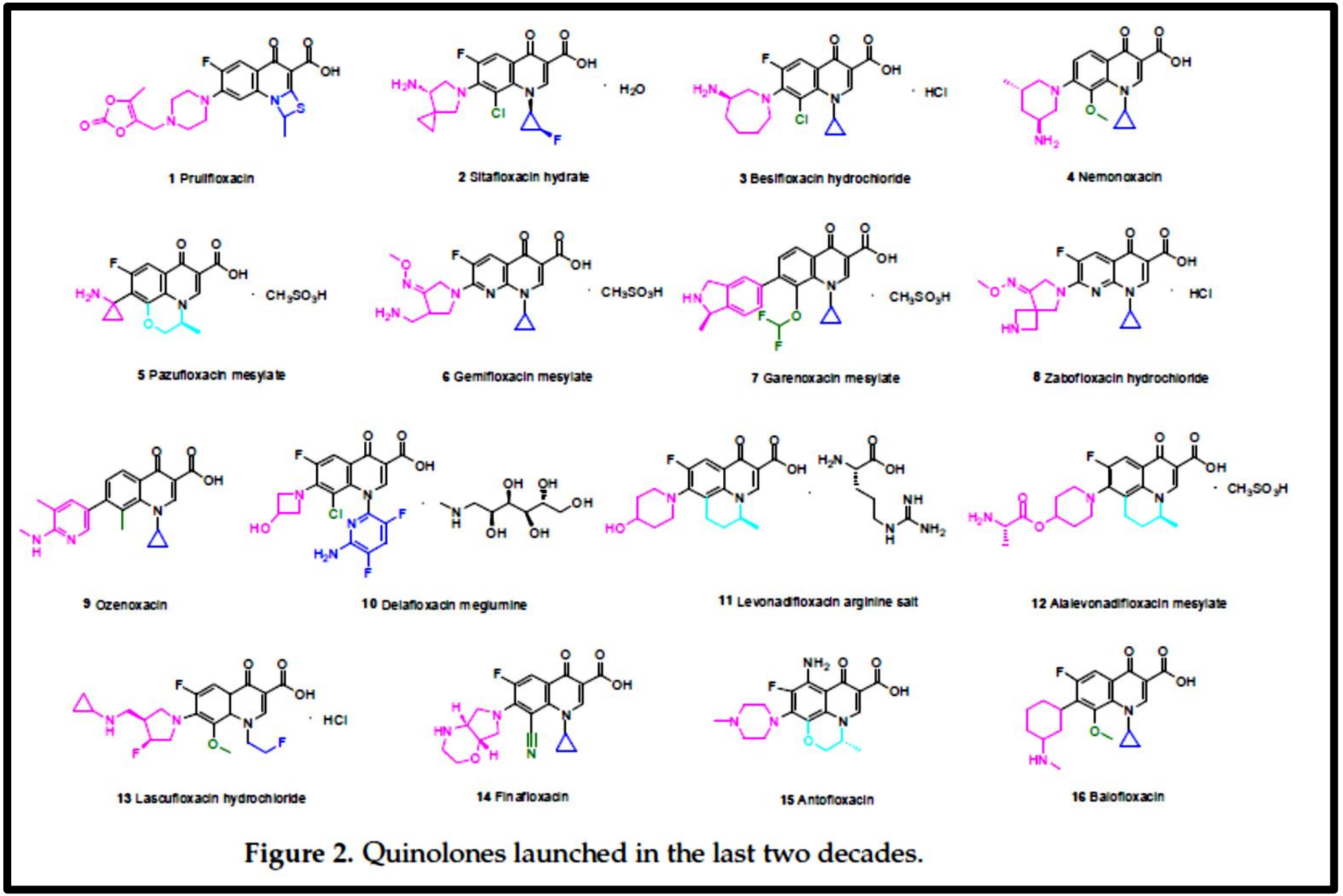



Figure 2. Quinolones launched in the last two decades.

https://doi.org/10.3390/Molecules28041762

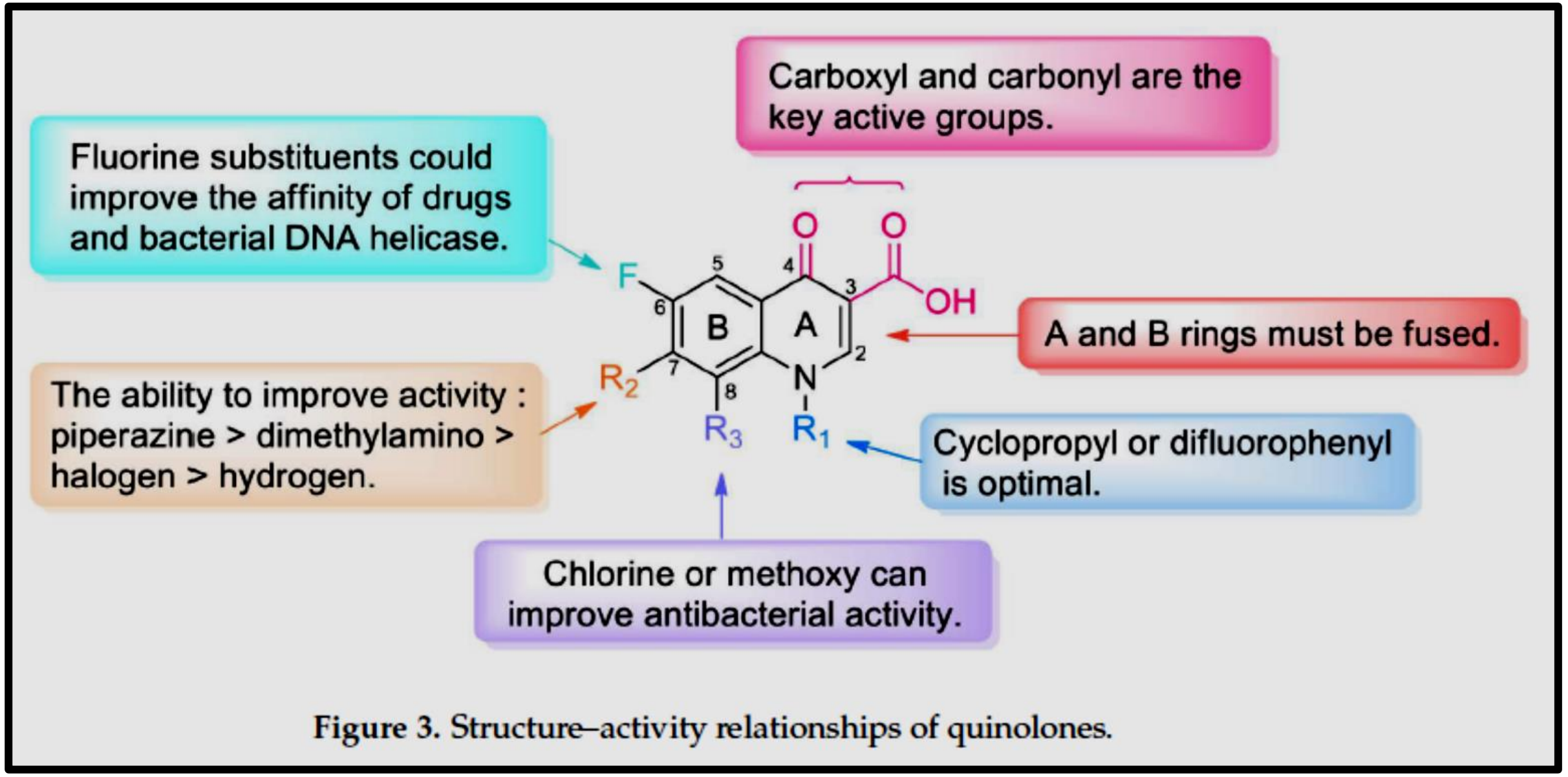
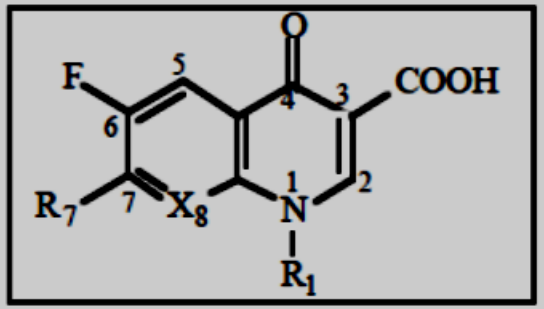


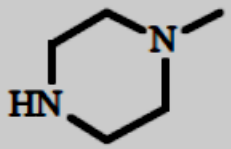
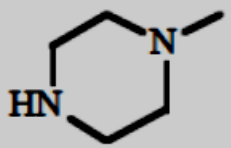
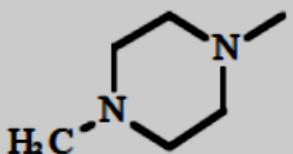
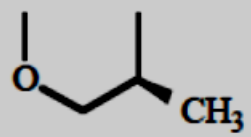
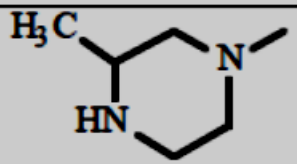

Figure 3. Structure–activity relationships of quinolones.

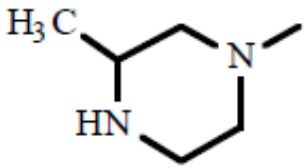
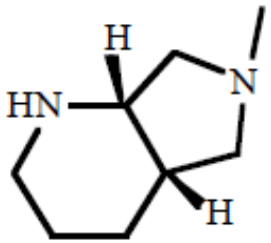
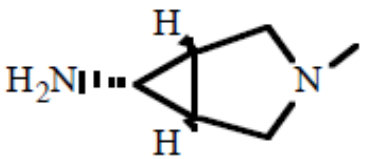
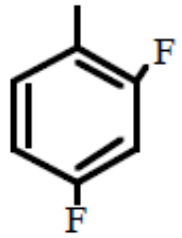
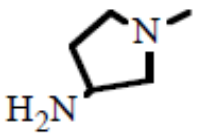
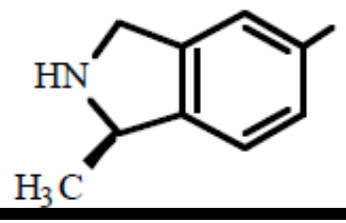
https://doi.org/10.3390/Molecules28041762

https://doi.org/10.2174/187152107779314179




Quinolone pharmacore

| Substance | Position $R_7$ | Position $X_8$ | Position $R_1$ | Group |
|---|---|---|---|---|
| Nalidixic acid (naphthyridone) | $CH_3$ | N | $-CH_2-CH_3$ | |
| Norfloxacin |  | C-H | $-CH_2-CH_3$ | I |
| Ciprofloxacin |  | C-H |  | II |
| Levofloxacin |  |  | | III |
| Grepafloxacin[a] $-CH_3$ at Position 5 |  | C-H |  | III |

| Substance | Position $R_7$ | Position $X_8$ | Position $R_1$ | Group |
|---|---|---|---|---|
| Gatifloxacin[a] |  | C-$OCH_3$ |  | IV |
| Moxifloxacin |  | C-$OCH_3$ |  | IV |
| Trovafloxacin[a] (naphthyridone) |  | N |  | IV |
| Clinafloxacin[a] |  | C-Cl |  | IV |
| Garenoxacin -H at Position 6 |  | C-$OCHF_2$ |  | IV |

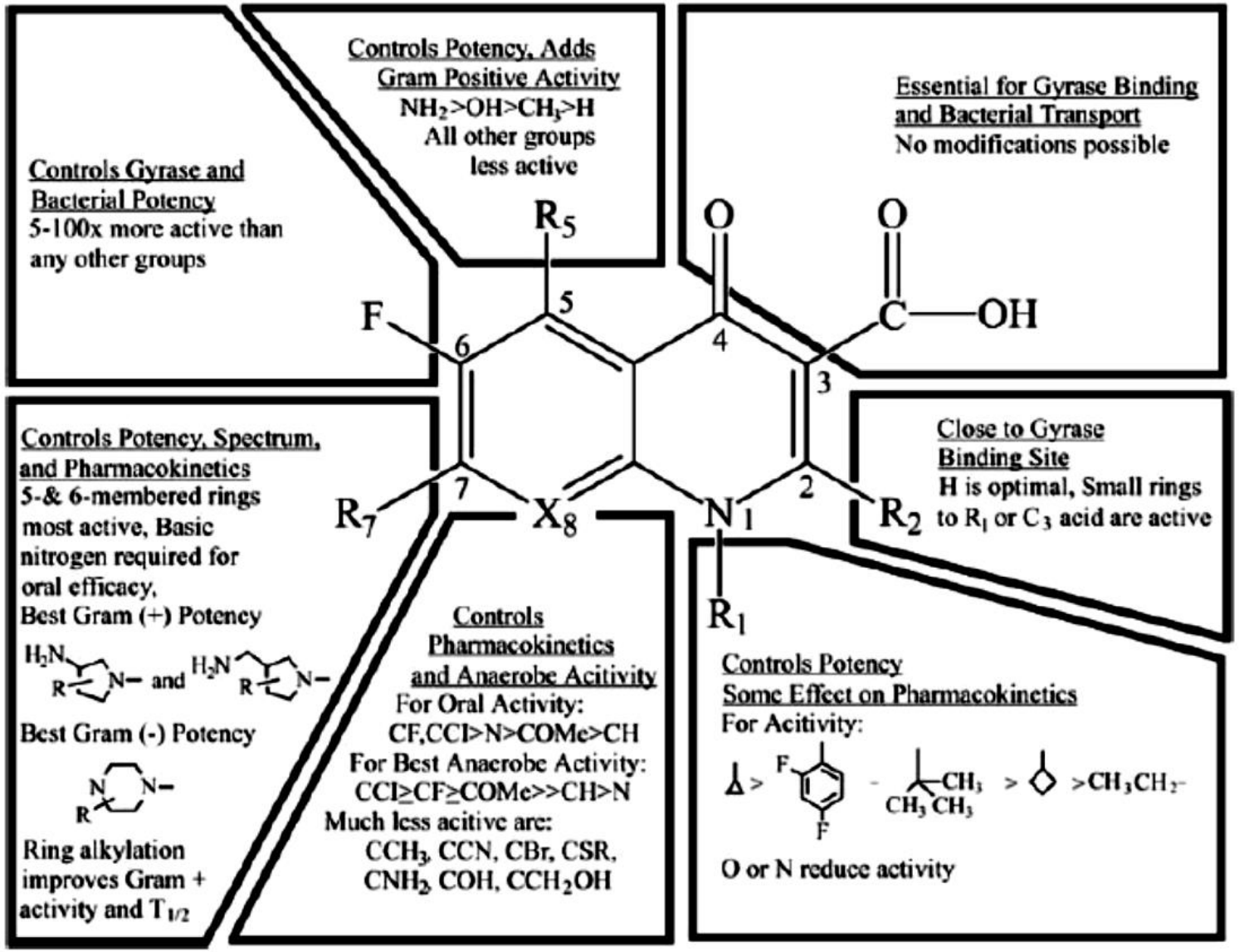



**Fig. (4).** Antibacterial structure-activity of quinolones. Gram(-), Gram-negative; Gram(+), Gram-positive. (From Domagala, J.M. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1994,** *33*, 685-706.; with permission).

https://doi.org/10.2174/187152107779314179

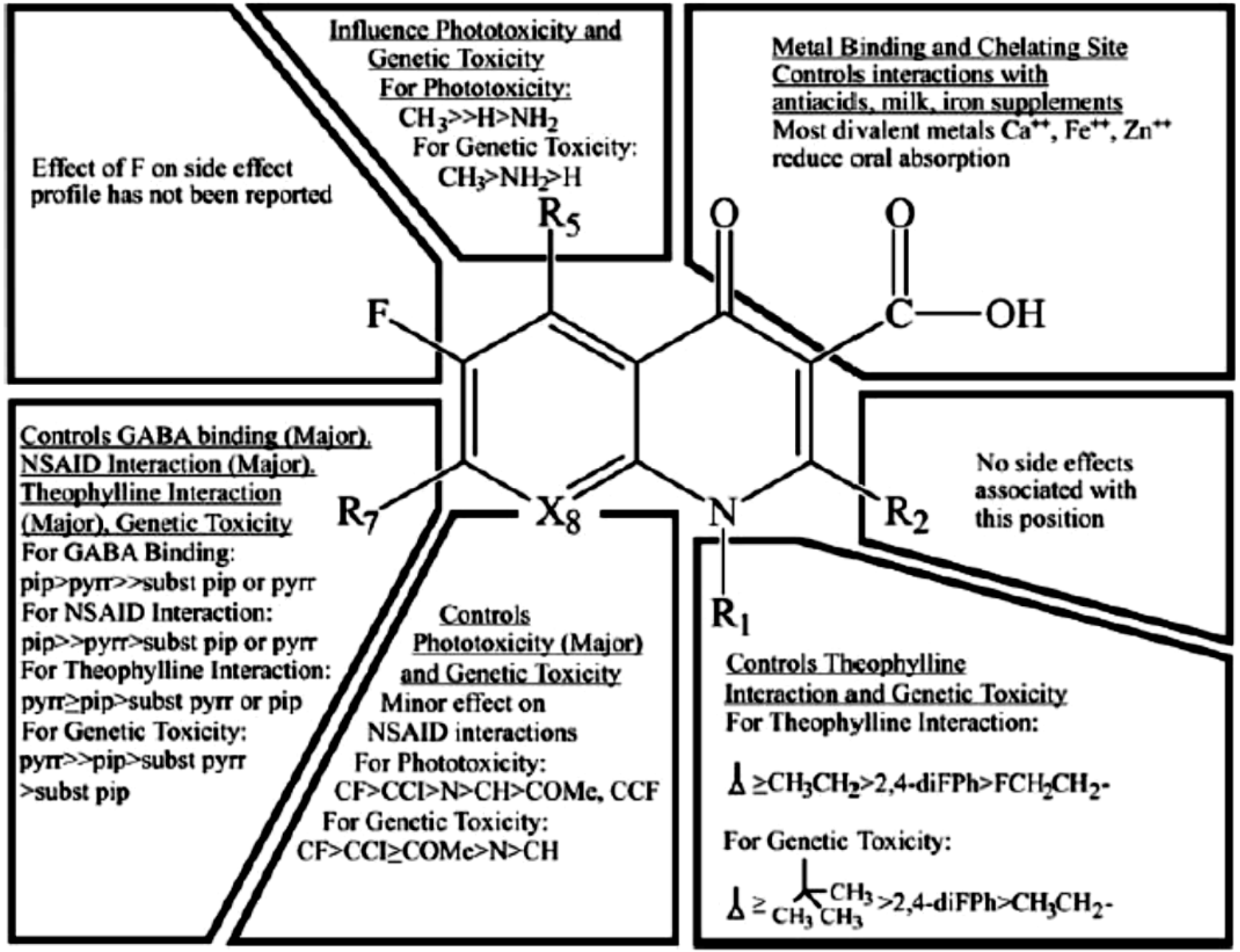



**Fig. (5).** Structure-sides effects of quinolones. Pip, piperazinyl; pyrr, pyrrolidinyl; diFPh, difluorophenyl. (From Domagala, J.M. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1994**, *33*, 685-706.; with permission).

https://doi.org/10.2174/1871521077793314179

**Table 2.** Generations of quinolones based on their antibacterial spectrum and pharmacokinetic properties.

| Quinolone generation | Characteristic features |
|---|---|
| **First** | Active against Gram negative bacteria.<br>High protein binding.<br>Short half life.<br>Low serum and tissue concentrations.<br>Uncomplicated urinary tract infection.<br>Oral administration. |
| **Second** | **Class I** (enoxacin, norfloxacin, lomefloxacin)<br>Enhanced activity against Gram negative bacteria.<br>Protein binding (50%).<br>Longer half life than the first generation.<br>Moderate serum and tissue concentrations.<br>Uncomplicated or complicated urinary tract infections.<br>Oral administration. |

| | |
|---|---|
| **Second**<br><br>https://doi.org/10.3390/molecules180911153 | **Class II** (ofloxacin, ciprofloxacin)<br>Enhanced activity against Gram negative bacteria.<br>Atipical pathogens, Pseudomonas aeruginosa (ciprofloxacin).<br>Protein binding (20%–50%).<br>Moderate to long half life.<br>Higher serum and tissue concentrations compared with class I.<br>Complicated urinary infections, gastroenteritis, prostatitis, nosocomial infections.<br>Oral and iv administration. |
| **Third** | Active against Gram negative and Gram positive bacteria.<br>Similar pharmacokinetic profile as for second generation (class II).<br>Similar indications and mode of administration. Consider for community aquired pneumonia in hospitalized patients. |
| **Fourth** | Extended activity against Gram positive and Gram negative bacteria.<br>Active against anaerobes and atypical bacteria.<br>Oral and i.v. administration.<br>Consider for treatment of intraabdominal infections. |

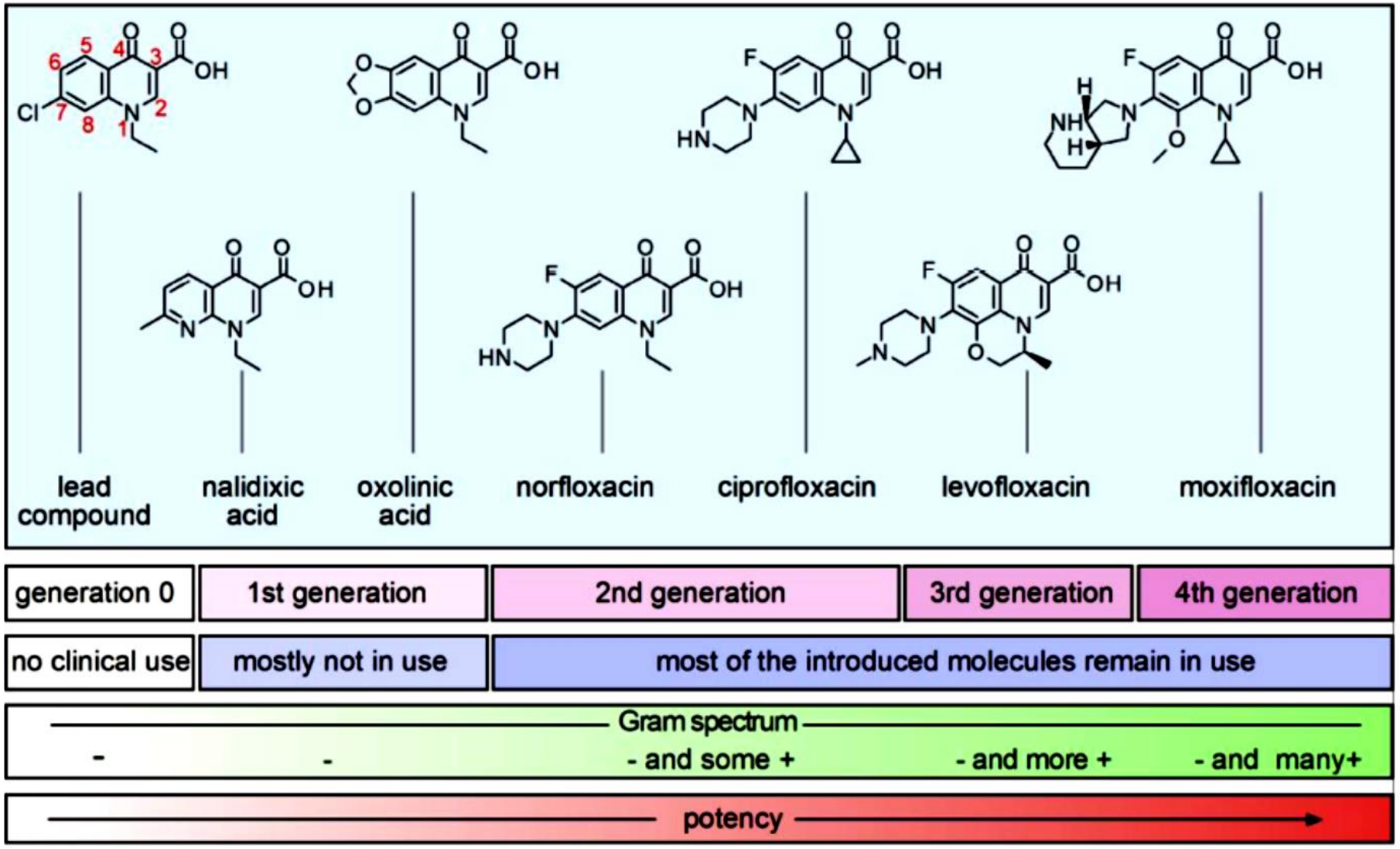
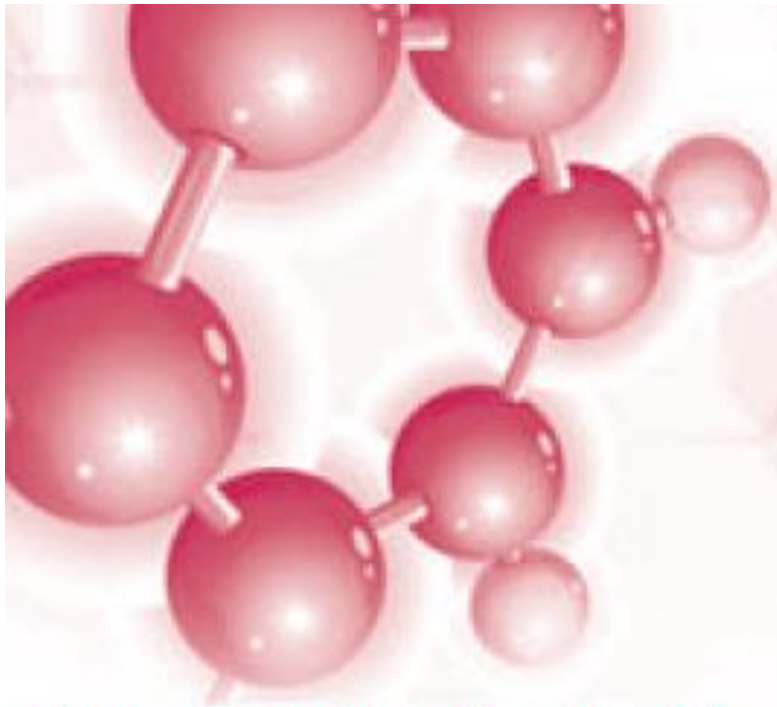



**Figure 1.** Overview of structures, classification, and relevant clinical aspects of the most important quinolones. Representation of potency is qualitative. The quinolones were classified according to time of discovery or marketed date [14,15]. Chemical formulae were prepared using a free version of ChemSketch (ACD/Labs, Toronto, ON, Canada).

https://doi.org/10.3390/Molecules26237153



# F. Antifungal Agents

ROBERT K. GRIFFITH

## *Drugs Covered in This Chapter**

### POLYENES

- Amphotericin B
- Natamycin
- Nystatin

### AZOLES

- Butoconazole
- Clotrimazole
- Econazole
- Miconazole
- Oxiconazole
- Sertaconaole
- Sulconazole
- Terconazole
- Tioconazole

### ALLYLAMINES

- Butenafine
- Naftifine
- Terbinafine

### MORPHOLINES

- *Amorolfine*

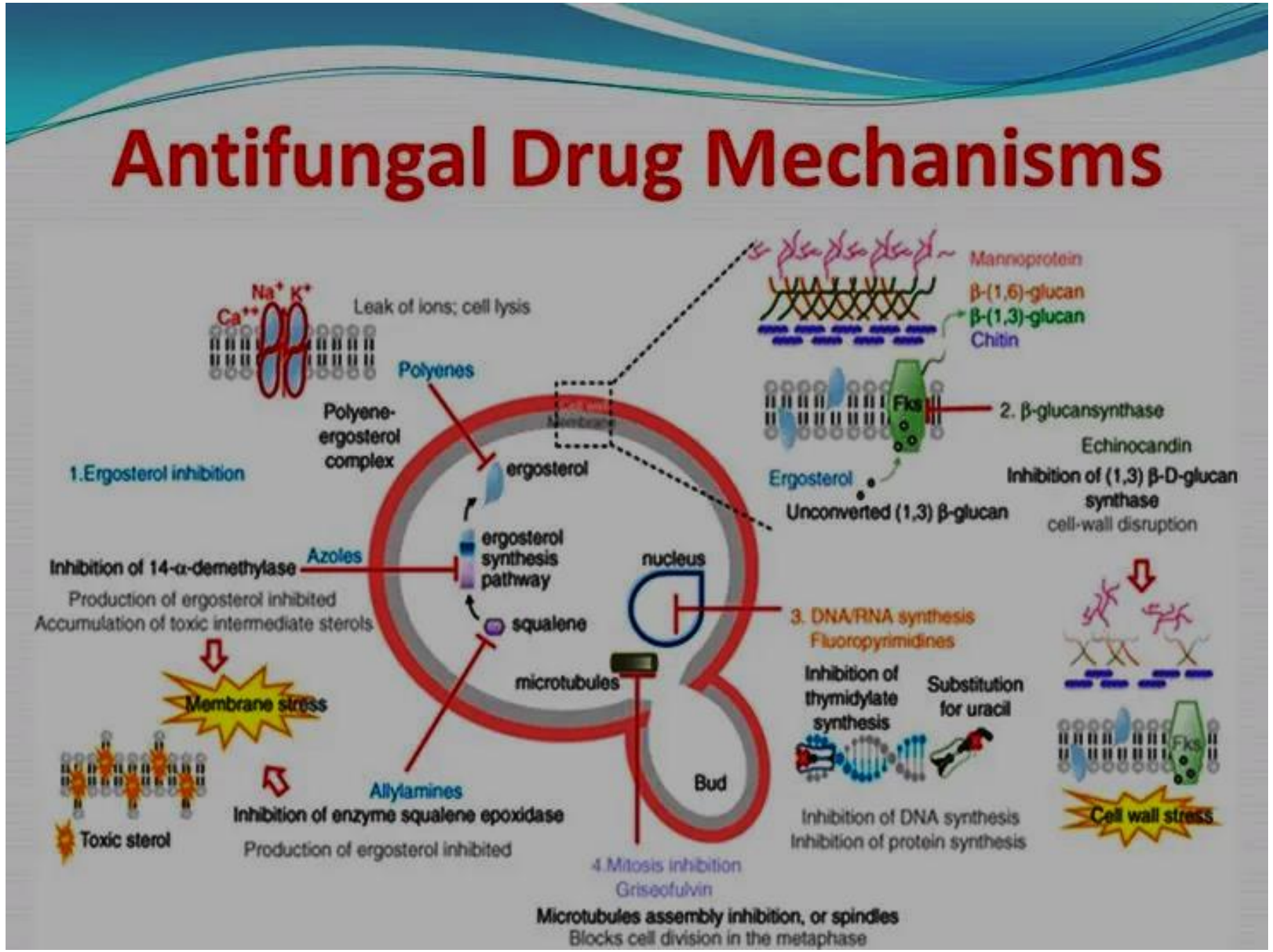
### ECHINOCANDINS

- Anidulafungin
- Caspofungin
- Micafungin

### MISCELLANEOUS AGENTS

- Ciclopirox
- Flucytosine
- Griseofulvin
- Haloprogin
- Tolnaftate
- Undecylenic acid

# Antifungal Drug Mechanisms



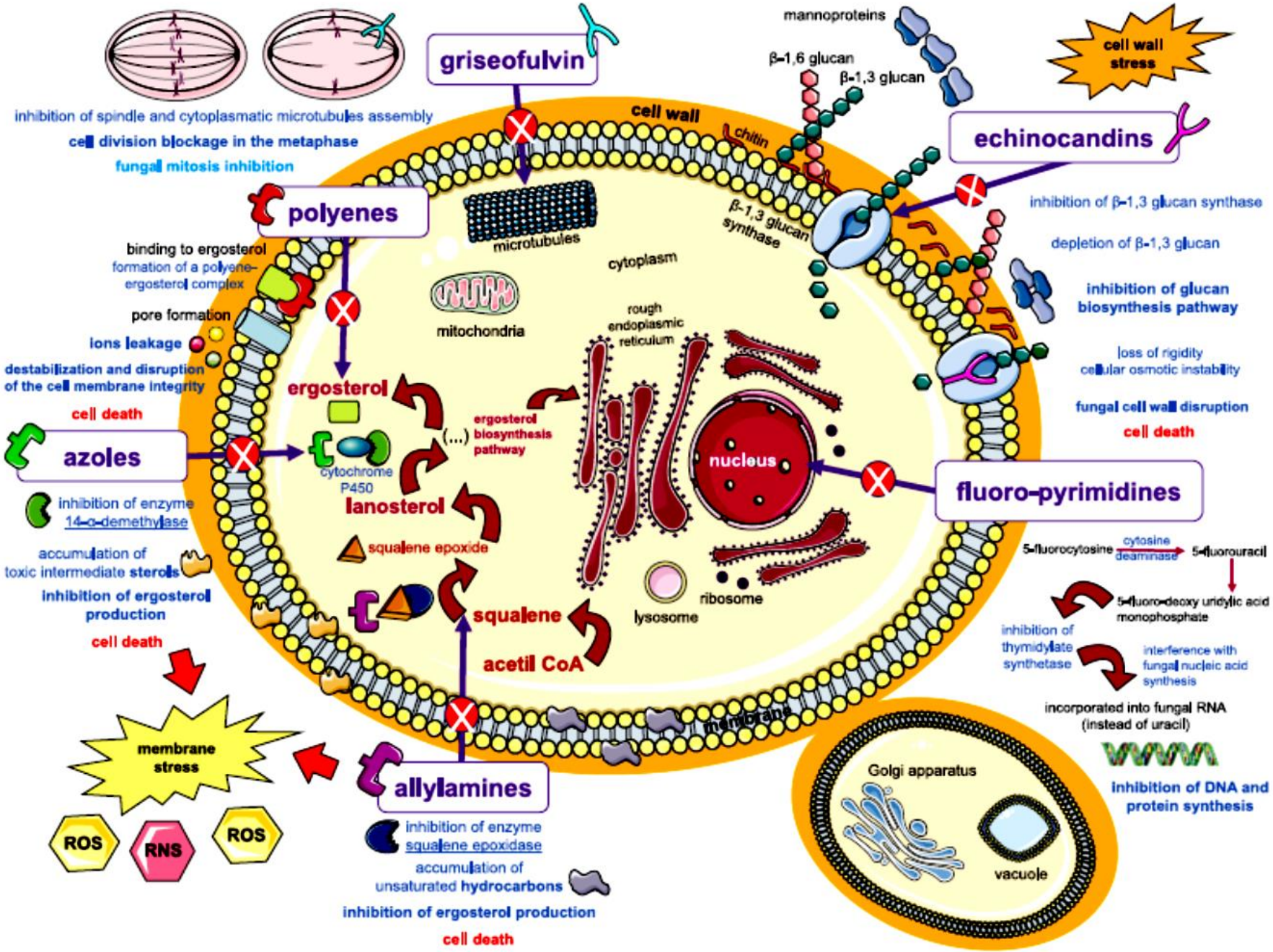


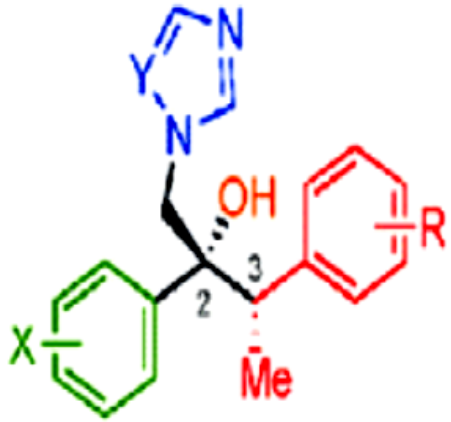

**Fig. 3.** Action Mechanisms of Antifungal Drugs. Polyenes, azoles and allylamines exert their action on the fungal cell membrane, interfering with ergosterol production.

https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114969

## Sar of azoles

**azole ring**

- triazole is more stable and more selective than imidazole
- N4 of triazole coordinates to the heme iron atom

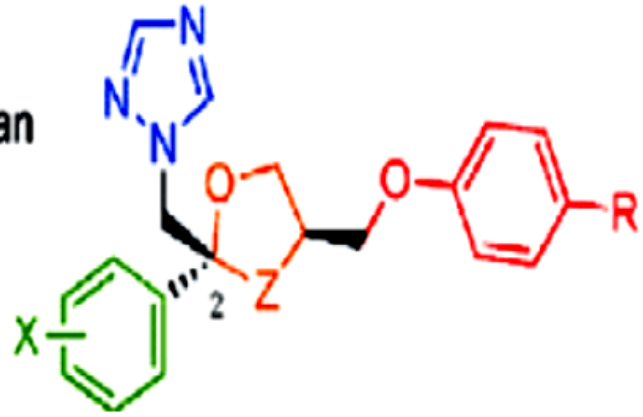



**oxygenated C2**

- C2 OH group part of a hydrogen bond network with Y140 and the heme ring D propionate in *S. cerevisiae*
- but loss of interaction in Y140F/H mutant
- cyclic ether not sensitive to mutation

**halogenated phenyl ring**

- buried deep inside substrate-binding cavity (narrow cleft that can only accept F or Cl substitutions)




**side chain**

- C3 methyl group shows strong hydrophobic interactions with aromatic amino acids
- long apolar side chains interact more strongly inside hydrophobic access channel via van der Waals contacts and lead to higher potency

DOI: 10.20959/wjpr202112-21678

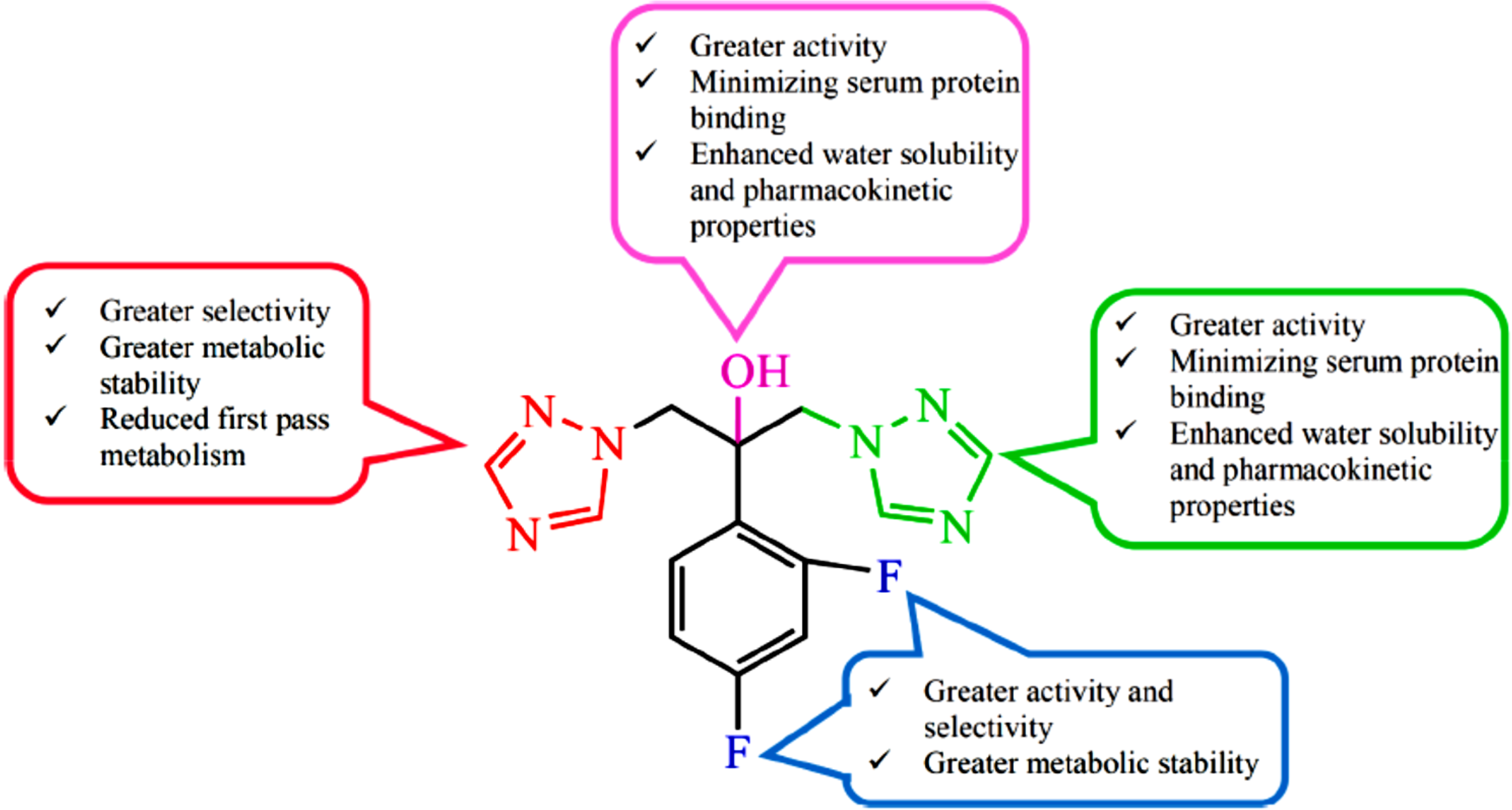
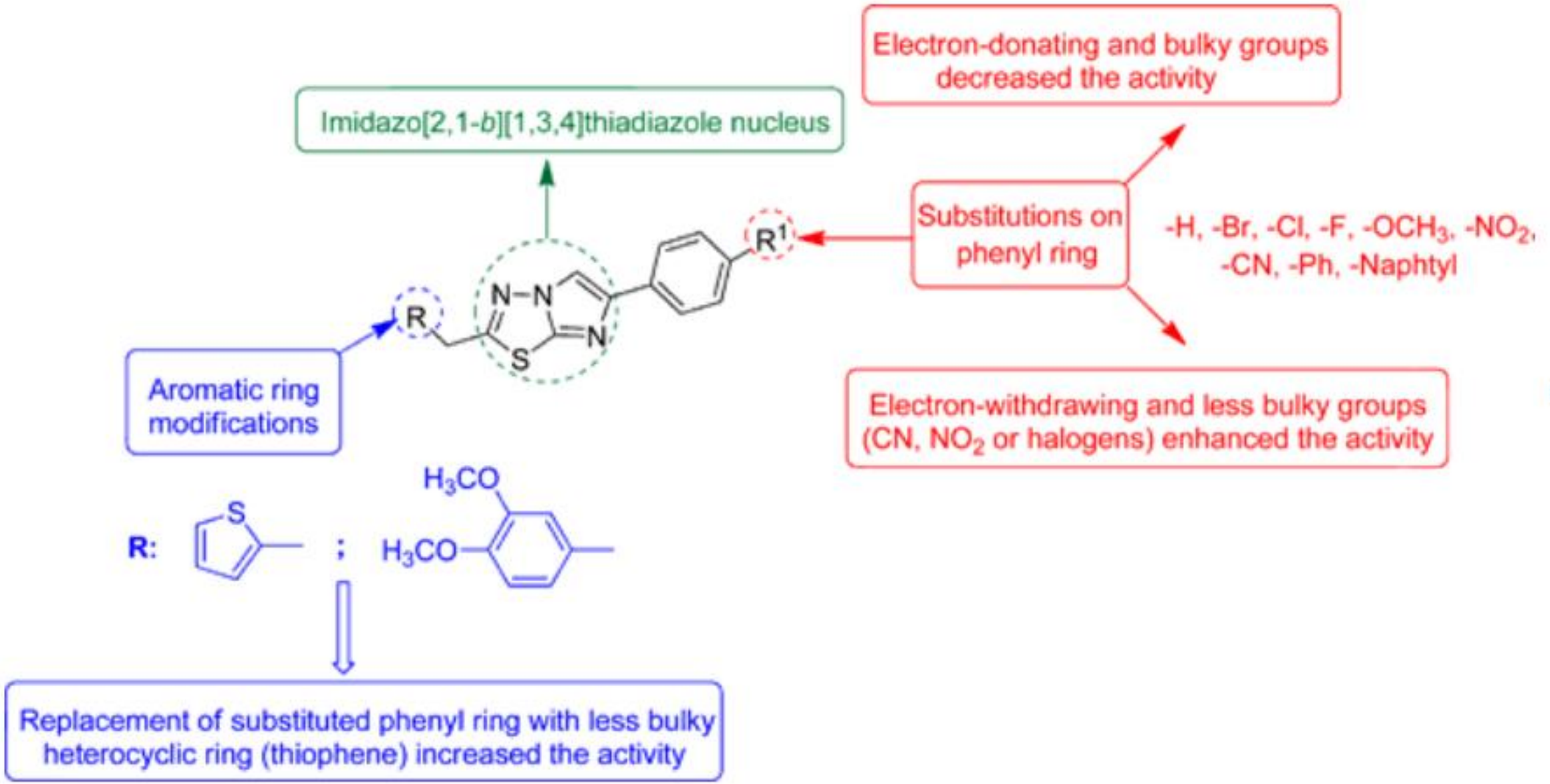



**Fig. 5.** Fluconazole (24) structure optimizations.




SAR of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives as antifungal agents

# G. Antiviral Agents and Protease Inhibitors

PATRICK M. WOSTER

## *Drugs Covered in This Chapter**

### ACYCLIC NUCLEOSIDE ANALOGUES

- Acyclovir
- Adefovir dipivoxil
- Cidofovir
- 6-Deoxyacyclovir
- Famciclovir
- Ganciclovir
- Valacyclovir

### AGENTS AFFECTING THE RIBOSOME

- *Methisazone*

### ANTIRETROVIRAL AGENTS: NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

- Abacavir
- Didanosine
- Emtricitabine
- Lamivudine
- Stavudine
- Tenofovir disoproxil
- Zalcitabine
- Zidovudin

### ANTIRETROVIRAL AGENTS: NONNUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

- Delavirdine
- Efavirenz
- Nevirapine

### CONVENTIONAL NUCLEOSIDE ANALOGUES

- Cytarabine
- Idoxuridine
- Ribavirin
- Trifluorothymidine
- Vidarabine

### FUSION INHIBITORS

- Enfuvirtide
- Maraviroc

### HIV INTEGRASE INHIBITORS

- Raltegravir

### HIV PROTEASE INHIBITORS

- Amprenavir
- Atazanavir
- Darunavir
- Fosamprenavir
- Indinavir
- Lopinavir
- Nelfinavir
- Ritonavir
- Saquinavir
- Tipranavir

### INHIBITORS OF VIRAL ATTACHMENT, PENETRATION, OR EARLY REPLICATION

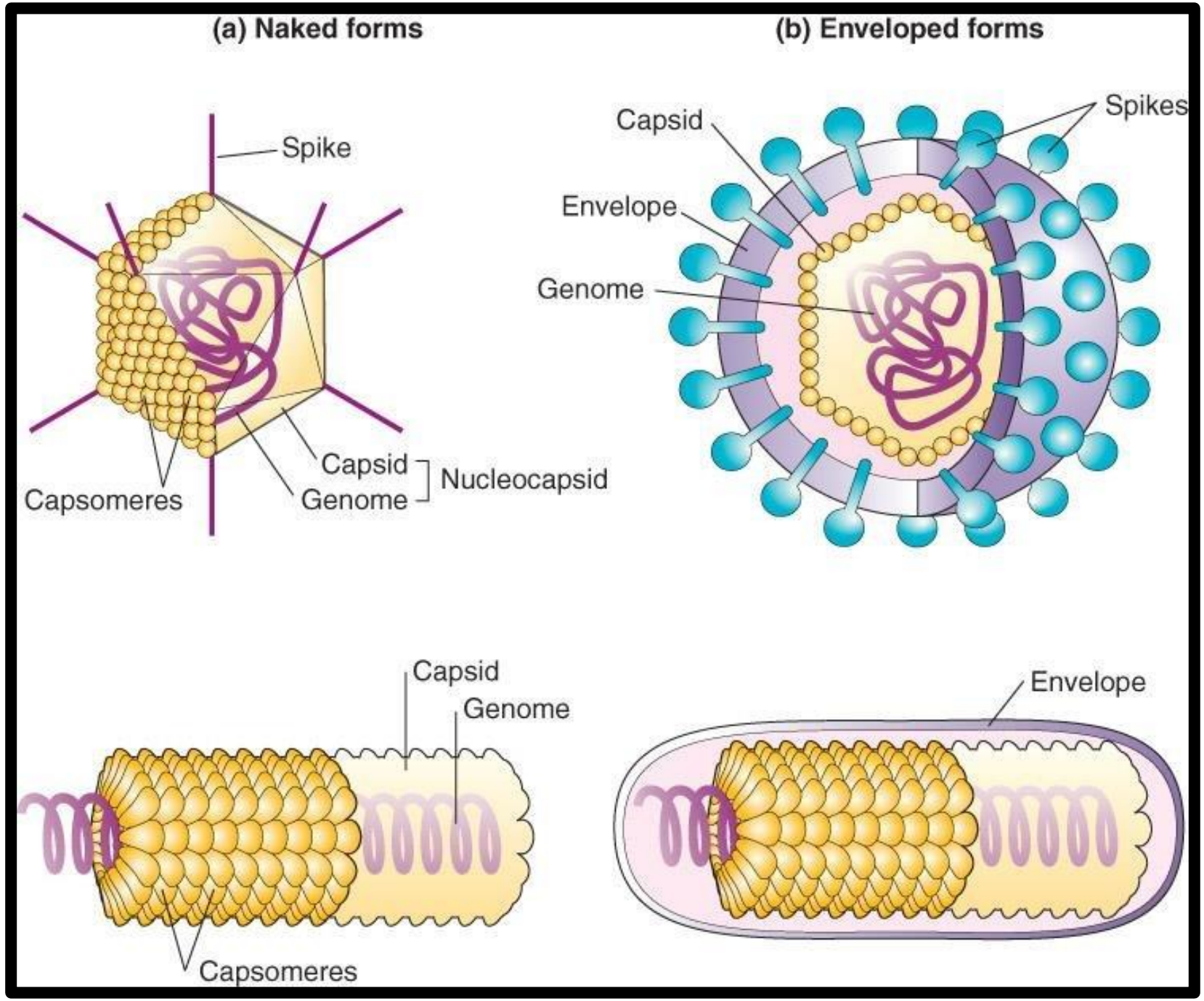
- Amantadine
- Interferon
- Rimantadine

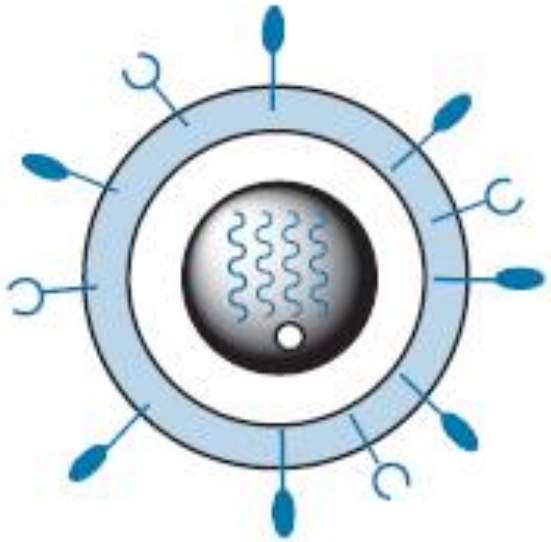
### NEURAMINIDASE INHIBITORS

- Oseltamivir
- Peramivir
- Zanamivir

### NON NUCLEOSIDE ANALOGUES

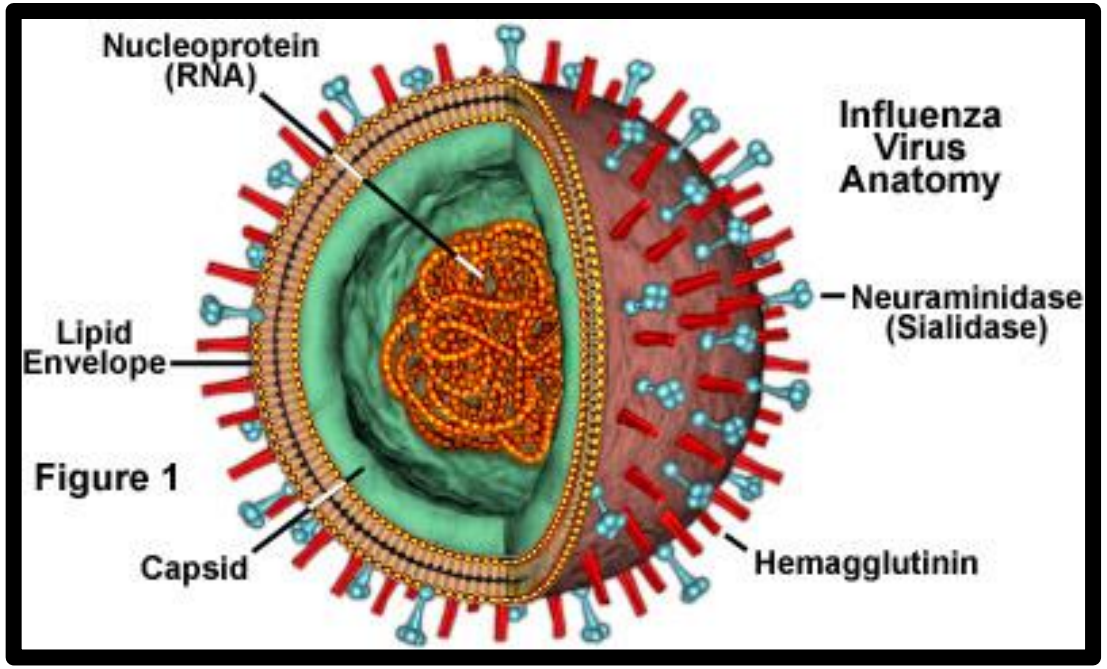
- Boceprevir
- *Fomivirsen**
- Foscarnet
- Telaprevir

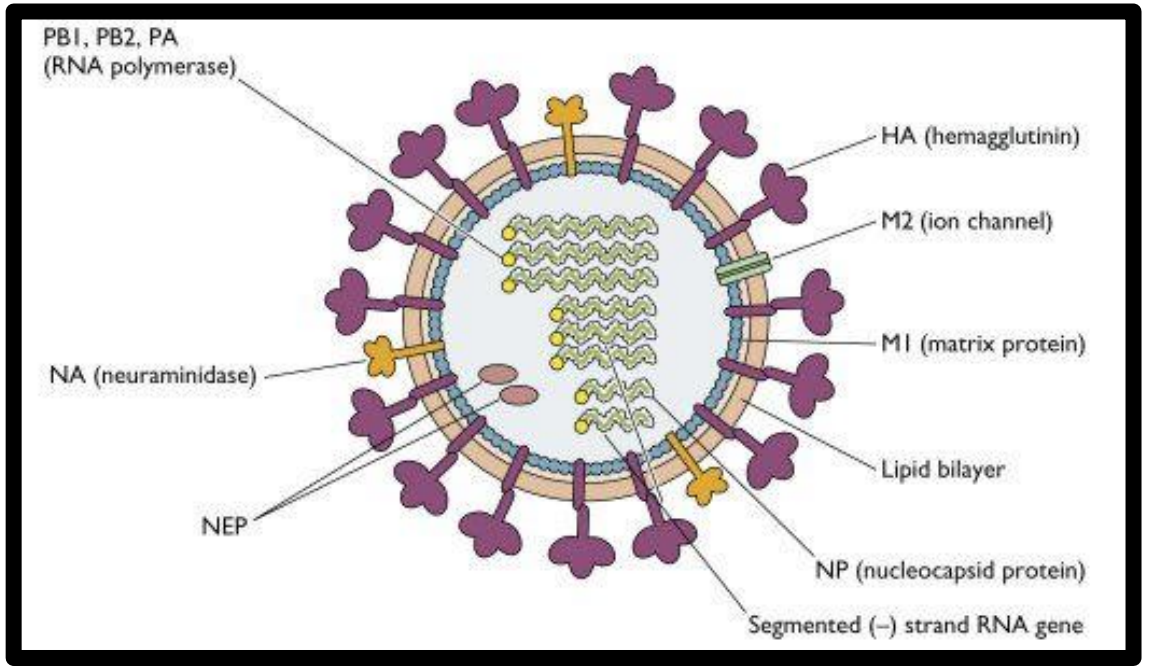

(a) Naked forms
(b) Enveloped forms
Spike
Capsid
Genome
Nucleocapsid
Capsomeres
Capsid
Envelope
Genome
Spikes
Capsid
Genome
Capsomeres
Envelope



Nucleic acid ((–)ssRNA)
Capsid
} Nucleocapsid
Membranous layer
Haemagglutinin (HA)
Neuraminidase (NA)
} Viral proteins
RNA polymerase

**FIGURE 20.1** Diagrammatic representation of the flu virus.



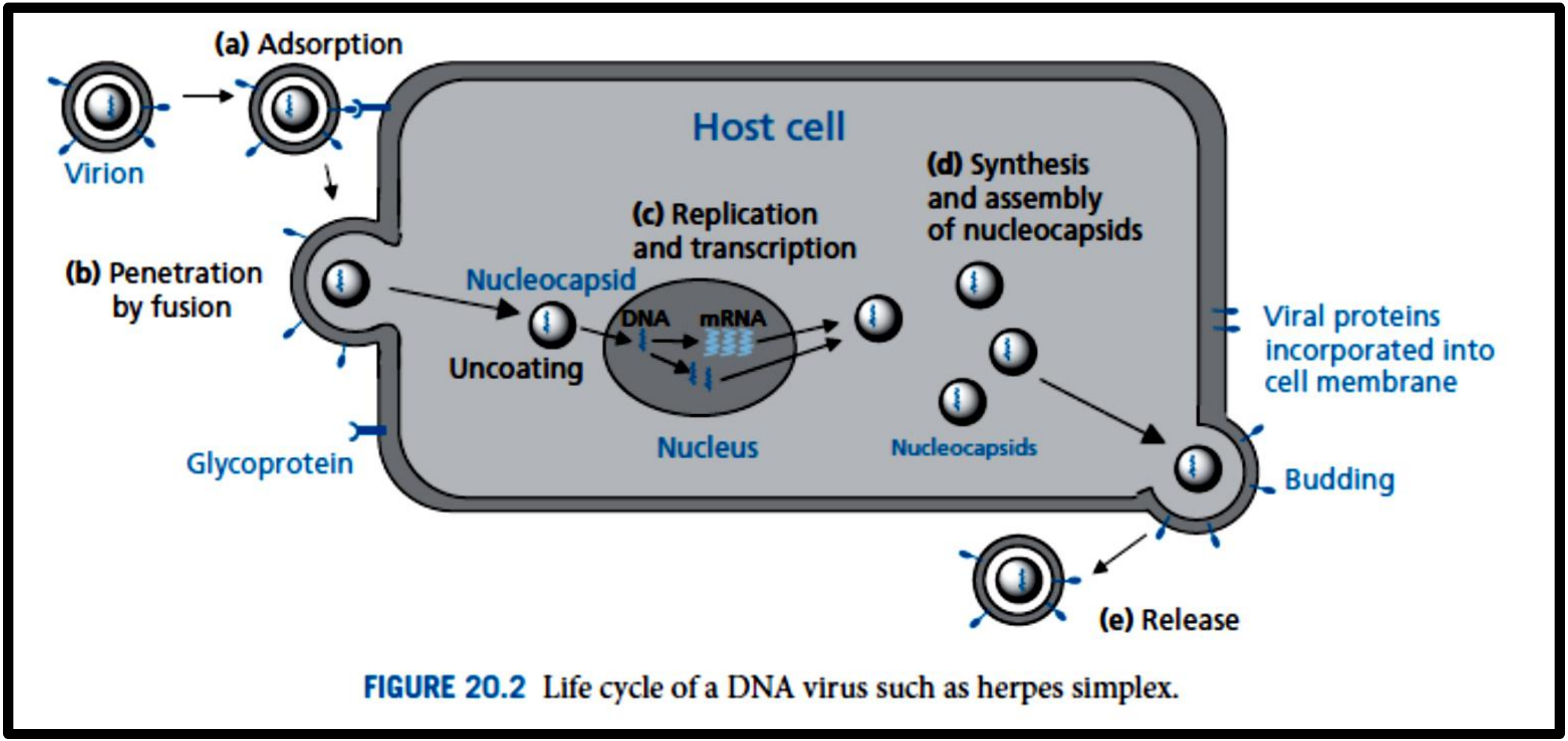
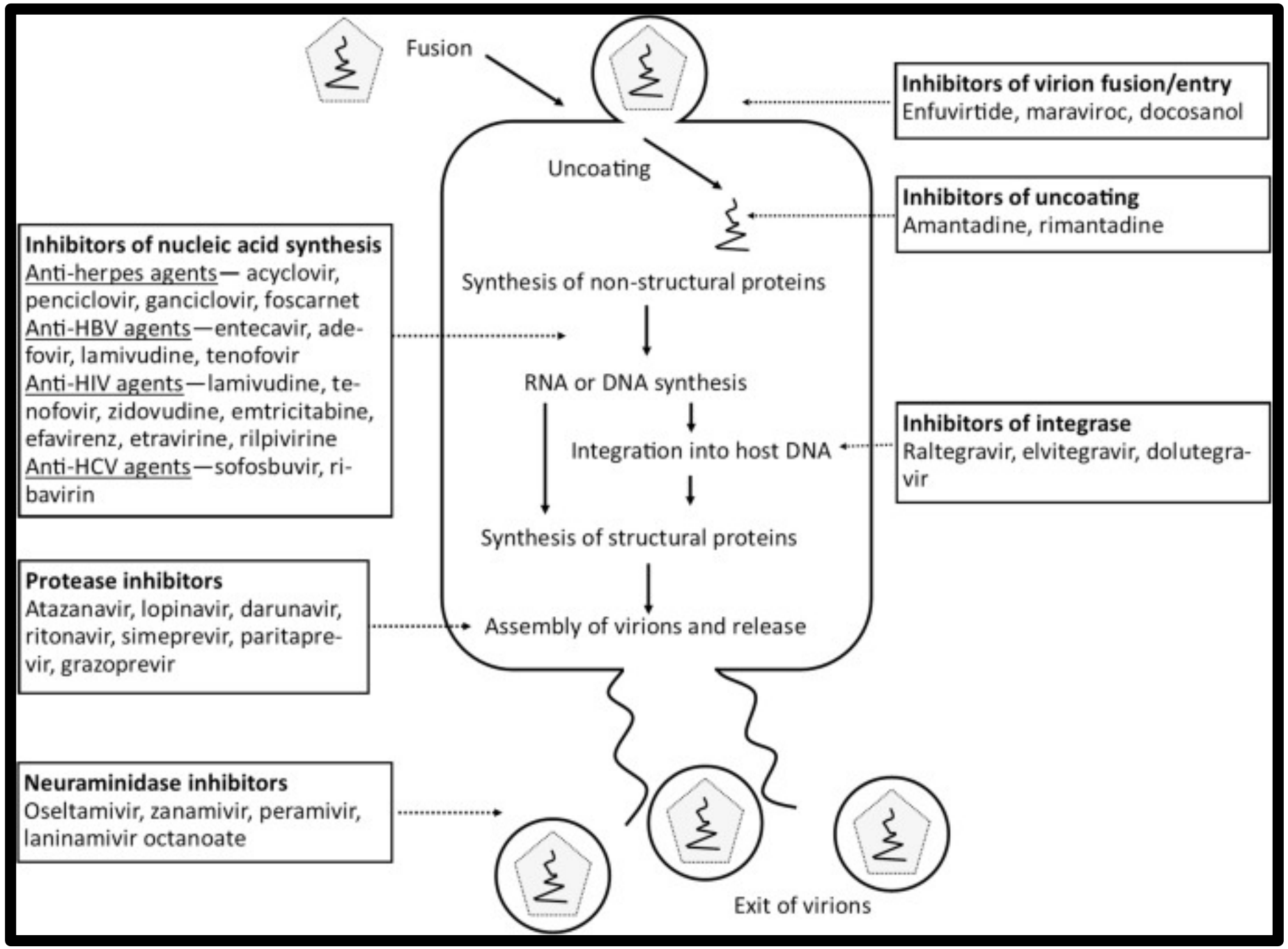
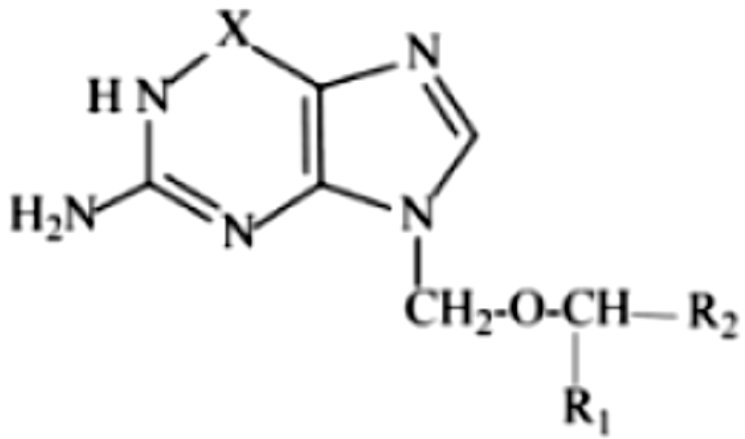



**FIGURE 20.2** Life cycle of a DNA virus such as herpes simplex.


Fusion
Uncoating
Synthesis of non-structural proteins
RNA or DNA synthesis
Integration into host DNA
Synthesis of structural proteins
Assembly of virions and release
Exit of virions
Inhibitors of virion fusion/entry
Enfuvirtide, maraviroc, docosanol
Inhibitors of uncoating
Amantadine, rimantadine
Inhibitors of integrase
Raltegravir, elvitegravir, dolutegravir
Inhibitors of nucleic acid synthesis
Anti-herpes agents— acyclovir, penciclovir, ganciclovir, foscarnet
Anti-HBV agents—entecavir, adefovir, lamivudine, tenofovir
Anti-HIV agents—lamivudine, tenofovir, zidovudine, emtricitabine, efavirenz, etravirine, rilpivirine
Anti-HCV agents—sofosbuvir, ribavirin
Protease inhibitors
Atazanavir, lopinavir, darunavir, ritonavir, simeprevir, paritaprevir, grazoprevir
Neuraminidase inhibitors
Oseltamivir, zanamivir, peramivir, laninamivir octanoate

# Asiklovir

Struktur umum:




| X | $R_1$ | $R_2$ | Nama obat |
|---|---|---|---|
| C=O | H | $CH_2OH$ | : Asiklovir |
| $CH_2$ | H | $CH_2OH$ | : 6-Deoksiasiklovir |
| C=O | $CH_2OH$ | $CH_2OH$ | : Gansiklovir |
| C=O | H | $CH_2OCOCH_2CH(NH_2)CH(CH_3)_2$ | : Valasiklovir |

## *Drugs Covered in This Chapter*

### DRUG TREATMENT OF AMEBIASIS, GIARDIASIS, TRICHOMONIASIS

- Diloxanide furoate
- Metronidazole
- Nitazoxanide
- Tinidazole

### TREATMENT OF PNEUMOCYSTIS

- Atovaquone
- Pentamidine isethionate
- Sulfamethoxazole–trimethoprim
- Trimetrexate glucuronate

### TREATMENT OF TRYPANOSOMIASIS

- *Benznidazole*
- Eflornithine
- Melarsoprol
- Nifurtimox
- Pentamidine isethionate
- Suramin sodium

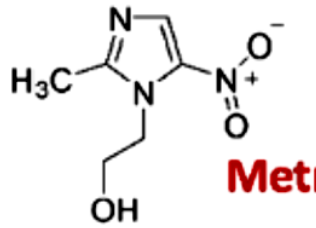
### TREATMENT OF LEISHMANIASIS

- *Sodium stibogluconate*
- Miltefosine

### ANTIMALARIALS

- Artemisinins (arteether, artemether, artesunate, dihydroartemisinin)
- Atovaquone–proguanil
- Chloroquine
- Halofantrine
- Lumefantrine
- Mefloquine
- Pyrimethamine
- Quinine

**H. ANTI PROTOZOA**



## Metronidazole (7)

- **Anti-parasitic**
- **Developed by Rhône-Poulenc (1957)**
- **USFDA approval 1963**

### *In vitro* Profile (against parasites)

| Organism | MIC (mg/L) |
|---|---|
| *T. vaginalis* | 0.06-6.2 |
| *G. lamblia* | 0.05-50 |
| *E. histolytica* | 0.3-0.625 |

### *In vivo* profile

***Model: E. histolytica trophozoites infected CBA/J mice***

Dose- 10 mg/Kg/day *via* oral gavage or intraperitoneal injection.

- *0% culture positive rate.*
- *cecal parasite via ELISA, and histologic ameba score showed similar findings, revealing potent efficacy of metronidazole*

**Model: *Fus. Necrophorum* infected in mice**

*$ED_{50}$ : 11.31 ± 1.99 mg/kg*

**Model: *B. fragilis* infected in mice**

*>5 CFU log reduction @ 100 mg/kg*

### *In vitro* profile (against anaerobes)

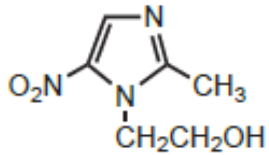
| Organism | Susceptibility (range of MICs) [mg/L] | $MIC_{90}$ range (mg/L) |
|---|---|---|
| Gram-positive anaerobes | | |
| *Peptostreptococcus* | ≤0.06 – ≥8 | 0.25 – ≥8 |
| *Clostridium perfringens* | ≤0.1->128 | 0.5 – 4 |
| *Clostridium difficile* | 0.125 – 4 | 2 – 8 |
| Gram-negative anaerobes | | |
| *Bacteroides fragilis* | 0.01–25 | 0.5 – 4 |
| *Other Bacteroides spp.* | 0.25 – ≥256 | 0.5 – 6.2 |
| *Fusobacteriam spp.* | 0.0625 –32 | 0.5 – 4 |
| *Prevotella spp.* | | 4 |
| *Gardnerella vaginalls* | 1.0 – ≥128 | 4.0 - ≥128 |
| *Actinobacillus* | 10 – 40 | 36 |
| *Campylobacter fetus* | 0.25 - ≥64 | |

### Pharmacokinetic profile

| Parameters | Values (Blood) | Brian |
|---|---|---|
| Dose (ROI, Animal) | 10 mg/kg (iv, rat) | |
| $C_{max}$ µg/mL | – | 2.84 ± 0.27 |
| $AUC_{(min\ µg/ml)}$ | 2587 ± 109 | 605 ± 59 |
| MRT (min) | 189 ± 12 | 215 ± 20 |
| $t_{1/2}$ (min) | 134 ± 12 | 130 ± 23 |
| CL(ml/kg/min) | 3.88 ± 0.15 | – |
| $V_d$ (L/Kg) | – | – |
| F (%) | – | – |

## Treatment of Amebiasis, Giardiasis, and Trichomoniasis

### Metronidazole (Flagyl, Metryl, Satric)




Metronidazole

Metronidazole was initially introduced for the treatment of vaginal infections caused by *Trichomonas vaginalis* but has since been shown to be effective for treatment of amebiasis, giardiasis, and anaerobic bacterial infections, including *Clostridium difficile*.

**Mechanism of Action** Despite the availability of metronidazole since the late 1950s, the mechanism of action of the drug is still unknown. It is generally agreed that metronidazole is a prodrug and that anaerobic organisms reduce the nitro group in metronidazole to a hydroxylamine, as shown in Figure 34.2, during which a reactive derivative or reactive species is produced that causes destructive effects on cell components (i.e., DNA, proteins, and membranes). Specifically, DoCampo (5) has

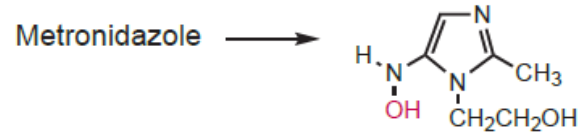



FIGURE 34.2 Metabolic activation of metronidazole.

reported that nitroaryl compounds (nitroimidazoles, metronidazole, nitrofurans, nifurtimox) are reduced to nitro radical anions, which in turn react with oxygen to regenerate the nitroaryl and the superoxide radical anion (Fig. 34.3). Further reduction of superoxide radical anion leads to hydrogen peroxide, and homolytic cleavage of the latter leads to hydroxyl radical formation. Superoxide radical anion, hydrogen peroxide, and hydroxyl radicals are referred to as reactive oxygen species (ROS) and are the reactive substances that are implicated in damage to critical cellular components of the parasite.

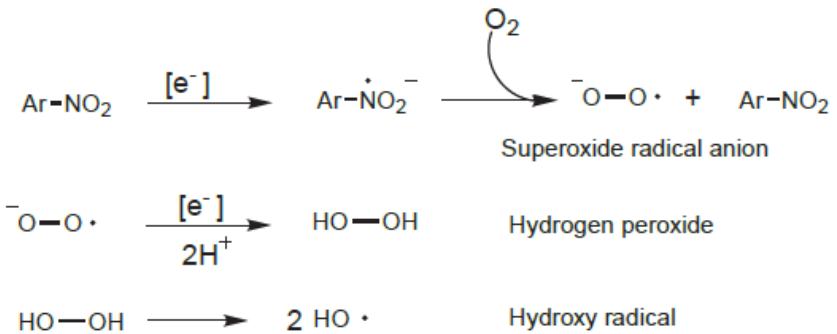



FIGURE 34.3 Formation of ROS from nitroaryl compounds.

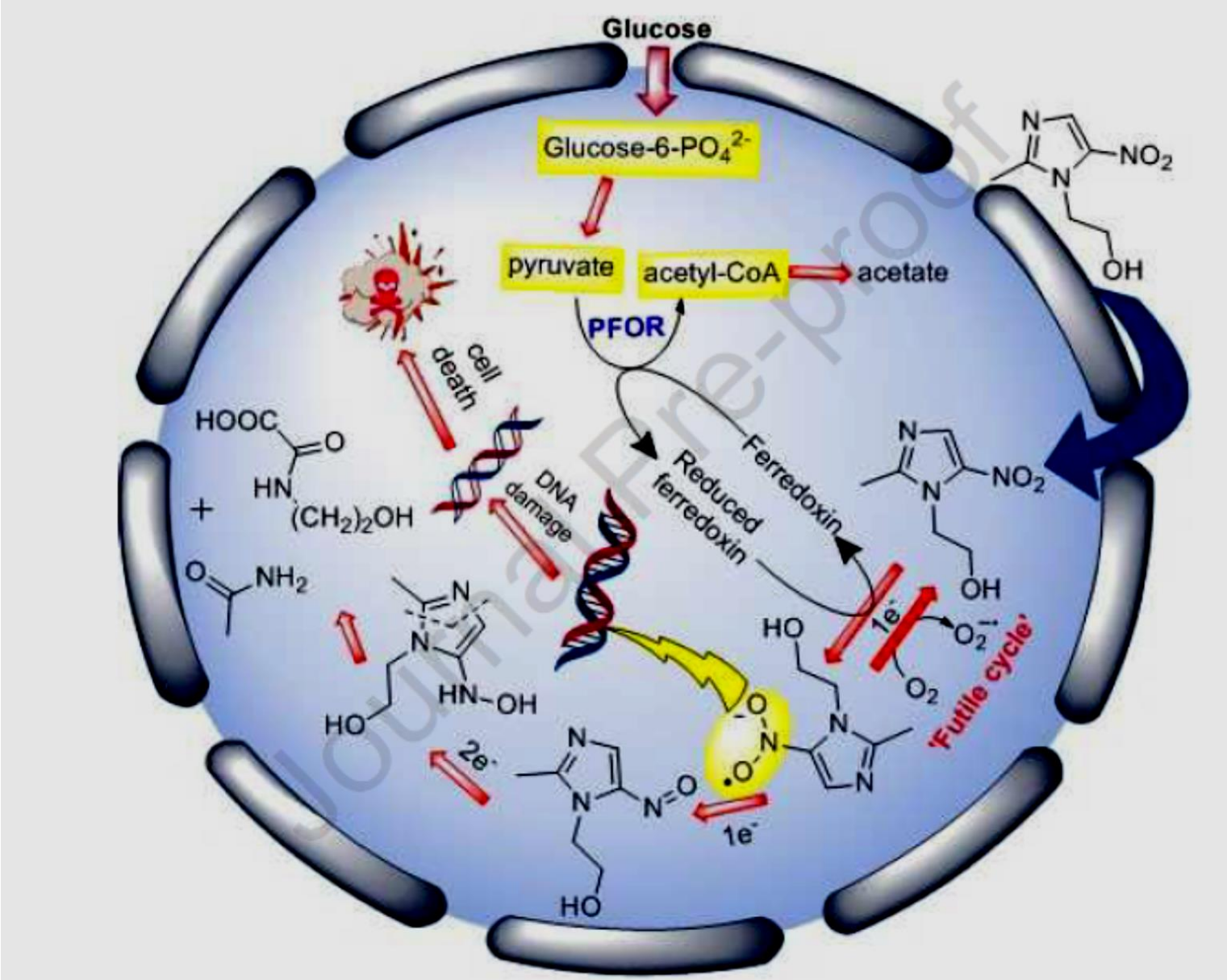



**Figure 2**. Mode of action of metronidazole *via* reductive activation process in anaerobes

Journal Pre-proof

https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112994

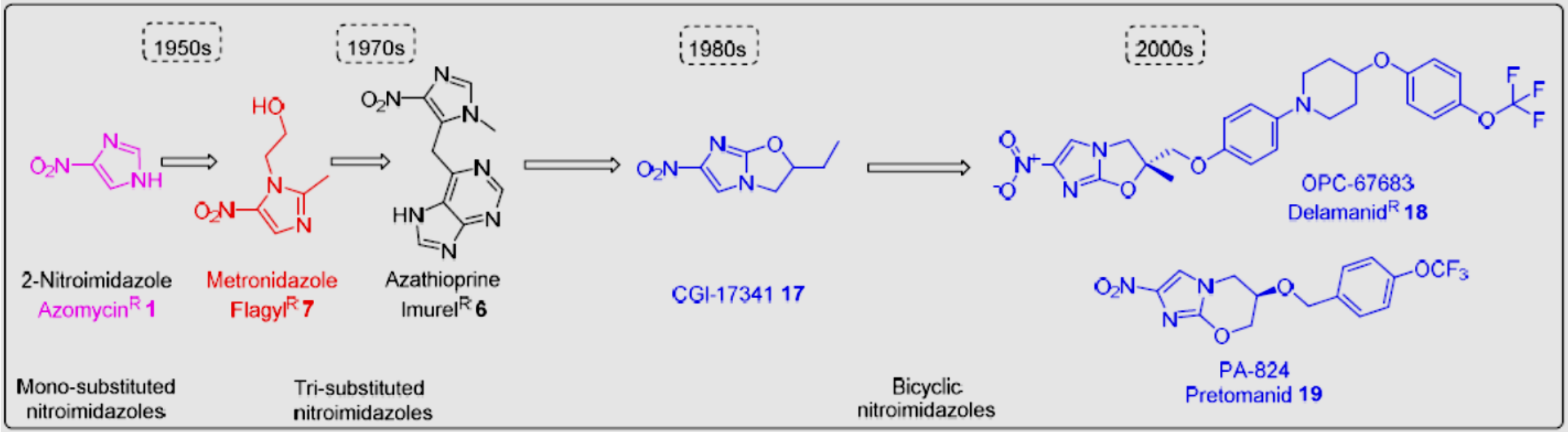



**Figure 3.** Transition from simple nitroimidazole to functionalized and optimized nitroimidazole-based drug candidates.

https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112994

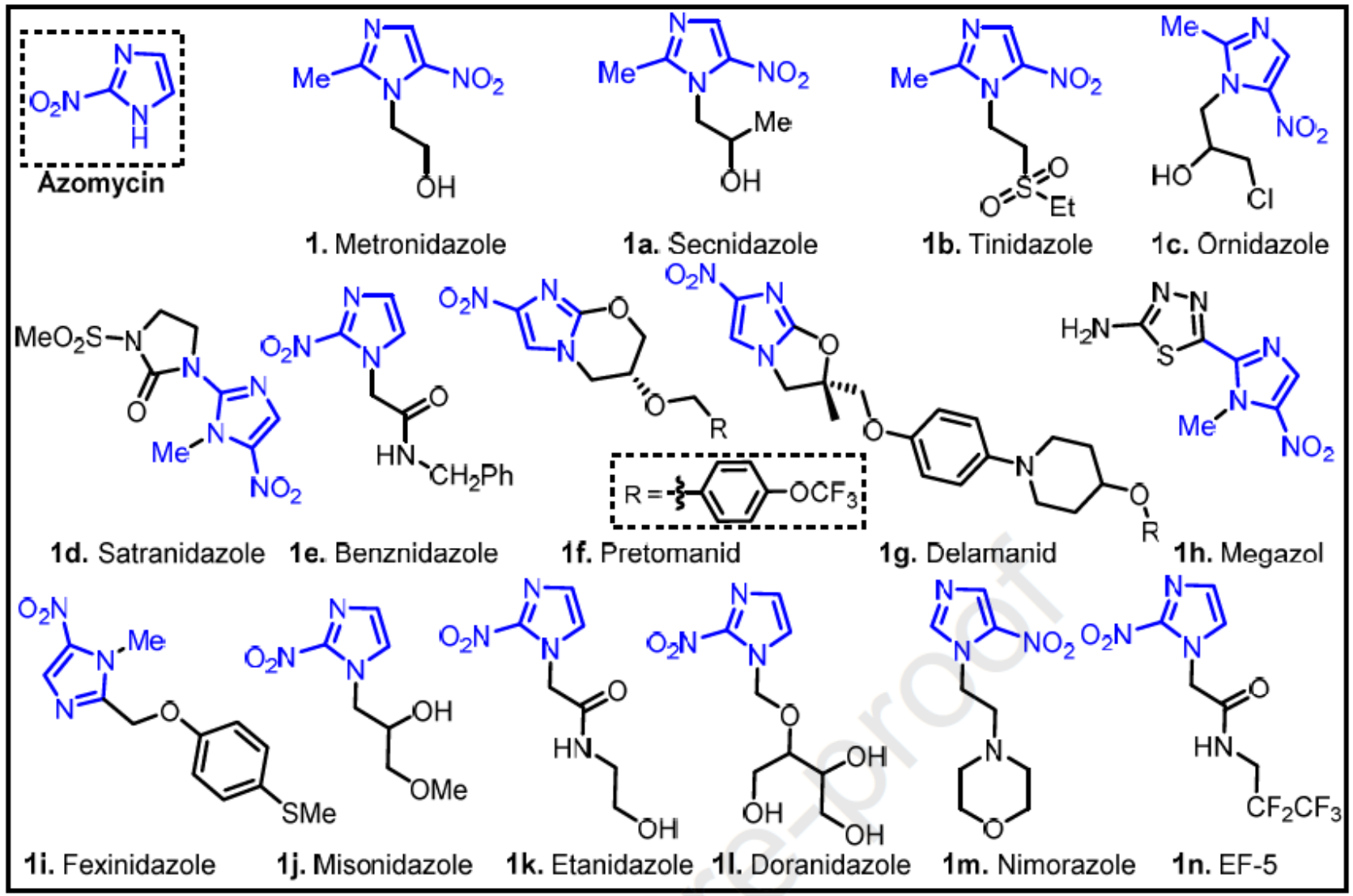
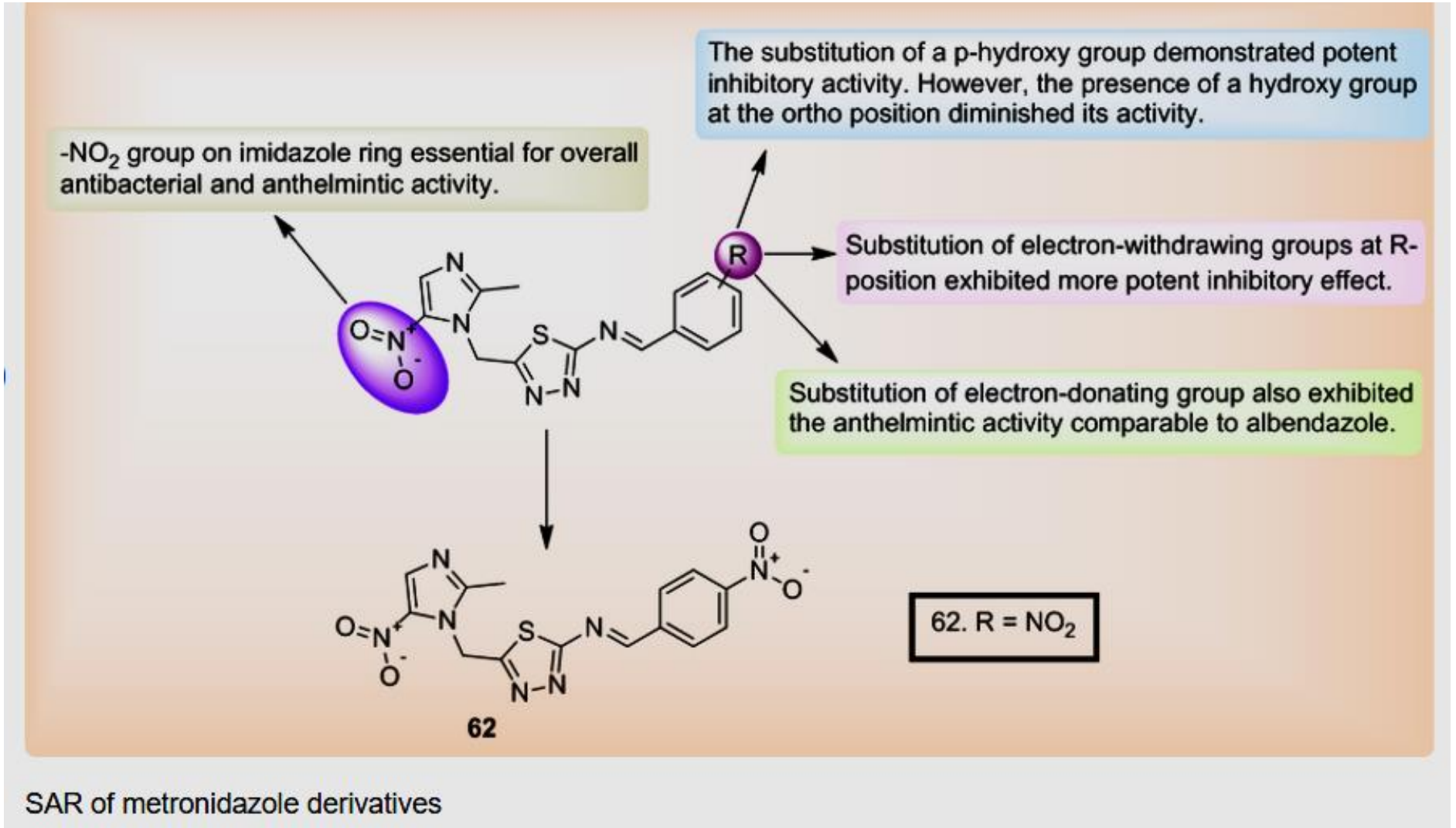



**Figure 1.** Structures of nitroimidazole based drugs.

Pre-proof

- MTZ is used to treat infections caused by anaerobic bacteria (caused by *Bacteroides fragilis* (penicillin-resistant), *Fusobacterium*, *Helicobacter pylori* and *Clostridium spp*.), Crohn's disease and protozoal infections such as trichomoniasis, giardiasis, and amoebiasis caused by *Trichomonas vaginalis, Giardia lamblia* and *Entamoeba histolytica,* respectively.
- Very recently, few primary studies revealed that MTZ could counteract the majority of the immunopathological manifestations of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection, which opens a new direction to explore the efficacy of MTZ against covid-19 infection




SAR of metronidazole derivatives

https://doi.org/10.1007/s11030-024-10869-x

# ANTI PROTOZOA-ANTIMALARIA

**TABLE 34.2 Guidelines for Treatment of Malaria in the United States[a]**

| Clinical Diagnosis | Sensitivity | Drug Recommendation |
|---|---|---|
| Uncomplicated malaria | Chloroquine sensitive | Chloroquine phosphate |
| *P. falciparum* | Chloroquine resistant or unknown | A. Atovaquone–proguanil (Malarone)<br>B. Artemether–lumefantrine (Coartem)<br>C. Quinine sulfate + one of the following:<br>Doxycycline<br>Tetracycline<br>Clindamycin<br>D. Mefloquine |
| Uncomplicated malaria *P. malariae*, *P. knowlesi* | Chloroquine sensitive | A. Chloroquine<br>B. Hydroxychloroquine |
| Uncomplicated malaria *P. vivax* or *P. ovale* | Chloroquine sensitive | Chloroquine phosphate + primaquine phosphate |
| Uncomplicated malaria *P. vivax* | Chloroquine resistant | A. Quinine sulfate + doxycycline or tetracycline<br>B. Atovaquone–proguanil<br>C. Mefloquine + primaquine phosphate |
| Severe malaria | Chloroquine sensitive/resistant | Quinidine gluconate (parenteral) + one of the following:<br>Doxycycline<br>Tetracycline<br>Clindamycin |

[a]Information taken from the CDC Guideline for Treatment of Malaria in the United States. For more details, including infectious region and dosing, go to http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/index.html.

Kadose.com

Table 9.6 Antimalarial Agents (a selection)

| Chemical group and drug (P): used for prophylaxis | Spectrum of efficacy | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Asexual blood stages | Game-tocytes | Liver schizonts | Hypnozoites of *P.vivax*, *P. ovale* |
| **Arylaminoalcohls** | | | | |
| Quinine | + | VOM | – | – |
| Lumefantrine | + | VOM | – | – |
| Mefloquine (P) | + | VOM | – | – |
| **4-Aminoquinolines** | + | VOM | – | – |
| Chloroquine (P) | + | VOM | – | – |
| Amodiaquine | + | VOM | – | – |
| **8-Aminoquinolines** | | | | |
| Primaquine | +/– | + | + | + |
| **Naphtoquinones** | | | | |
| Atovaquone | + | VOM | + | – |
| **Phenanthrene methanoles** | | | | |
| Halofantrine | + | – | – | – |

Table 9.6 Antimalarial Agents (a selection)

| Chemical group and drug (P): used for prophylaxis | Spectrum of efficacy | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Asexual blood stages | Game-tocytes | Liver schizonts | Hypnozoites of *P.vivax*, *P. ovale* |
| **Sesquiterpene lactones** | | | | |
| Artemisinin | + | + | – | – |
| Artemether | + | ni | ni | ni |
| Artesunates | + | ni | ni | ni |
| **Sulfones/Sulfonamides** | | | | |
| Dapsone | + | – | F | – |
| Sulfadoxine (P) | F | – | F | – |
| **Biguanides** | | | | |
| Proguanil (P) | +/– | ? | + | – |
| **Diaminopyrimidines** | | | | |
| Pyrimethamine (P) | + | – | – | v |
| **Antibiotics (Tetracyclines)** | | | | |
| Doxycycline (P) | + | – | F | – |

Table 9.6 *Continued: Antimalarial Agents (a selection)*

| Chemical group and drug (P): used for prophylaxis | Spectrum of efficacy | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Asexual blood stages | Gametocytes | Liver schizonts | Hypnozoites of *P.vivax*, *P. ovale* |
| **Drug combinations** | | | | |
| Atovaquone + proguanil (P) | + | VOM | + | – |
| Artemether + lumefantrine | + | + | ni | – |
| Chloroquine + proguanil (P) | + | VOM | F | – |
| Sulfadoxine[2] + pyrimethamine[3] | + | VOM | – | – |
| Sulfadoxine[2] + pyrimethamine[3] + mefloquine | + | VOM | – | – |

[1] Effectiveness: +: effective; +/–: moderately effective; ?: questionably effective; –: ineffective.

F: effective against *P. falciparum*; VOM: effective against *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*; ni: no information

[2] Dihydropteroate synthetase inhibitors (= sulfonamides and sulfones)

[3] Dihydrofolate reductase inhibitors (= antifolates)

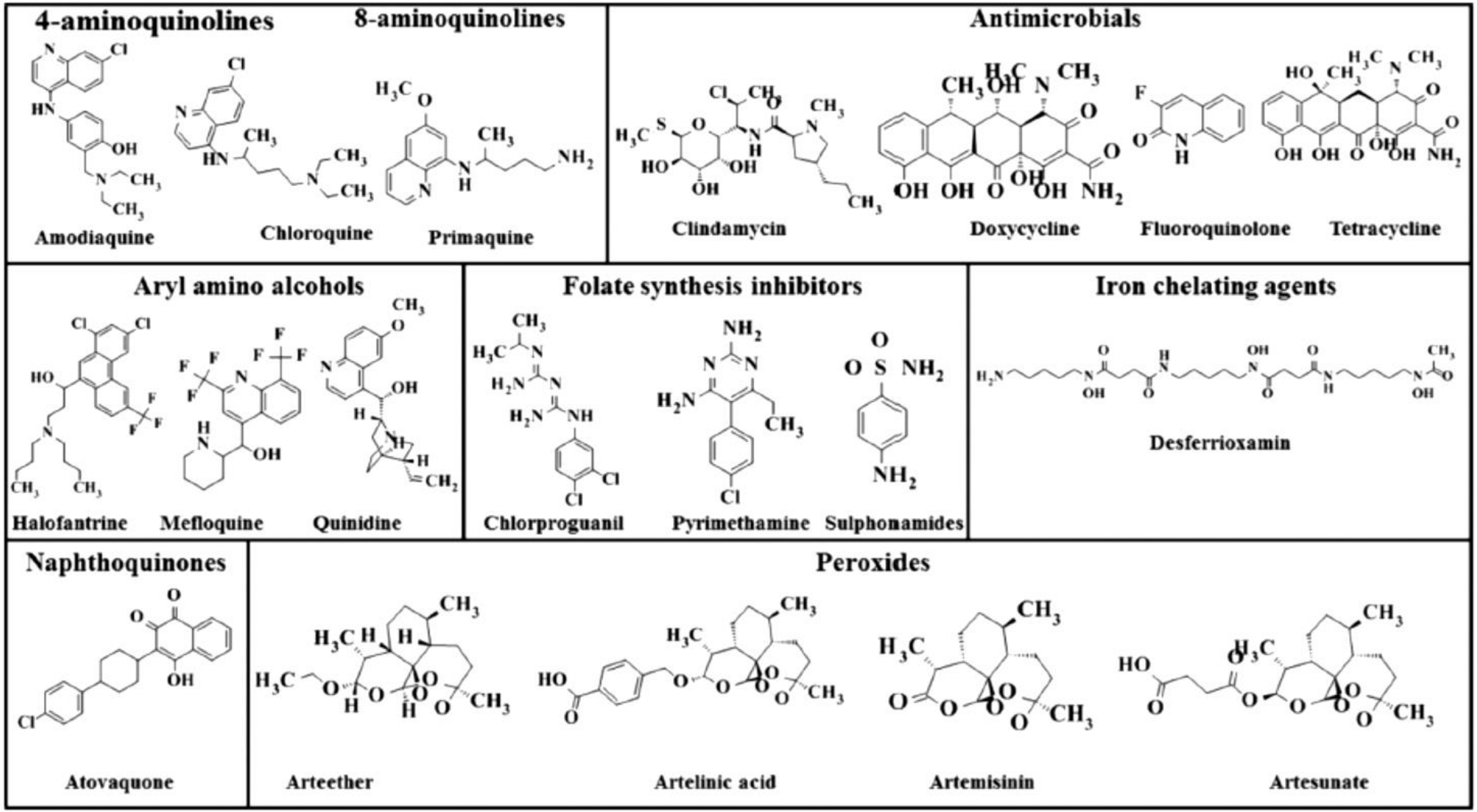
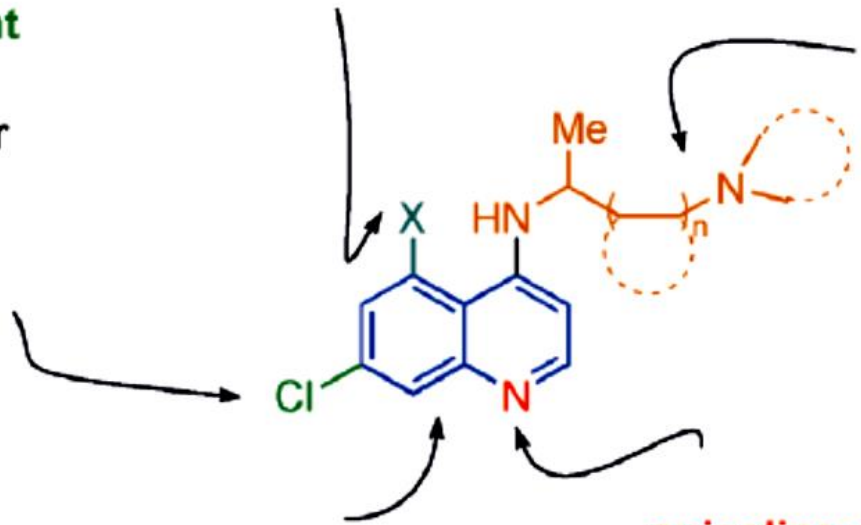



Figure 1. List of currently available anti-malarial drugs (based on the chemical classes).

**quinoline 5-substituent**
• I, Br and Cl substituents might bypass *Pf*CRT and *Pf*MDR1 resistance, although with reduction of antiproliferative activity

**diaminoalkyl side chain**
• tertiary amino group is required for trapping in the DV
• side chain length has to be ≤ 3 or ≥ 10 carbons for overcoming resistance
• the linker can include either cyclic structures or metallocene moieties
• Me can be removed or substituted with bigger groups such as benzyl
• the nitrogen of the tertiary amino group can be incorporated in cyclic structures like piperazine

**quinoline 7-substituent**
• substituent at the 7-position is required for heme-binding
• Cl is preferred, but it can be substituted with Br, I, $NO_2$ or $CF_3$
• EDGs such as $NH_2$ reduce the inhibition of β-hematin formation

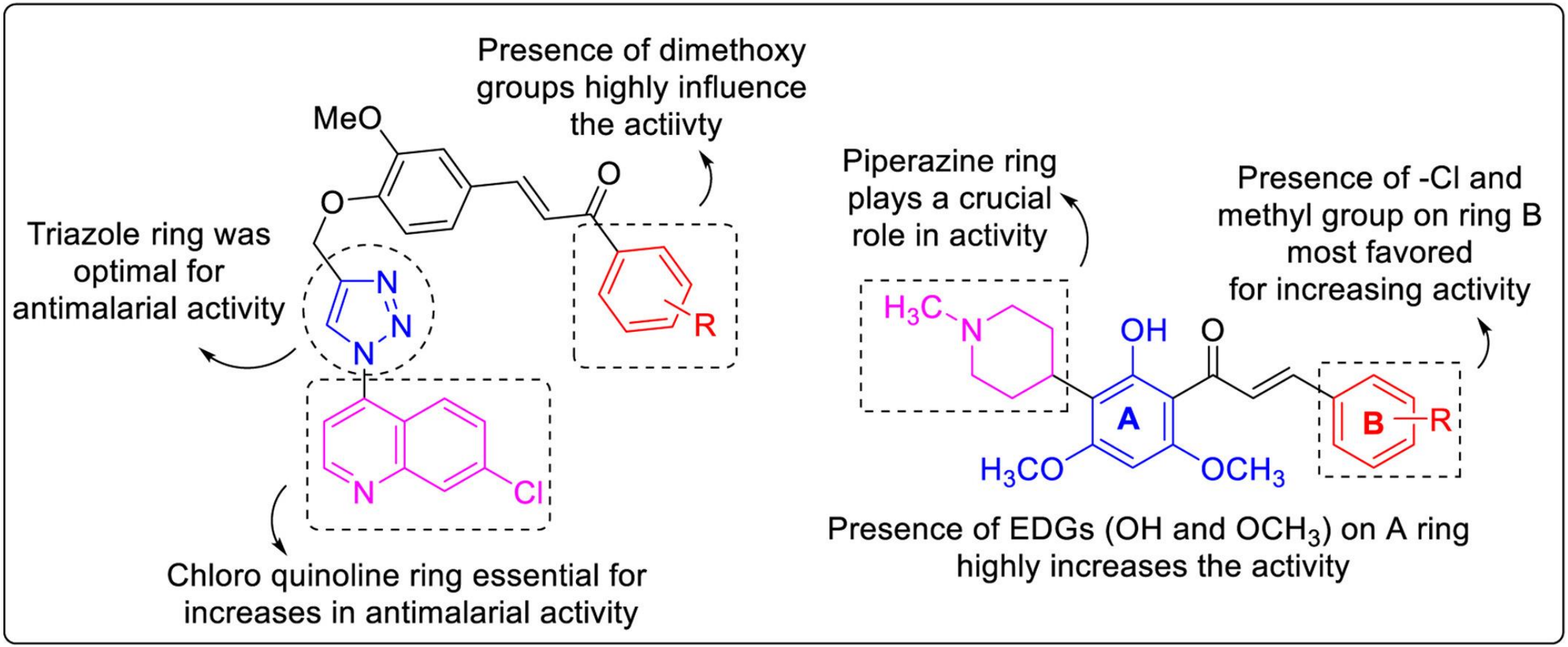



**7-Cl-4-aminoquinoline core**
• essential for antimalarial activity
• π-π stacking interactions with pyrrole rings of heme
• alteration of 4-AQ nucleus leads to loss of activity

**quinoline nitrogen**
• possible hydrogen bonding with the propionate side chain of heme
• distance from the tertiary alkyl amino group plays an important role for the activity

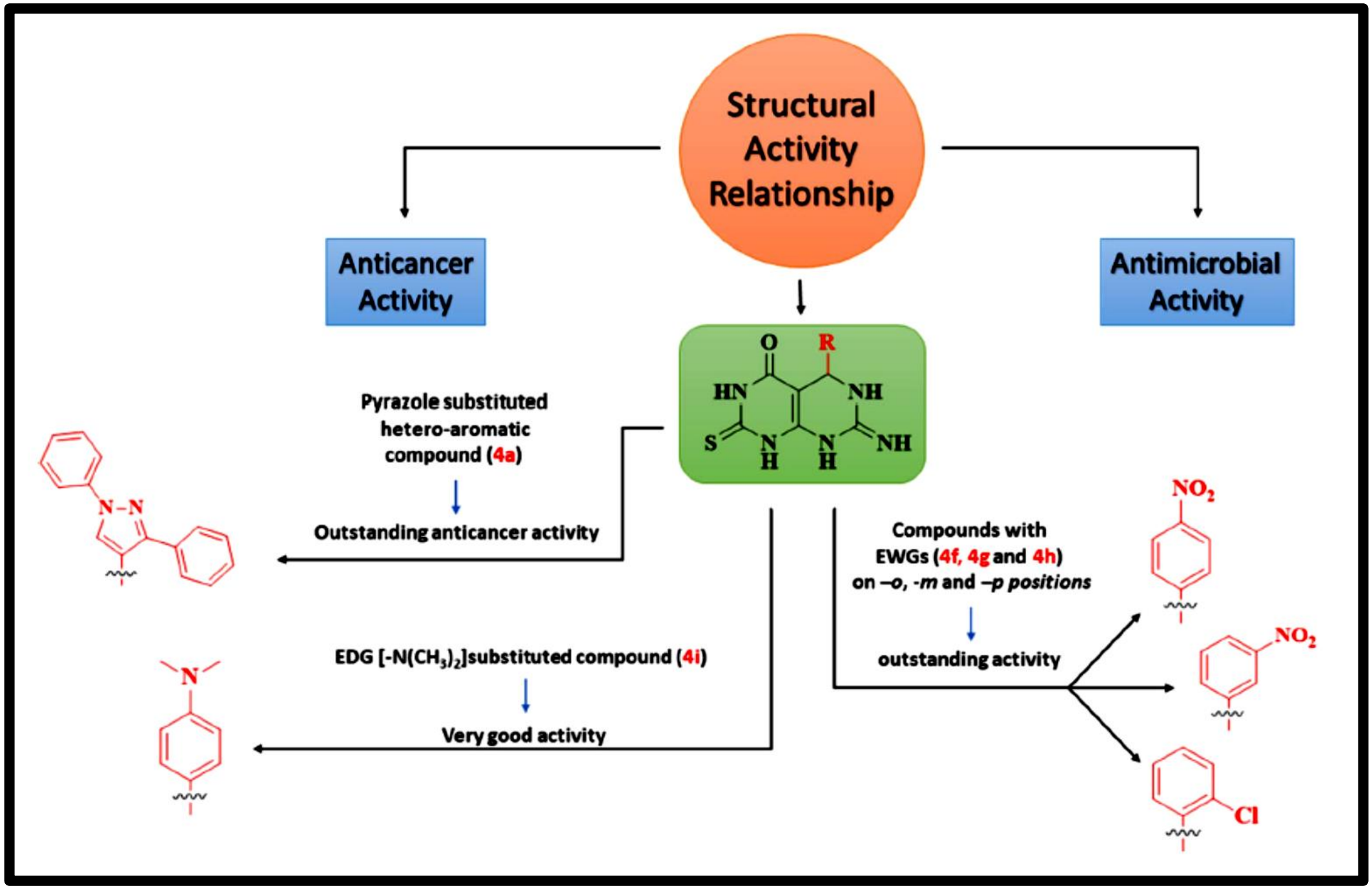
https://doi.org/10.1002/anie.201802416

*Figure 44.* SARs of aminoquinoline analogues active against chloroquine-resistant *P. falciparum* strains.


Presence of dimethoxy groups highly influence the actiivty
MeO
O
O
N
N
N
R
Triazole ring was optimal for antimalarial activity
N
Cl
Chloro quinoline ring essential for increases in antimalarial activity
Piperazine ring plays a crucial role in activity
Presence of -Cl and methyl group on ring B most favored for increasing activity
H3C
N
OH
O
A
B
R
H3CO
OCH3
Presence of EDGs (OH and OCH3) on A ring highly increases the activity

SEKIAN DAN TERIMAKASIH

# KIMIA MEDISINAL OBAT
# GOL. ANTI KANKER




https://doi.org/10.1007/s11030-023-10712-9

REVIEW Open Access

# Pyrimidine: a review on anticancer activity with key emphasis on SAR

Aastha Mahapatra, Tanya Prasad and Tripti Sharma*

**Abstract**

**Background:** Cancer is a global health challenge, it impacts the quality of life and its treatment is associated with several side effects. Resistance of the cancer cells to the existing drugs has led to search for novel anticancer agents. Pyrimidine, a privileged scaffold, is part of living organisms and plays vital role in various biological procedures as well as in cancer pathogenesis. Due to resemblance in structure with the nucleotide base pair of DNA and RNA, it is recognized as valuable compound in the treatment of cancer.

**Main text:** Many novel pyrimidine derivatives have been designed and developed for their anticancer activity in the last few years. The present review aims to focus on the structure activity relationship (SAR) of pyrimidine derivatives as anticancer agent from the last decade.

**Conclusion:** This review intends to assist in the development of more potent and efficacious anticancer drugs with pyrimidine scaffold.

**Keywords:** Pyrimidine, Anticancer activity, Structure activity relationship, Heterocyclic compounds

https://doi.org/10.1186/s43094-021-00274-8

# Abstract


- **Latar Belakang**

  Kanker adalah masalah kesehatan global, dan masalah resistensi sel kanker terhadap obat yang ada mendorong pencarian agen antikanker baru[1]. Pirimidin adalah perancah (scaffold) yang penting, memainkan peran vital dalam patogenesis kanker, dan diakui sebagai senyawa berharga dalam pengobatan kanker karena kemiripan strukturnya dengan pasangan basa nukleotida DNA dan RNA

- **Teks Utama**

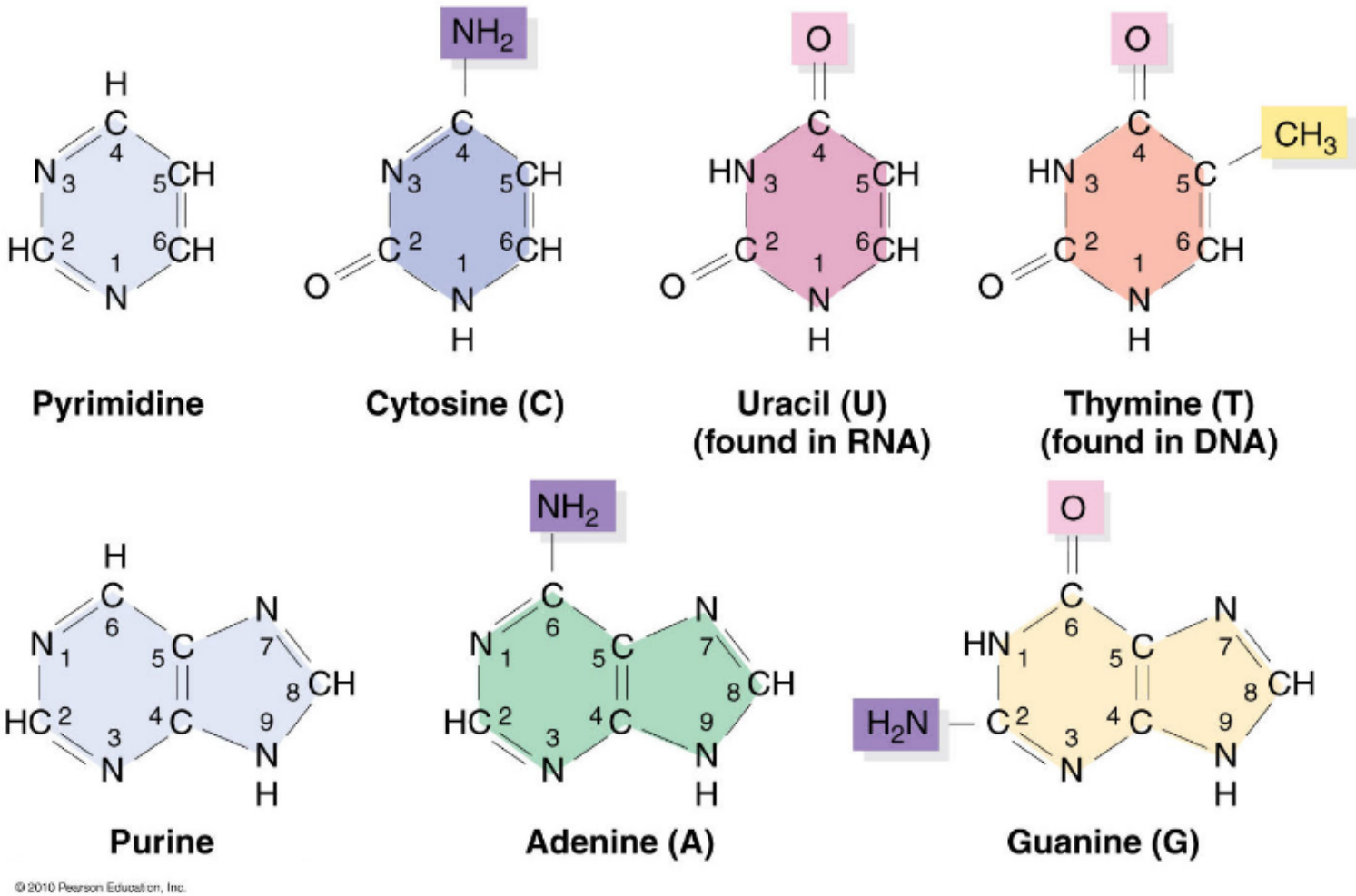
  Tinjauan ini secara khusus berfokus pada hubungan struktur-aktivitas (SAR) dari turunan pirimidin baru sebagai agen antikanker yang dikembangkan selama dekade terakhir

- **Kesimpulan**

  Tinjauan ini bertujuan untuk membantu pengembangan obat antikanker yang lebih poten dan berkhasiat dengan perancah pirimidin

# Background (Latar Belakang)

- **Masalah Utama:**
  Kanker adalah penyakit yang mengancam jiwa di seluruh dunia, dan modalitas pengobatan saat ini (kemoterapi dan radioterapi) menghadapi kemunduran serius, dengan resistensi multidrug (MDR) menjadi tantangan utama
- **Peran Pirimidin:**
  Pirimidin (cincin 1,3-diazine enam anggota) dianggap sebagai gugus heterosiklik yang vital karena spektrum aktivitas biologis dan farmakologisnya yang luas
- **Signifikansi Struktural:**
  Aplikasi terapeutiknya yang luas disebabkan oleh keberadaannya dalam struktur DNA dan RNA
- **Contoh Obat:**
  Gugus pirimidin adalah bagian dari beberapa obat yang sudah ada, termasuk zidovudine, 5-flurouracil, imatinib, dan nilotinib
- **Fokus Tinjauan:**
  Tinjauan ini menekankan kemajuan turunan pirimidin hibrida dengan potensi antikanker *in vitro* dan korelasinya dengan SAR selama dekade terakhir




**Double-ringed Purine / Single-ringed Pyrimidine bases**

The **purines** are **G** & **A.** Note that the main 6-membered ring is identical with a **pyrimidine** ring.

The **pyrimidines** in **DNA** are **C** & **T**. In **RNA**, **U** replaces **T**; **thymine** is **5-methyl-uracil**.

The numbering system is different in the purine and pyrimidine rings, following rules from organic chemistry.

https://www.mun.ca/biology/scarr/iGen3_02-08.html

# Main Text (Teks Utama)

- **Sifat Dasar:**

  Pirimidin adalah heterosiklus kaya elektron yang mengandung nitrogen. Fleksibilitas sintetiknya memungkinkan pembuatan turunan yang beragam melalui substitusi pada cincin, nitrogen, atau posisi karbon 2, 4, 5, dan 6
- **Kategori Utama Turunan dan SAR:**
  - **Pirimidin Disubstitusi:** Pembahasan mencakup turunan 2,4-, 2,5-, dan 4,6-disubstitusi. Contohnya, pada 2,4-disubstitusi, penggantian cincin benzena dengan gugus sikloheksil memberikan aktivitas yang lebih baik
  - **Pirimidin Trisubstitusi:** Misalnya, turunan 2,4,6-trisubstitusi (seperti senyawa 11a dan 11b) sangat poten sebagai inhibitor CDK9. SAR menunjukkan bahwa gugus (E)-styryl pada C-6 dan gugus metilantranilat dengan gugus pendonor elektron (EDG) pada C-4 meningkatkan aktivitas
  - **Pirimidin Tetrasubstitusi:** Contohnya turunan 2,4,5,6-tetrasubstitusi (seperti senyawa 20) menunjukkan afinitas pengikatan ER alpha dan aktivitas penghambatan VEGFR-2
  - **Pirimidin Fusi (Fused Pyrimidines):** Tinjauan ini juga mencakup senyawa pirimidin yang menyatu dengan cincin heterosiklik lainnya, seperti **pirazolo-, pirrolo-, triazolo-, tiazolo-,** dan **tieno-pirimidin**.
- **Mekanisme Aksi:** Turunan pirimidin menunjukkan beragam mekanisme aksi antikanker, termasuk:
  - Penghambatan enzim kinase (seperti erbB2, raf, CDK, Src)
  - Penghentian siklus sel (cell cycle arrest)
- Induksi apoptosis (kematian sel terprogram) melalui peningkatan regulasi protein pro-apoptosis (misalnya Bax) dan penurunan regulasi protein anti-apoptosis (misalnya Bcl-xl)

# a. Turunan Pirimidin Disubstitusi

- **2,4-Disubstituted pyrimidine derivative**
  - **Aktivitas:** Menunjukkan aktivitas antiproliferatif yang baik dan merupakan penghambat kinase aurora (Aurora A dan B) yang poten
  - **Mekanisme:** Menginduksi apoptosis melalui regulasi peningkatan protein Bax dan regulasi penurunan protein Bcl-xl. Turunan 2,4-diaminopyrimidine memblokir fase G2-M siklus sel
  - **SAR Kunci:** Penggantian cincin benzena dengan **gugus sikloheksil** menghasilkan aktivitas yang lebih baik
- **2,5-Disubstituted pyrimidine derivatives**
  - **Aktivitas:** Menunjukkan aktivitas antikanker moderat terhadap jalur sel **HeLa**
- **4,6-Disubstituted pyrimidine derivatives**
  - **Aktivitas:** Dievaluasi terhadap berbagai garis sel kanker (seperti SIHA, IMR-32, A549, PANC-1, dll.)
  - **SAR Kunci:**
    - Peningkatan aktivitas untuk substitusi R_1: 4-metoksifenil > 4-metilbenzoat > 3-klorofenil
    - Peningkatan aktivitas untuk substitusi R_2: 2-fluoro-4-metoksifenil > 4-fenoksifenil > 2-benztiazol

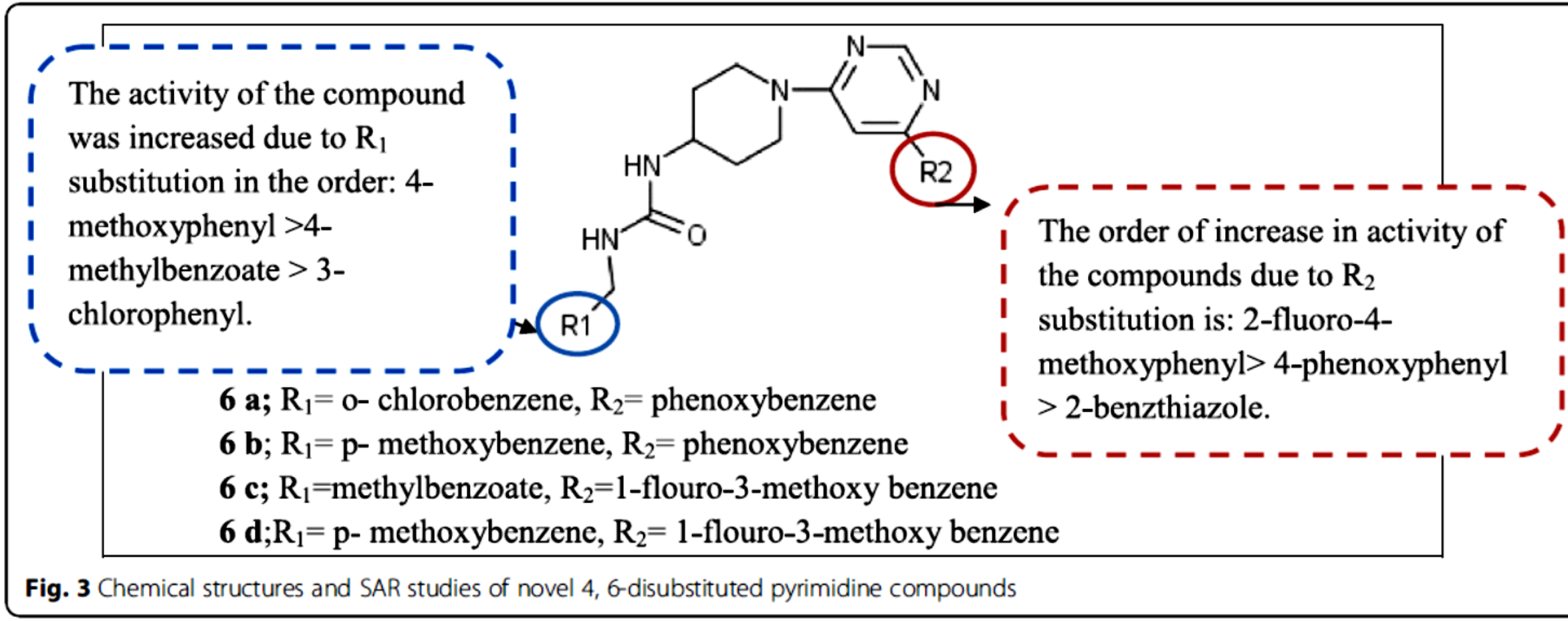



**Fig. 3** Chemical structures and SAR studies of novel 4, 6-disubstituted pyrimidine compounds

# b. Pirimidin Trisubstitusi

- **2, 5, 6-Trisubstituted pyrimidines**
  - **Aktivitas:** Serangkaian 2,4-diaminopyrimidines dilaporkan sebagai penghambat **Aurora A kinase** yang poten dan selektif
  - **Mekanisme:** Senyawa dapat menyebabkan penghentian siklus sel pada fase G2/M
- **2, 4, 5-Trisubstituted pyrimidines**
  - **Aktivitas:** Turunan 5-alkil pirimidin menunjukkan efek sitostatik pada jalur sel **HCT-116** yang menyebabkan penghentian siklus sel G2/M karena kerusakan DNA. Turunan lain merupakan penghambat **c-Met** yang poten
  - **SAR Kunci:** Kehadiran dua atom klorin aromatik dan satu alifatik pada cincin pirimidin memberikan potensi maksimum. Incorporasi fluorin pada posisi C3 dari gugus aminobenzamide memberikan selektivitas terhadap kinase c-Met.
- **2, 4, 6-Trisubstituted pyrimidines**
  - **Aktivitas:** Turunan yang dihubungkan dengan gugus ester asam antranilat (11a dan 11b) dikenal sebagai penghambat **CDK9** yang paling poten dalam seri tersebut. Turunan *combretastatin bridged* (13a, 13b) juga menunjukkan potensi antitumor.
  - **Mekanisme:** Senyawa 13a menginduksi apoptosis melalui jalur intrinsik apoptosis yang diatur oleh spesies oksigen reaktif (ROS).
- **SAR Kunci:** Aktivitas utama disebabkan oleh **gugus (E)-styryl pada posisi C-6** dan keberadaan gugus **metilantranilat dengan *Electron Donor Group* (EDG) pada C-4**.

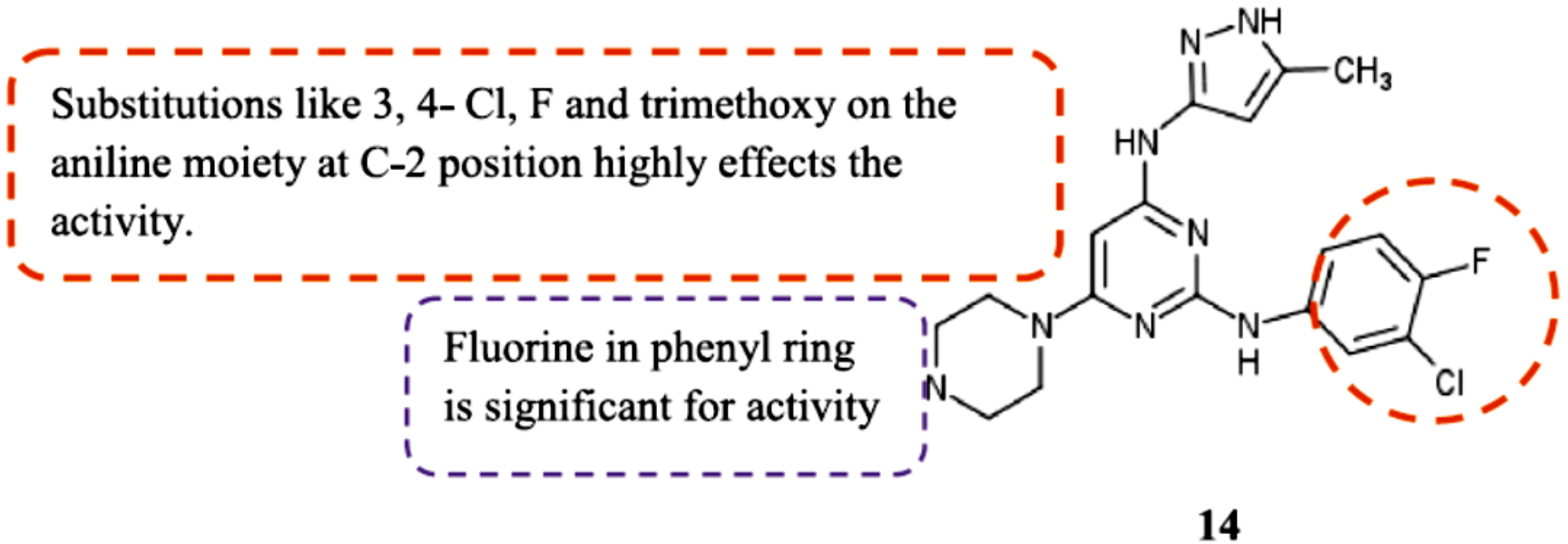
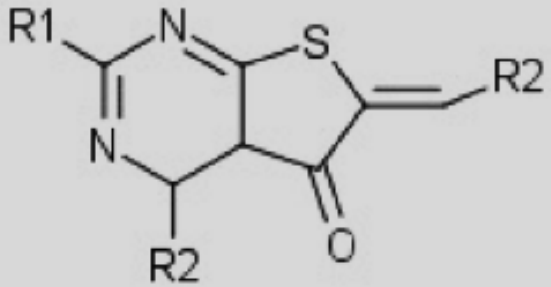



**Fig. 5** Chemical structure and SAR studies of trisubstituted pyrimidine

# Turunan Pirimidin Tetrasubstitusi

- **2,4,5,6-Tetrasubstituted pyrimidines**
  - **Aktivitas:** dilaporkan sebagai ligan dual **ERalpha (reseptor estrogen alfa) dan VEGFR-2**. Menunjukkan aktivitas penghambatan VEGFR-2 yang sangat kuat (IC_50=0.085).
  - **Mekanisme:** Menekan migrasi sel, menginduksi apoptosis, dan menahan transduksi Raf-1/MAPK/ERK.
  - **SAR Kunci:** Interaksi ikatan hidrogen pada kepala molekul sangat signifikan untuk meningkatkan afinitas pengikatan ER alpha.
- **2,3,4,6–Tetra substituted pyrimidine**
  - Detail spesifik untuk pola substitusi ini tidak diuraikan secara terpisah dalam sub-judul di artikel yang tersedia. Fokus utamanya adalah pada turunan 2,4,5,6-tetrasubstitusi.

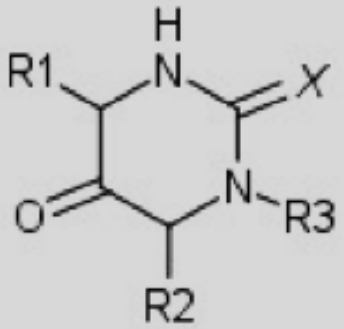
Anti- cancer activity is lost when C-6 is functionalized with oxo-group.




Substitution of thiopyrimidine nucleus at N3 with amino group lead to increased anticancer activity.

**21 a** $R_1$= Thiophen-2-yl $R_2$= 3,4,5- $(OCH_3)_3 C_6H_2$

Phenyl/ dimethoxyphenyl moiety at 6$^{th}$ position of the pyrimidine ring gave higher activity against selective cell lines.



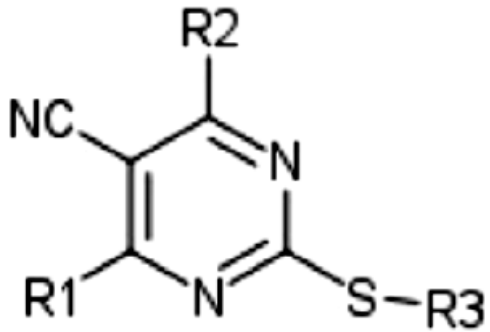

1, 3-unsubstituted pyrimidinedione derivatives had increased activity in contrast to 2- thioxo analogues.

**21b**; $R_1$= Thiophen-2-yl, $R_2$= -$C_6H_5$, $R_3$= H X=S
**21c;** $R_1$= Thiophen-2yl, $R_2$= 3,4-$(OCH_3)_3 C_6H_3$, $R_3$= $NH_2$, X=S
**21d**; $R_1$= Thiophen-2-yl, $R_2$= - $C_6H_5$, $R_3$=H, X= O

**Fig. 8** Chemical structure and SAR studies of arylidine derivatives of thiazolopyrimidine

An active chlorine atom at $R_2$ position gives more activity compared to the piperidine moiety. Sulfamethoxazole moiety increased activity.

Morpholino derivative at $R_2$ is more preferred than piperidino congener.

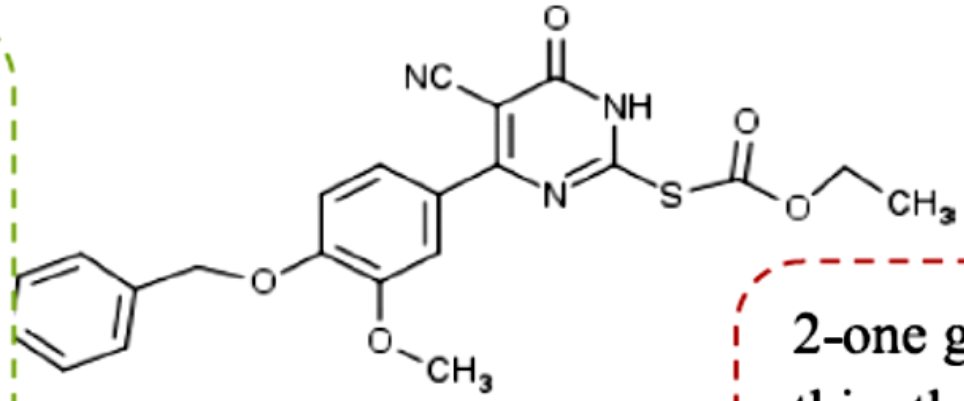



Fusion of thiazolone ring with the pyrimidinone nucleus results in low activity.

**26a;** $R_1$= 4-Fluorobenzene , $R_2$= Chlorine , $R_3$= dimethyl **26b** ; $R_1$= 4- Chlorobenzene , $R_2$= aminosulfamethoxazole , $R_3$= methyl

**Fig. 10** Chemical structure and SAR studies of thiopyrimidine analogs 26(a–b)

The presence of polymethoxylated chalcones in a pyrimidine-2-one ring gives good cytotoxic activity.

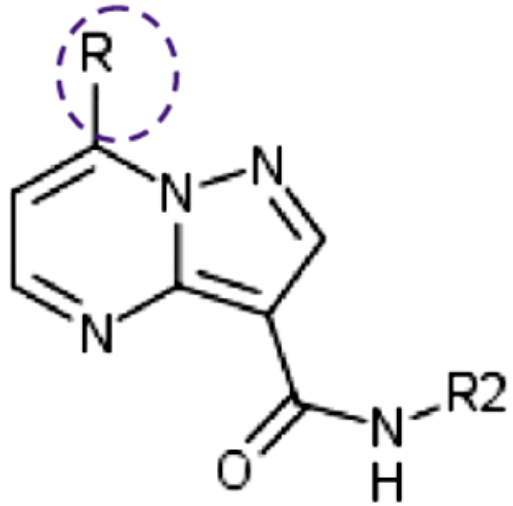



2-one group replaced with thioether or thione leads to loss of activity.

Conversion pyrimidine moiety into thiazolopyrimidine gives the compound a wide range of activity.

**Fig. 11** Chemical structure and SAR studies of pyrimidines substituted with poly-methoxy chalcones compound 27

Chlorine substitution in the ring at R and $R_2$ exhibits better antiproliferative activity compared to




Halogen atoms in either of benzene ring at R and $R_2$ enhances activity

**32a**: R= o-3,4-dichloro-N-phenylbenzamide $R_2$= 1-chloro-2-ethylbenzene
**32b** : R= p-2,4,6-Trichloro-N-phenylbenzene $R_2$= p-fluorotoluene
**32c**: R= p- 3,4-dichloro-N-phenylbenzamide $R_2$= p-fluorotoluene

**Fig. 14** Chemical structures and SAR studies of diamide substituted pyrazolo [1, 5-a] pyrimidine

| Sub-Kategori | Fokus Aktivitas dan Mekanisme |
|---|---|
| **d. Pyrazolo-pyrimidine derivatives** | Merupakan dua farmakofor yang disatukan |
| **Pyrazolo [1, 5-a]pyrimidines** | Dipelajari sebagai agen antikanker dan penghambat **COX-2** |
| **Pyrazolo [3,4-d] pyrimidine derivatives** | Antagonis terhadap keganasan sel kanker manusia. Menginduksi apoptosis melalui pembentukan **ROS (Reactive Oxygen Species)**[28]. Berfungsi juga sebagai penghambat **CDK2**, **IGF1R/Src**, **RET** tyrosine kinase, dan **EGFR-TK** |
| **Pyrazolo [4,3-d]-pyrimidine** | Analogs dipelajari sebagai agen antikanker dan penghambat **mTOR** |
| **Pyrrolo-pyrimidine derivatives** | Turunan 7H-pyrrolo [2, 3-d] pyrimidine merupakan penghambat potensial **FAK (Focal Adhesion Kinase)** dan penghambat **tirosin kinase selektif keluarga Src** |
| **e. Triazole pyrimidine derivatives** | |
| **Triazolo [1, 5-a] pyrimidines** | Turunan steroid [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] pyrimidines disintesis dan dievaluasi secara biologis |
| **Triazolo [4, 5-d] pyrimidine** | Ditemukan sebagai penghambat **LSD1 (Lysine Specific Demethylase 1)** |
| **Imidazolo pyrimidine derivatives** | Turunan Imidazo [1,2-a] pyrimidines berfungsi sebagai agen antiproliferatif dan penghambat protein kinase |

| Sub-Kategori | Fokus Aktivitas dan Mekanisme |
|---|---|
| **f. Pyrido pyrimidine derivatives** | |
| **Pyrido [1,2-a]pyrimidine derivatives** | Disintesis dan dipelajari untuk aktivitas antikankernya |
| **Pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives** | Dipelajari sebagai agen yang menargetkan **EGFR** |
| **Pyrido[3,4-d]pyrimidines** | Dievaluasi untuk sitotoksisitasnya sebagai agen antikanker potensial |
| **g. Thieno pyrimidine derivatives** | |
| **Thieno[2,3-d]pyrimidines** | Dipelajari efeknya pada profil siklus sel dan apoptosis |
| **Thieno [3, 2-d] pyrimidine** | Didesain sebagai penghambat poten **FAK (Focal Adhesion Kinase)** dan penghambat **HDAC (Histone Deacetylase)** |
| **h. Thiazolopyrimidine derivatives** | |
| **Thiazolo [3,2-a]pyrimidines** | Menunjukkan aktivitas terbaik terhadap 60 panel garis sel kanker, terutama Hop-92, SK-MEL-2, dan IGROV1 |
| **Thiazolo [5, 4-d] pyrimidines** | Diidentifikasi sebagai agen antiproliferatif yang poten |
| **Other thiazolopyrimidine derivatives** | Menghambat enzim **CDK** yang menyebabkan kematian sel melalui apoptosis |
| **Quinazoline containing derivatives** | Turunan quinazolin-4-one yang dihubungkan dengan moiety thiazolidinone, oxadiazole, atau pyrazole dipelajari untuk aktivitas anti-kanker payudara |

# Conclusion (Kesimpulan)

- **Pentingnya Perancah:**

  Inti pirimidin adalah perancah yang sangat serbaguna yang penting untuk pengembangan obat antikanker.

- **Pentingnya Substitusi:**

  Substitusi pada posisi C-2, C-4, dan C-6 dari inti pirimidin memiliki pengaruh besar pada aktivitas antitumor, terutama gugus thio atau amino pada C-2 dan gugus fenil tersubstitusi pada C-4.

- **Aktivitas Cincin Fusi:**

  Pirimidin yang menyatu dengan cincin lima anggota (seperti pyrazolo, pyrrolo, triazolo, thiazolo, dan thieno) menunjukkan aktivitas antikanker yang lebih jelas dibandingkan dengan cincin enam anggota (seperti pyrido dan quinazoline).

# Hubungan Struktur–Aktivitas Obat Adrenergik dan Kolinergik

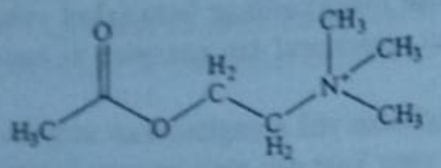
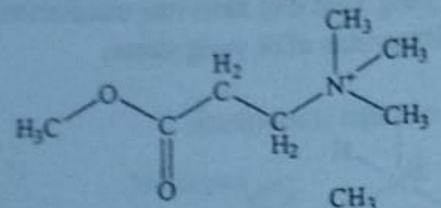
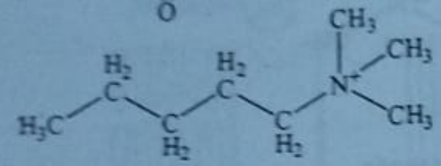
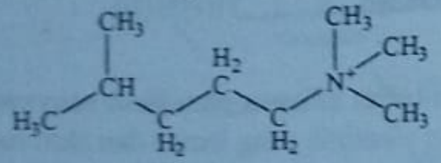
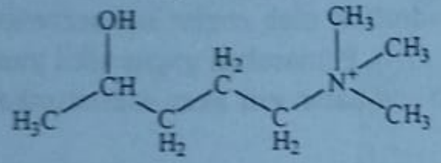
# Kolinergik

- senyawa yang secara langsung atau tidak dapat menimbulkan efek seperti yang ditunjukan oleh asetilkolin
- efek muskarinik -> dihasilkan oleh muskarin -> menyebabkan pada hambatan irama jantung, vasodilatasi
- efek nikotinik -> dihasilkan oleh nikotin -> menyebabkan peningkatan tonus otot rangka

# 1. Kolinergik Efek langsung

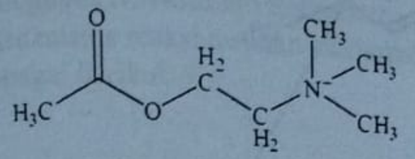
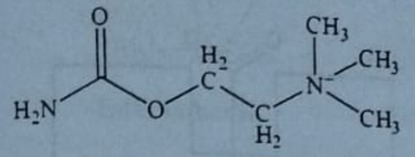
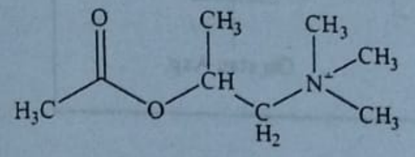
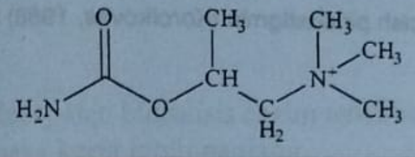
- obat yang struktur kimianya memiliki jarak antar gugus-gugus polar dan distribusi muatan serupa asetilkolin -> efek pada transmitter kimia asetilkollin
- ada yang menunjukkan efek muskarinik atau nikotinik saja

**Tabel 12.1** Modifikasi gugus ester asetilkolin dan perubahan aktivitas kolinergik (Korolkovas, 1988)

| Struktur kimia | Nama obat | Aktivitas kolinergik |
|---|---|---|
|  | Asetilkolin | 1 |
|  | β-Karbometoksietiltrimetilamonium | 15 |
|  | *N*-Butiltrimetilamonium | 10 |
|  | 4-Metilamiltrimetilamonium | 1370 |
|  | 4-Hidroksiamiltrimetilamonium | 1500 |

- jumlah atom C yg terikat pada gugus onium (-N+ (CH3)3) -> semakin meningkat aktivitas akan meningkat pula
- gugus onium berperan penting terhadap aktivitas kolinergik
- perpanjangan gugus asil -> meningkatkan aktivitas muskarinik dan menurunkan aktivitas nikotinik

**Tabel 12.2** Struktur senyawa kolinergik dengan efek langsung

| Struktur kimia | Nama obat | Dosis |
|---|---|---|
|  | Asetilkolin | larutan 1% (dibuat baru) topikal pada *interior chamber* mata: 0.5 - 2 ml. |
|  | Karbakol | larutan 1% topikal pada konjungtiva mata: 1 tetes 2 - 3 dd. |
|  | Metakolin | S.C.: 10 mg, setelah 20 menit dapat diberikan 25 mg. |
|  | Betanekol | oral: 10 - 30 mg 3 dd<br>S.C.: 2,5 mg 3 dd. |

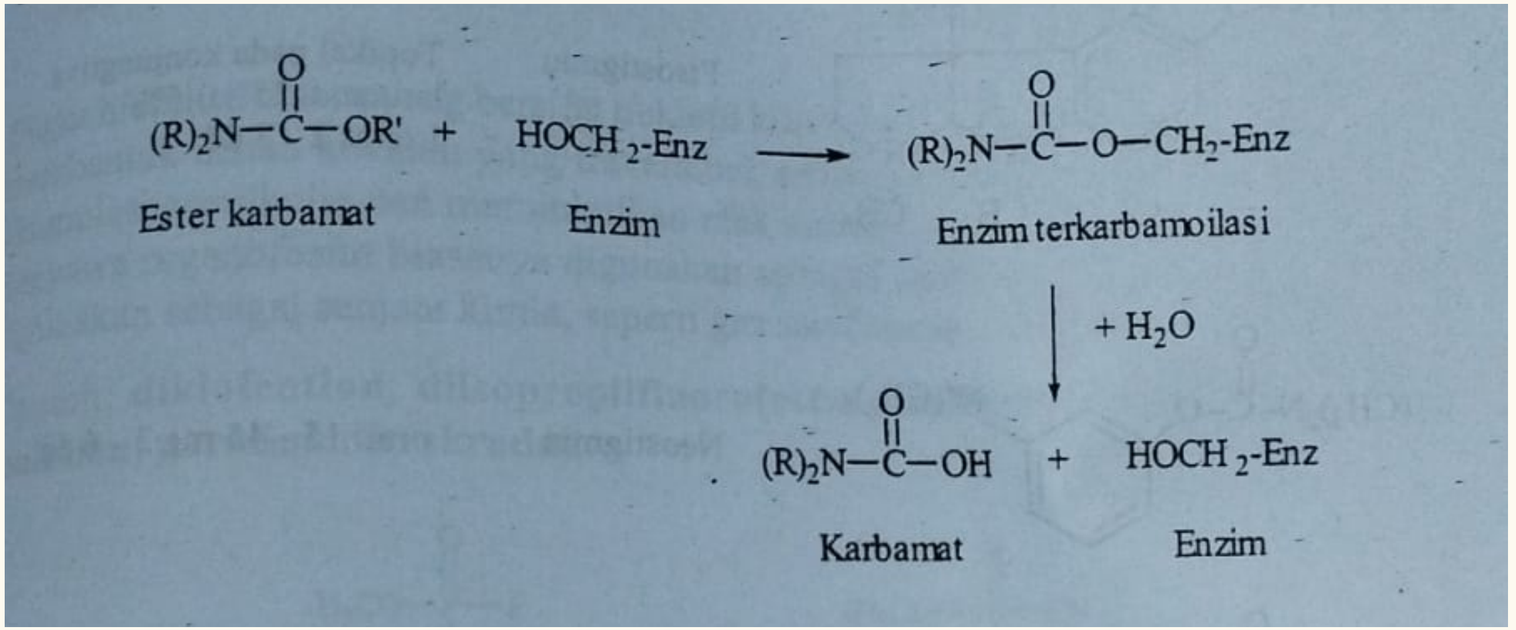
- penggantian gugus metil di ujung dari asetilkolin dengan gugus NH2 -> senyawa lebih tahan thadap hidrolisis -> oral
- pemasukan 1 gugus metil pada posisi alfa -> aktivitas nikotinik kuat namun muskarinik lemah

- penggantian 1 gugus metil pada posisi beta menghasilkan senyawa dengan aktivitas nikotinik lemah namun muskarinik kuat

# 2. Kolinergik dengan Efek Tidak Langsung

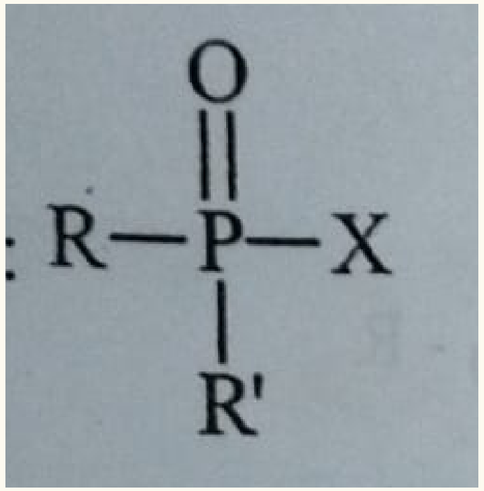
- bekerja menghmabt enzim kolinesterase -> mencegah enzim sehingga tdk menghidrolisis asetilkolin -> asetilkolin akan terkumpul pada tempat transmisi kolinergik dan bekerja pada perifer
- antikolinesterase dengan masa kerja pendek : fisostigmin dan neostigmin
- antikokinesterase dengan masa kerja panjang: demekarium dan organosfosfat

# A. Turunan Karbamat




- Gugus amino yang tersubtitusi dan gugus N,N-dimetil karbamat merupakan gugus yang berperan penting

# B. Senyawa Organosfosfat

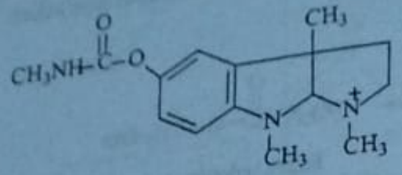
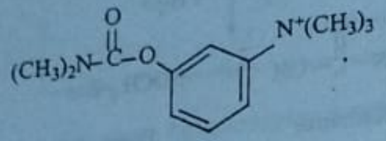
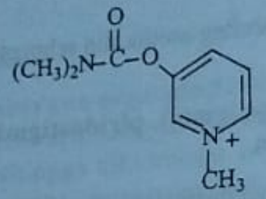
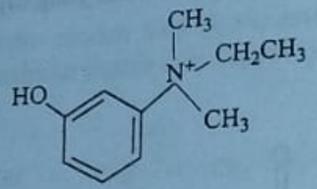
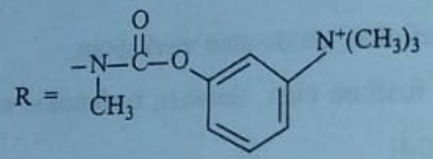



- R dan R' -> gugus alkil, alkoksi, ariloksi, amido atau merkaptan
- X -> gugus halogen, siano, karboksil, fosfono oksi, fenoksi, tiofenoksi, tiosianat

# C. Reaktivastor Kolinesterase

- Senyawa yang dapat mengaktifkan kembali enzim asetilkolinesterase dari pemblokan kolinesterase

**Tabel 12.3** Struktur senyawa kolinergik deng...

| Struktur kimia | Nama obat | Dosis |
|---|---|---|
|  | Fisostigmin | Topikal pada konjungtiva<br>larutan 0,25 - 0,5%<br>1 tetes 2 - 3 dd |
|  | Neostigmin | oral: 15 - 45 mg 3 - 6 dd |
|  | Piridostigmin | oral: 60 - 180 mg 3 - 6 dd |
|  | Edrofonium | I.V. atau I.M.: 10 mg |
| $R - (CH_2)_{10} - R$ | | |
|  | Demekarium | Topikal pada konjungtiva<br>larutan 0,125 - 0,25%<br>1 tetes 1 - 2 dd |

# Adrenergik

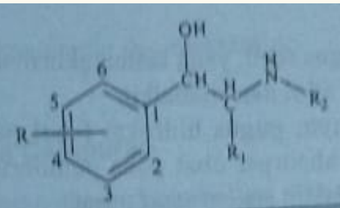
- senyawa yang dapat menghasilkan efek serupa dengan respons rangsangan pada SSP adrenergik.
- efek samping adrenergik: vasopresor, bronkodilator -> sakit kepala, kecemasan, tremor, lemah dan palpitasi

# Penggolongan berdasarkan mekanisme kerja :

## 1. Adrenomimetrik yang bekerja langsung

2008)

Struktur umum:




| R | $R_1$ | $R_2$ | Nama obat | Reseptor primer |
|---|---|---|---|---|
| 3,4-diOH | H | H | Norepinefrin | $\alpha$ |
| 3,4-diOH | H | $CH_3$ | Epinefrin | $\alpha$ |
| 3-OH | H | $CH_3$ | Fenilefrin | $\alpha$ |
| 3-OH | $CH_3$ | H | Metaraminol | $\alpha$ |
| 3,4-diOH | H | $CH(CH_3)_2$ | Isoproterenol | $\beta$ |
| 3,4-diOH | $C_2H_5$ | $CH(CH_3)_2$ | Isoetarin | $\beta$ |
| 3,5-diOH | H | $CH(CH_3)_2$ | Metaproterenol | $\beta$ |

urutan aktivitas alfa respons :

norepinefrin>epinefrin>iso proterenol

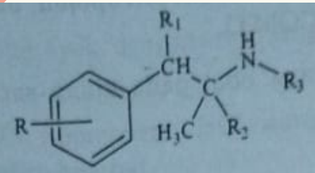
urutan aktivitas beta respon:

isoproterenol>epinefrin>norepinefrin

# 2. Adrenomimetrik yang bekerja tidak langsung

Tabel 14.3

Struktur umum:




| R | $R_1$ | $R_2$ | $R_3$ | Nama obat | Dosis |
|---|---|---|---|---|---|
| H | OH | H | $CH_3$ | Efedrin | 20 - 50 mg 6 - 8 dd |
| H | OH | H | H | Fenilpropanolamin | 12,5 - 25 mg 3 - 4 dd |
| H | H | H | H | Amfetamin | 5 - 20 mg 3 dd |
| H | H | H | $CH_3$ | Metamfetamin | 5 - 60 mg/hari |
| H | H | $CH_3$ | H | Fentermin | 8 mg 3 dd |
| *p*-Cl | H | $CH_3$ | H | Klorfentermin | 75 mg/hari |
| H | H | $CH_3$ | $CH_3$ | Mefentermin | 12,5 - 25 mg 1 - 2 dd |

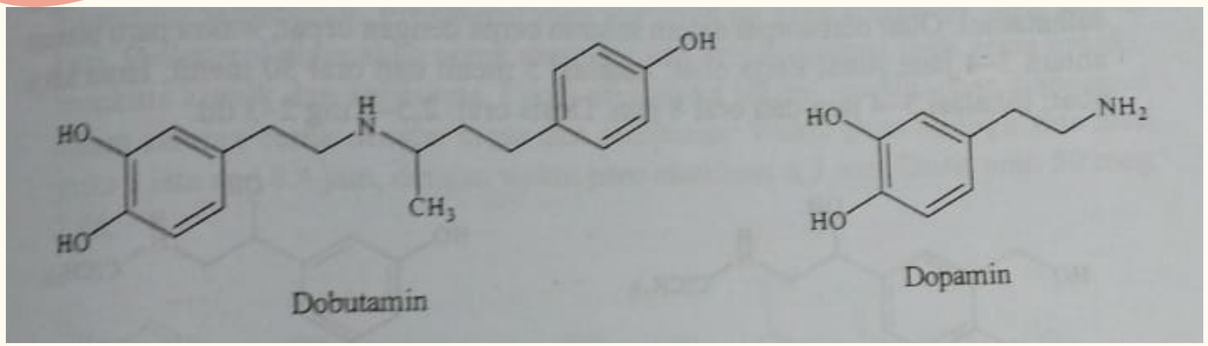
- punya gugus fenil yang kemungkinan dapat diganti dengan aromatik atau sikloaklik atau alkil
- tidak punya gugus hidroksi fenol pada posisi 3 dan 4 -> meningkatkan absorpsi obat scara oral dan penetrasi dalam SSP
- mengandung gugus metil pada posisi C alfa -> meningkatkan aktivt pemberian secara oral

## 3. Adrenomimetrik yang Bekerja Campuran

- penghambat monoamin oksidase (MAO) -> menurunkan metabolisme norepinefrin (pargilin, tranilsipromin)
- memblok transpor aktif dari cairan luar sel ke sitoplasma (kokain, desipramin, imipramin, klorfeniramin, klorpromazin)
- mengaktifkan alfa dan beta reseptor
- mengganti norepinefrin -> menghasilkan efek simpatomimetik (tiramin, efedrin)
- menghambat enzim COMT ( pirogalol, katekol, 4-metiltropolon)

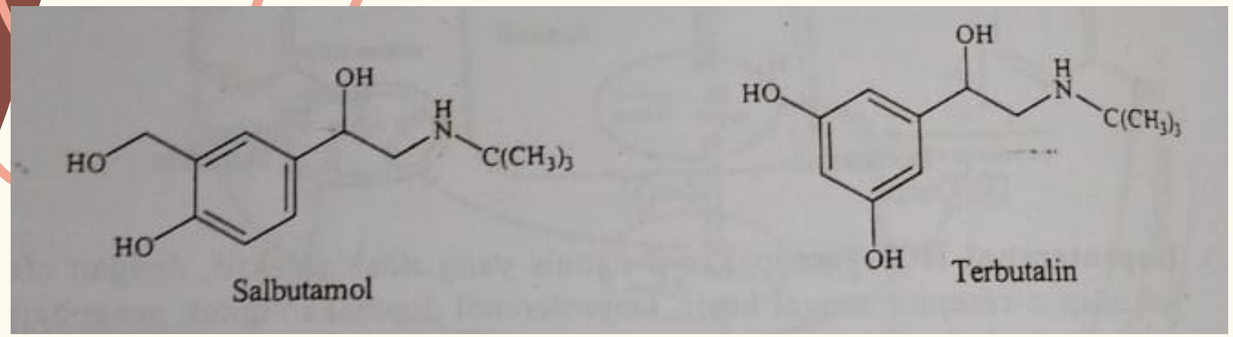
# Penggolongan berdasarkan efek farmakologis:

## 1. Vasopresor




- katekolamin yang menunjukkan efek agonis pada reseptor beta 1 di jaringan jantung.

## 2. Bronkodilator




- Merangsang beta 2 reseptor pada otot bronki -> selektif

## 3. Dekongestan

- ppa -> strukturnya berhubungan dg efedrin -> simpatomimetik amin yang aktivitas vasopresor sedikit lebih besar dibanding efedrin
- nafazolin HCl, tetrahidrozolin HCl, Oksimetazolin HCl, Oksimetazolin HCl

# KIMIA MEDISINAL OBAT GOL. DIURETIK:

Disajikan oleh: apt. Nova Ermawati, M.Farm

Jika membutuhkan penjelasan materi ini, silahkan akses video melalui link berikut: https://youtu.be/RDy_sykNR20

## 1. INTRODUCTION (Pendahuluan)

### Definisi Diuretik

Diuretik adalah senyawa kimia yang **meningkatkan laju pembentukan urin**. Dengan meningkatkan laju aliran urin, penggunaan diuretik menyebabkan peningkatan ekskresi elektrolit (terutama ion natrium dan klorida) dan air dari tubuh, **tanpa mempengaruhi reabsorpsi protein, vitamin, glukosa, atau asam amino**.

### Organ Target

**Ginjal** merupakan organ target primer untuk diuretik, di mana obat-obat ini mengganggu reabsorpsi natrium dan ion-ion lain dari lumen nefron (unit fungsional ginjal).

### Indikasi Klinis Utama

#### A. Kondisi Edema

Diuretik digunakan untuk mengobati kondisi edema yang diakibatkan oleh:

- Gagal jantung kongestif
- Sindrom nefrotik
- Penyakit hati kronis

#### B. Hipertensi

Diuretik merupakan salah satu pilihan utama dalam manajemen hipertensi.

#### C. Kondisi Klinis Lainnya

- **Hiperkalsemia** (diuretik loop)
- **Diabetes insipidus** (tiazid)
- **Acute mountain sickness** (inhibitor karbonat anhidrase)
- **Hiperaldosteronisme primer** (antagonis aldosteron)
- **Glaukoma** (inhibitor karbonat anhidrase, diuretik osmotik)
- **Osteoporosis** (tiazid)

### Faktor yang Mempengaruhi Respons Diuretik

Jumlah ion dan air yang diekskresikan sebagai urin setelah pemberian diuretik ditentukan oleh banyak faktor:

1. **Struktur kimia diuretik**
2. **Site of action (tempat kerja)** obat
3. **Asupan garam pasien**
4. **Jumlah cairan ekstraseluler** yang ada
5. **Kejadian fisiologis kompensatoris** yang dipicu oleh diuretik

---

# 2. NORMAL PHYSIOLOGY OF URINE FORMATION (Fisiologi Normal Pembentukan Urin)

## Fungsi Utama Ginjal

Ginjal memiliki dua fungsi penting:

1. **Mempertahankan keseimbangan homeostatik** elektrolit dan air
2. **Mengekskresikan produk akhir metabolisme** yang larut dalam air

## Struktur Nefron

Setiap ginjal mengandung **sekitar 1 juta nefron** dan mampu membentuk urin secara independen. Nefron terdiri dari:

- **Glomerulus** (kapiler khusus)
- **Tubulus proksimal**
- **Loop of Henle** (lengkung Henle)
- **Tubulus distal**

Setiap komponen nefron berkontribusi pada fungsi normal ginjal dengan cara unik dan merupakan target untuk kelas diuretik yang berbeda.

---

## Proses Pembentukan Urin: Tahap demi Tahap

### TAHAP 1: Filtrasi di Glomerulus

**Aliran darah:**

- Sekitar **1.200 mL darah per menit** mengalir melalui kedua ginjal
- Darah mencapai nefron melalui **arteriol aferen**

**Proses filtrasi:**

- Sekitar **20% dari darah** yang masuk glomerulus difiltrasi ke dalam **Bowman's capsule** membentuk **filtrat glomerulus**
- **Glomerular Filtration Rate (GFR)** rata-rata: **125 mL/menit** pada manusia
- GFR dapat bervariasi bahkan dalam keadaan fungsional normal

**Komposisi filtrat glomerulus:**

- Terdiri dari komponen darah dengan **berat molekul < albumin** (~69.000 dalton)
- Komponen yang **tidak terikat protein plasma**

---

**TAHAP 2: Tubulus Proksimal Konvolutus (S1, S2 segmen)**

**Reabsorpsi Natrium (50-60% dari natrium terfiltrasi):**

**A. Reabsorpsi Elektrogenik:** Natrium direabsorpsi secara **elektrogenik** berpasangan dengan:

- **Glukosa**
- **Fosfat**
- **Asam amino**

**B. Reabsorpsi Non-elektrogenik:** Natrium direabsorpsi secara **non-elektrogenik** dengan:

- **Bikarbonat**

**Reabsorpsi substansi lain:**

- **Glukosa dan asam amino**: direabsorpsi **100%**
- **Fosfat**: direabsorpsi **80-90%**

**Peran Karbonat Anhidrase:**

- Enzim **karbonat anhidrase** ada di sel tubulus proksimal
- Mengkatalisis pembentukan **asam karbonat** dari air dan karbon dioksida
- Asam karbonat menyediakan **ion hidrogen** yang menggerakkan reabsorpsi natrium bikarbonat

**Reabsorpsi Klorida:**

- Ion klorida direabsorpsi secara **pasif**
- Mengikuti natrium yang ditransportasi secara aktif ke dalam sel tubulus

---

**TAHAP 3: Tubulus Proksimal Lurus/Pars Recta (S3 segmen)**

**Reabsorpsi isosmotik** elektrolit dan air juga terjadi di segmen ini.

**Total reabsorpsi di akhir segmen lurus:**

- **65-70%** air, natrium, klorida, dan ion kalsium
- **80-90%** bikarbonat dan fosfat
- Hampir **100%** glukosa, asam amino, vitamin, dan protein

**Sekresi aktif:** Tubulus proksimal juga merupakan tempat **sekresi aktif** senyawa organik:

- **Asam lemah organik**
- **Basa lemah organik**

**Implikasi untuk diuretik:** Banyak diuretik dapat masuk ke cairan luminal tidak hanya melalui:

- Filtrasi di glomerulus
- Tetapi juga melalui **sekresi aktif** di tubulus proksimal

---

**TAHAP 4: Descending Limb Loop of Henle (Lengkung Henle Menurun)**

**Karakteristik:**

- **Impermeabel terhadap ion**
- **Air dapat bergerak bebas** dari cairan luminal ke interstisium medula

**Proses:**

- **Osmolalitas medula yang lebih tinggi** menarik air ke ruang interstisial
- Cairan luminal menjadi **lebih terkonsentrasi**
- Cairan terus terkonsentrasi saat turun ke bagian terdalam loop of Henle
- Di titik terdalam, cairan luminal menjadi **paling terkonsentrasi**

---

**TAHAP 5: Thick Ascending Limb Loop of Henle (Lengkung Henle Menaik Tebal)**

**Karakteristik:**

- **Impermeabel terhadap air**
- Cairan luminal hipertonik masuk ke segmen ini

**Reabsorpsi elektrolit:**

- Sekitar **20-25% dari natrium dan klorida terfiltrasi** direabsorpsi
- Melalui sistem **cotransport $Na^+/K^+/2Cl^-$** di membran luminal

**Fungsi penting:**

**A. Porsi Medula (Thick Ascending Limb):**

- Reabsorpsi NaCl penting untuk **mempertahankan gradien konsentrasi interstisial medula**

**B. Komponen Kortikal (Thick Ascending Limb) + Tubulus Distal Awal:**

- Berkontribusi pada **dilusi urin**
- Kadang disebut **"cortical diluting segment"** nefron

---

**TAHAP 6: Tubulus Distal Akhir dan Tubulus Kolektivus Kortikal (Collecting Duct)**

**Mekanisme pertukaran ion:**

- Natrium direabsorpsi **dalam pertukaran dengan ion hidrogen dan kalium**

**Kontrol hormonal:**

- Proses ini **sebagian dikontrol oleh mineralokortikoid** (misalnya, aldosteron)

**Persentase reabsorpsi:**

- Mencakup reabsorpsi **2-3% dari ion natrium terfiltrasi**

**Meskipun persentase kecil, segmen ini sangat penting:**

**A. Sistem Pertukaran $Na^+/K^+/H^+$:**

- Menentukan **keasaman akhir urin**
- Menentukan **kandungan kalium urin**

**B. Faktor-faktor yang mempengaruhi aktivitas sistem pertukaran:**

1. **Jumlah ion natrium** yang dikirim ke segmen ini
2. **Status keseimbangan asam-basa** tubuh
3. **Kadar aldosteron** yang beredar

---

## TAHAP 7: Ekskresi Urin

**Hasil akhir:**

- Urin yang terbentuk mewakili hanya **sekitar 1-2%** dari filtrat glomerulus awal
- Lebih dari **98% elektrolit dan air** yang difiltrasi di glomerulus telah direabsorpsi selama perjalanan melalui nefron

**Implikasi klinis penting:**

**"Perubahan output urin hanya 1-2% dapat menggandakan volume urin"**

**Jalur ekskresi:**

- Urin meninggalkan ginjal melalui **ureter**
- Berjalan ke **kandung kemih** untuk disimpan
- Dikeluarkan dari tubuh melalui **urinasi**

---

# 3. NORMAL REGULATION OF URINE FORMATION (Regulasi Normal Pembentukan Urin)

Tubuh memiliki beberapa **mekanisme kontrol** yang mengatur volume dan kandungan urin. Sistem ini diaktifkan oleh:

- Perubahan **kandungan solut atau air** tubuh
- Perubahan **tekanan darah sistemik atau ginjal**
- Berbagai **stimulus lainnya**

**Implikasi untuk terapi diuretik:** Aktivasi satu atau lebih sistem ini oleh obat diuretik dapat:

- **Memodifikasi efektivitas** obat untuk menghasilkan respons terapeutik
- Mungkin memerlukan **tindakan terapeutik tambahan** untuk memastikan respons maksimal

---

## A. Mekanisme Tubuloglomerular Feedback: Peran Macula Densa

**Struktur dan Fungsi Macula Densa**

**Lokasi:**

- Sel epitel tubulus distal yang **terspesialisasi**
- Berada dalam **kontak dekat** dengan aparatus glomerulus dari nefron yang sama

**Fungsi deteksi:** Sel macula densa mendeteksi perubahan dalam:

1. **Laju aliran urin**
2. **Konsentrasi natrium klorida luminal**

---

**Mekanisme Respons terhadap Diuretik**

**Stimulus:**

- Peningkatan laju aliran urin di lokasi ini (seperti yang dapat terjadi dengan penggunaan **beberapa diuretik**)

**Kaskade respons:**

**LANGKAH 1: Aktivasi Macula Densa**

- Sel macula densa teraktivasi
- Berkomunikasi dengan sel granular dan segmen vaskular aparatus jukstaglomerular

**LANGKAH 2: Pelepasan Renin**

- Stimulasi aparatus jukstaglomerular menyebabkan **pelepasan renin**

**LANGKAH 3: Pembentukan Angiotensin II**

- Renin memicu pembentukan **angiotensin II**

**LANGKAH 4: Vasokonstriksi Ginjal**

- Angiotensin II menyebabkan **vasokonstriksi ginjal**

**LANGKAH 5: Penurunan GFR**

- Vasokonstriksi ginjal menyebabkan **penurunan GFR**
- Kemungkinan **penurunan efektivitas diuretik**

---

**Faktor Lain yang Merangsang Pelepasan Renin**

Selain diuretik, pelepasan renin juga dapat dirangsang oleh:

1. **Penurunan tekanan perfusi ginjal**
2. **Peningkatan tonus simpatis**
3. **Penurunan volume darah**

---

## B. Antidiuretic Hormone (ADH) / Vasopressin

**Mekanisme Pelepasan ADH**

**Stimulus untuk pelepasan:** ADH dilepaskan dari **pituitari posterior** sebagai respons terhadap:

1. **Penurunan tekanan darah**
2. **Peningkatan osmolalitas plasma**

---

**Mekanisme Kerja ADH di Ginjal**

**Target:**

- ADH bekerja pada **tubulus kolektivus (collecting tubule)**

**Efek:**

- Meningkatkan **permeabilitas air**
- Meningkatkan **reabsorpsi air**

**Hasil:**

- Urin menjadi **lebih terkonsentrasi**
- **Air dikonservasi** dalam tubuh dalam kehadiran ADH

---

**Implikasi Klinis**

Sistem ADH merupakan mekanisme penting untuk:

- **Konservasi air** saat tubuh mengalami dehidrasi
- **Regulasi osmolalitas plasma**
- **Respons terhadap perubahan volume darah**

**Interaksi dengan diuretik:**

- Beberapa diuretik dapat mempengaruhi sistem ADH
- Perlu dipertimbangkan dalam manajemen terapi cairan dan elektrolit

---

### Ringkasan Mekanisme Regulasi

Kedua mekanisme regulasi ini (tubuloglomerular feedback dan ADH) bekerja untuk:

1. **Mempertahankan homeostasis** cairan dan elektrolit
2. **Merespons perubahan** volume dan osmolalitas
3. **Memodulasi efek diuretik** yang dapat mengancam keseimbangan tubuh

**Penting untuk klinisi:** Memahami mekanisme regulasi ini penting untuk:

- Prediksi **respons pasien** terhadap terapi diuretik
- Antisipasi **efek samping** potensial
- Optimalisasi **regimen terapi**

---

# 4. DISEASE STATES (Kondisi Penyakit)

Obat diuretik digunakan terutama untuk mengobati **dua kondisi medis penting**: **edema** dan **hipertensi**. Kedua kondisi ini umum terjadi, meskipun beberapa pasien menunjukkan kondisi penyakit refrakter yang memerlukan modifikasi tambahan regimen obat.

---

## A. EDEMA (Kelebihan Cairan Ekstraseluler)

Edema biasanya diakibatkan oleh penyakit pada **jantung, ginjal, atau hati**.

---

### 1. Edema Akibat Penyakit Jantung

#### A. Penurunan Fungsi Jantung (Congestive Heart Disease)

**Patofisiologi:**

- Penurunan fungsi jantung → **penurunan perfusi** semua organ (termasuk ginjal) dan ekstremitas

**Manifestasi klinis:**

- **Akumulasi cairan edema** di ekstremitas, terutama:
  - Sekitar **pergelangan kaki**
  - Di **tangan**

#### B. Left-Sided Heart Failure (Gagal Jantung Kiri)

**Komplikasi serius:**

- Dapat menyebabkan perkembangan **edema paru akut**
- Merupakan **keadaan darurat medis**

#### C. Right-Sided Heart Failure (Gagal Jantung Kanan)

**Patofisiologi:**

- Pergeseran volume cairan ekstraseluler dari **sirkulasi arteri** ke **sirkulasi vena**

**Hasil:**

- Menyebabkan **pembentukan edema umum**

---

### 2. Edema Akibat Disfungsi Ginjal

**Patofisiologi:**

- Penurunan pembentukan urin
- Ketidakseimbangan homeostasis air dan elektrolit (terutama **ion natrium**)

**Mekanisme:**

- **Retensi garam dan air** → ekspansi volume cairan ekstraseluler → pembentukan edema

**Prinsip penting:**

**"Ketika asupan garam melebihi ekskresi garam, edema dapat terbentuk"**

---

**3. Edema Akibat Penurunan Protein Darah**

**Kondisi yang terkait:**

- **Sindrom nefrotik** (penyakit ginjal)
- **Penyakit hati**

**A. Sirosis Hati**

**Patofisiologi:**

1. Sirosis hati → peningkatan **limfe di ruang Disse**
2. Akhirnya, peningkatan volume limfe → perpindahan cairan ke **rongga peritoneal**
3. Hasil: **Asites** berkembang

**Asites:** Akumulasi cairan dalam rongga peritoneal

---

## B. HIPERTENSI

**Definisi dan Kriteria**

**Definisi:** Hipertensi terjadi ketika tekanan darah **dipertahankan pada tingkat > 140/90 mm Hg**

**Risiko:** Pada tingkat tekanan darah ini, pasien berisiko meningkat untuk mengembangkan **penyakit kardiovaskular**

---

**Etiologi**

Hipertensi berkembang dari **banyak penyebab** dan akan dibahas lebih detail di tempat lain (lihat Bab 24).

---

**Peran Natrium dalam Hipertensi**

**Elemen kunci:** Satu elemen kunci dalam mengontrol tekanan darah adalah **ion natrium**

---

**Mekanisme Kerja Diuretik dalam Hipertensi**

**A. Efek Awal (Jangka Pendek)**

**Mekanisme:**

- Efek antihipertensi awal terkait dengan:
  - Peningkatan **ekskresi garam dan air**

**B. Efek Jangka Panjang**

**Mekanisme:**

- Diuretik memiliki efek jangka panjang yang menghasilkan:
  - **Penurunan resistensi vaskular**
  - Berkontribusi pada **kontrol tekanan darah**

**Mekanisme yang diusulkan:**

- Efek pada **kanal kalium teraktivasi kalsium vaskular** telah diusulkan berkontribusi pada efek antihipertensi kronis diuretik tiazid

**Catatan penting:**

**"Mekanisme pasti dari efek jangka panjang masih harus ditentukan"**

---

## C. KONDISI KLINIS LAINNYA

Diuretik juga berguna dalam mengobati sejumlah kondisi lain:

**1. Peningkatan Tekanan Kranial atau Intraokular**

**Indikasi:**

- **Trauma atau pembedahan** (tekanan kranial)
- **Glaukoma** (tekanan intraokular)

**Jenis diuretik:**

- **Diuretik osmotik**

- **Inhibitor karbonat anhidrase**

---

**2. Diabetes Insipidus**

**Jenis diuretik:**

- **Tiazid**

---

**3. Hiperkalsemia**

**Jenis diuretik:**

- **Diuretik loop**

---

**4. Acute Mountain Sickness**

**Jenis diuretik:**

- **Inhibitor karbonat anhidrase**

---

**5. Hiperaldosteronisme primer**

**Jenis diuretik:**

- **Antagonis aldosteron**

---

**6. Osteoporosis**

**Jenis diuretik:**

- **Tiazid**

---

## Ringkasan Kondisi Penyakit

| Kondisi | Patofisiologi Utama | Jenis Diuretik |
|---|---|---|
| **Edema Jantung** | Penurunan perfusi, akumulasi cairan | Loop, tiazid |
| **Edema Ginjal** | Retensi $Na^+$ dan $H_2O$ | Loop, tiazid |

| Kondisi | Patofisiologi Utama | Jenis Diuretik |
|---|---|---|
| **Edema Hati** | Penurunan protein, asites | Loop, antagonis aldosteron |
| **Hipertensi** | Retensi $Na^+$, resistensi vaskular | Tiazid (lini pertama) |
| **Glaukoma** | Peningkatan tekanan intraokular | Inhibitor CA, osmotik |

---

# 5. GENERAL THERAPEUTIC APPROACHES (Pendekatan Terapi Umum)

---

## A. TERAPI EDEMA

### 1. Administrasi Akut vs Kronis

Obat diuretik dapat diberikan secara **akut** atau **kronis** untuk mengobati kondisi edema.

---

### 2. Terapi Edema Akut (Keadaan Darurat)

**Indikasi:**

- Ketika diperlukan **aksi segera** untuk mengurangi edema
- Contoh: **Edema paru akut**

**Pilihan terapi:**

- **Administrasi intravena diuretik loop** sering menjadi pendekatan pilihan

**Contoh obat:**

- **Furosemid** (paling umum)
- **Bumetanid**
- **Torsemid**

---

### 3. Terapi Edema Non-Darurat

**Rute administrasi:**

- Biasanya diberikan secara **oral**

**Pilihan diuretik:**

- **Tiazid** atau **diuretik loop**

**Karakteristik respons:**

- Besarnya respons diuretik **berbanding lurus** dengan jumlah cairan edema yang ada
- Saat volume edema **menurun** → besarnya respons diuretik dengan setiap dosis **menurun**

---

### 4. Manajemen Hipokalemia

**Definisi masalah:**

**Hipokalemia** = kadar kalium darah rendah

**Mengapa ini penting?**

Hipokalemia yang diinduksi diuretik sangat penting, terutama untuk:

- Pasien dengan **gagal jantung kongestif**
- Yang juga mengonsumsi **glikosida jantung** seperti digitalis

**Mengapa berbahaya?**

**A. Digitalis memiliki indeks terapi sempit**

**B. Hipokalemia dapat mempotensiasi efek jantung yang diinduksi digitalis**

- Hasil: **potensi fatal**

**Strategi pencegahan/pengobatan:**

**OPSI 1: Suplemen Kalium**

- Jika ada kekhawatiran tentang pengembangan hipokalemia
- Dapat ditambahkan ke regimen obat

**OPSI 2: Diuretik Hemat Kalium**

- Dapat ditambahkan ke regimen obat
- Contoh:
    - **Spironolakton**
    - **Amilorid**
    - **Triamteren**

---

## B. TERAPI HIPERTENSI

### 1. Diuretik sebagai Lini Pertama

**Prinsip terapi:**

- Diuretik (terutama **tiazid** dan **loop**) diberikan secara **oral**
- Membantu mengontrol tekanan darah dalam pengobatan hipertensi

**Strategi penggunaan:**

- Sering menjadi **obat pertama** yang digunakan untuk mengobati hipertensi
- Dapat ditambahkan ke **terapi obat lain** yang digunakan untuk mengontrol tekanan darah dengan **efek menguntungkan**

---

### 2. Kombinasi Terapi

**Keuntungan pendekatan kombinasi:**

### A. Mekanisme kerja ganda:

- Diuretik mengurangi volume darah
- Obat lain (misalnya, ACE inhibitor) mengurangi resistensi vaskular

### B. Efek sinergis:

- Kombinasi sering lebih efektif daripada monoterapi dosis tinggi

### C. Mengurangi efek samping:

- Dosis lebih rendah dari setiap obat dapat digunakan
- Mengurangi risiko efek samping spesifik obat

---

## C. PENYALAHGUNAAN DIURETIK: "SPORT DOPING"

### Fenomena Penyalahgunaan

Diuretik telah digunakan secara **ilegal** oleh beberapa atlet untuk "sport doping"

---

### Alasan Penyalahgunaan

**1. Penurunan Berat Badan Cepat**

- **Mekanisme:** Kemampuan obat untuk dengan cepat menghasilkan penurunan berat badan (melalui peningkatan ekskresi air)

**2. Masking/Penyamaran Konten Urin**

- **Mekanisme:** Melalui dilusi obat lain atau metabolit yang mungkin ada dalam urin
- **Tujuan:** Menyembunyikan penggunaan zat terlarang lainnya

---

### Diuretik yang Paling Umum Disalahgunakan

### 1. Furosemid 2. Triamteren 3. Hidroklorotiazid

#### Mengapa dipilih?

- Dieliminasi dengan **cepat**
- Oleh karena itu, lebih **sulit dideteksi** dalam sampel urin yang diambil pada titik waktu kemudian setelah penggunaan

---

### Pertimbangan Analitis

#### Degradasi dalam Sampel Urin

- Beberapa diuretik dapat **terdegradasi dalam sampel urin**
- Contoh: Tiazid dapat **terhidrolisis** menjadi turunan **aminobenzendisulfonamida**

---

### Regulasi dan Monitoring

#### Status Larangan:

- Penggunaan diuretik oleh atlet **tanpa kebutuhan terapeutik terdokumentasi** telah **dilarang sejak 1988**

#### Monitoring:

- **Monitoring rutin** untuk obat-obat ini dan **produk degradasinya** adalah hal yang umum

#### Badan Pengatur:

Daftar obat terlarang, termasuk diuretik, dipelihara dan diperbarui oleh:

1. **Komite Olimpiade Internasional**
2. **Badan Anti-Doping Dunia** (World Anti-Doping Agency)

---

## D. PRINSIP UMUM TERAPI DIURETIK

### 1. Individualisasi Terapi

### Pertimbangan:

- **Kondisi penyakit spesifik**
- **Fungsi ginjal pasien**
- **Obat bersamaan**
- **Status elektrolit**

---

## 2. Monitoring

**Parameter yang harus dimonitor:**

**A. Elektrolit serum:**

- Natrium ($Na^+$)
- Kalium ($K^+$)
- Klorida ($Cl^-$)
- Bikarbonat ($HCO_3^-$)

**B. Fungsi ginjal:**

- **BUN** (Blood Urea Nitrogen)
- **Kreatinin serum**
- **GFR** (Glomerular Filtration Rate)

**C. Parameter klinis:**

- **Berat badan**
- **Tanda vital** (tekanan darah, denyut jantung)
- **Status hidrasi**

---

## 3. Durasi Terapi

**Terapi Akut:**

- **Tujuan:** Relief segera gejala (misalnya, edema paru)
- **Durasi:** Jangka pendek, sampai kondisi stabil

**Terapi Kronis:**

- **Tujuan:** Kontrol jangka panjang (misalnya, hipertensi, CHF)
- **Durasi:** Sering seumur hidup
- **Pertimbangan:** Perlu monitoring berkelanjutan untuk efek samping

---

## 4. Strategi Optimalisasi Terapi

**A. Kombinasi Diuretik:**

- Kadang menggunakan diuretik dari **kelas berbeda**
- **Contoh:** Tiazid + diuretik hemat kalium

**B. Sequential Nephron Blockade:**

- Memblokir reabsorpsi $Na^+$ pada **beberapa situs** di nefron
- **Contoh:** Loop diuretic + tiazid untuk edema refrakter

**C. Timing Dosis:**

- **Pagi hari:** Untuk menghindari nokturia
- **Dosis terbagi:** Untuk efek lebih stabil

---

## Ringkasan Pendekatan Terapi

| Kondisi | Strategi | Pertimbangan Khusus |
|---|---|---|
| **Edema Akut** | IV loop diuretic | Monitoring ketat, risiko hipokalemia |
| **Edema Kronis** | Oral tiazid/loop | Tambahkan $K^+$-sparing jika perlu |
| **Hipertensi** | Oral tiazid (lini pertama) | Dapat dikombinasi dengan ACE-I, ARB |
| **CHF** | Loop + $K^+$-sparing | Monitoring elektrolit kritis |
| **Edema Refrakter** | Kombinasi loop + tiazid | Sequential nephron blockade |

---

# KESIMPULAN UMUM

## Poin-Poin Kunci:

1. **Pahami fisiologi normal** sebelum mempelajari farmakologi diuretik
2. **Kenali mekanisme regulasi** yang dapat mempengaruhi respons diuretik
3. **Hubungkan patofisiologi penyakit** dengan pilihan diuretik yang tepat
4. **Pertimbangkan pendekatan terapi individual** untuk setiap pasien
5. **Waspadai efek samping** terutama gangguan elektrolit
6. **Pahami interaksi obat** dan kontraindikasi

---

---

# 1. Osmotic Diuretics

## 1a. Mekanisme Aksi

Osmotic diuretik adalah **senyawa bermolekul kecil, larut air, dan tidak direabsorpsi** di tubulus ginjal. Obat ini:

- Difiltrasi bebas di glomerulus
- Tetap berada dalam lumen tubulus
- **Meningkatkan tekanan osmotik intraluminal**, sehingga:
  - Menghambat reabsorpsi air
  - Meningkatkan ekskresi air dan elektrolit ($Na^+$, $Cl^-$, $K^+$)

Lokasi aksi utama:

- **Tubulus proksimal**
- **Descending limb of Loop of Henle**
- Secara tidak langsung memengaruhi duktus kolektivus melalui peningkatan aliran urin

➡️ Tidak bekerja melalui reseptor atau enzim spesifik, tetapi **murni efek fisik-kimia (osmosis)**.

---

## 1b. Aplikasi Terapeutik

- Profilaksis **acute renal failure**
- Menurunkan **tekanan intrakranial** (edema serebri)
- Menurunkan **tekanan intraokular** (glaukoma akut)
- Mempertahankan aliran urin pasca trauma atau pembedahan

⚠️ **Tidak digunakan** untuk terapi edema kronik karena dapat meningkatkan volume cairan ekstrasel.

---

## 1c. Adverse Effects

- Ekspansi volume cairan ekstrasel → risiko **edema paru**
- Gangguan elektrolit (hipo-/hipernatremia)
- Kontraindikasi pada:
    - Anuria
    - Perdarahan intrakranial aktif
    - Gagal jantung berat

---

### 1d. Spesifik Drugs

**1. Mannitol**

- Poliol (hasil reduksi glukosa)
- Pemberian: **IV**
- Tidak dimetabolisme, diekskresikan utuh via urin
- Indikasi utama: edema otak, glaukoma, ARF

**2. Sorbitol**

- Poliol seperti mannitol
- Efek osmotik lebih lemah
- Kadang digunakan oral

**3. Isosorbide**

- Turunan sorbitol siklik
- Oral
- Digunakan terutama pada glaukoma

**4. Urea**

- Osmotik kuat
- Kini jarang digunakan karena toksisitas dan tolerabilitas rendah

---

# 2. Carbonic Anhydrase Inhibitors (CAIs)

### 2a. Mekanisme Aksi

CAIs menghambat enzim **carbonic anhydrase (CA)** di:

- Tubulus proksimal ginjal
- Jaringan mata (epitel siliar)

Normalnya:

$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$

Inhibisi CA menyebabkan:

- ↓ $H^+$ → ↓ reabsorpsi $Na^+$
- ↑ ekskresi $NaHCO_3$ + air
- Urin menjadi **alkalis**
- Darah menjadi **asidosis metabolik**

➡️ Efek diuretik relatif **lemah**, karena kompensasi di segmen distal.

---

## 2b. Aplikasi Terapeutik

- **Glaukoma**
- **Acute mountain sickness**
- Alkalinisasi urin
- Adjuvan pada epilepsi absans
- Koreksi alkalosis metabolik

---

## 2c. Adverse Effects

- Asidosis metabolik
- Hipokalemia
- Batu ginjal ($Ca^{2+}$ fosfat)
- Sedasi, parestesia
- Reaksi sulfonamid (jarang)

---

## 2d. Spesifik Drugs

### 1. Acetazolamide

- Thiadiazole sulfonamide
- Oral
- Efek 8–12 jam
- Standar terapi glaukoma & AMS

### 2. Methazolamide

- Lebih lipofilik
- Penetrasi okular lebih baik

### 3. Ethoxzolamide

- Benzothiazole sulfonamide
- Potensi tinggi

**4. Dichlorphenamide**

- Disulfonamide
- Digunakan juga pada periodic paralysis

**5. Dorzolamide & Brinzolamide**

- Topikal okular
- Onset lokal, minim efek sistemik

---

# 3. Benzothiadiazine (Thiazide Diuretics)

## 3a. Mekanisme Aksi

- Menghambat **$Na^+/Cl^-$ symporter** di **distal convoluted tubule**
- Efek: natriuresis moderat
- ↑ reabsorpsi $Ca^{2+}$ (bermanfaat pada osteoporosis)

---

## 3b. SAR (Structure–Activity Relationship)

Poin penting SAR thiazide:

- Inti **benzothiadiazine-1,1-dioxide** wajib
- Substituen **elektronegatif di C-6** (Cl, $CF_3$) → ↑ potensi
- Gugus **sulfonamide di C-7** esensial
- Reduksi ikatan rangkap (3,4-dihydro) → ↑ potensi
- Substituen lipofilik → ↑ durasi aksi

➡️ Aktivitas **tidak bergantung** pada inhibisi CA.

---

## 3c. Aplikasi Terapeutik

- Hipertensi (first-line)
- Edema jantung, hati, ginjal
- Diabetes insipidus nefrogenik
- Pencegahan batu ginjal $Ca^{2+}$

---

## 3d. Adverse Effects

- Hipokalemia
- Hiponatremia

- Hiperglikemia
- Hiperurisemia
- Dislipidemia
- Reaksi sulfonamid

---

# 4. Thiazide-like Diuretics

## 4a. Mekanisme Aksi

Sama dengan thiazide klasik:

- Inhibisi $Na^+/Cl^-$ symporter DCT
- Struktur **bukan benzothiadiazine**, tetapi efek farmakologis serupa

---

## 4b. Spesifik Drugs

### 1. Chlorthalidone

- Phthalimidine
- Durasi sangat panjang (48–72 jam)
- Ikatan kuat dengan eritrosit

### 2. Metolazone

- Quinazolinone
- Efektif pada GFR <40 mL/min

### 3. Indapamide

- Indoline sulfonamide
- Efek vaskular langsung (antihipertensi)
- Metabolisme ekstensif

### 4. Quinethazone

- Quinazolinone
- Durasi panjang

---

## 4c. Aplikasi Terapeutik

- Hipertensi
- Edema refrakter
- Alternatif thiazide klasik

# 5. Loop Diuretics

## 5a. Mekanisme Aksi

- Inhibisi **$Na^+/K^+/2Cl^-$ cotransporter** di **thick ascending limb**
- Menghilangkan gradien osmotik medula
- **High-ceiling diuretics** (paling kuat)

---

## 5b. Spesifik Drugs

### 1. Furosemide

- Sulfonamide
- Onset cepat
- Standar terapi edema akut

### 2. Bumetanide

- Lebih poten dari furosemide

### 3. Torsemide

- Bioavailabilitas tinggi
- Durasi lebih lama

### 4. Ethacrynic Acid

- **Non-sulfonamide**
- Pilihan pada alergi sulfa
- Risiko ototoksik lebih tinggi

---

## 5c. SAR

- Gugus asam kuat → sekresi aktif di PCT
- Substituen lipofilik → ↑ potensi
- Ethacrynic acid: **α,β-unsaturated ketone** → reaktivitas tinggi

---

## 5d. Aplikasi Terapeutik

- Edema paru akut
- Gagal jantung

- Hiperkalsemia
- Edema refrakter

---

### 5e. Adverse Effects

- Hipokalemia berat
- Ototoksisitas
- Dehidrasi
- Hipokalsemia
- Hiperurisemia

---

# 6. Mineralocorticoid Receptor Antagonists

*(Aldosterone Antagonists)*

### 6a. Mekanisme Aksi

Golongan ini bekerja dengan **menghambat kerja hormon aldosteron** pada **mineralocorticoid receptor (MR)** di:

- **Late distal tubule**
- **Collecting duct**

**Mekanisme fisiologis normal aldosteron:**

Aldosteron:

- Meningkatkan ekspresi **ENaC (epithelial sodium channel)**
- Meningkatkan aktivitas **$Na^+/K^+$-ATPase**
- Akibatnya:
  - ↑ reabsorpsi $Na^+$ dan air
  - ↑ ekskresi $K^+$ dan $H^+$

**Setelah antagonis MR diberikan:**

- Aldosteron **tidak dapat berikatan dengan MR**
- ↓ sintesis protein ENaC dan $Na^+/K^+$-ATPase
- ↓ reabsorpsi $Na^+$
- ↓ ekskresi $K^+$
  ➡️ Terjadi **diuresis ringan + retensi kalium**

⚠️ Efek diuretik **lemah**, tetapi **sangat penting secara klinis** karena:

- Efek **hemat kalium**
- Efek **kardioprotektif** (remodeling jantung)

---

## 6b. Spesifik Drugs

### 1. Spironolactone

- Struktur: **steroid lactone**
- Antagonis kompetitif MR
- Juga berikatan dengan:
    - Androgen receptor (AR)
    - Progesterone receptor (PR)

📌 **Konsekuensi kimia–biologis**:

- Efek antiandrogenik → ginekomastia, impotensi
- Metabolisme ekstensif → metabolit aktif (canrenone)

📌 **Indikasi klinis**:

- Hiperaldosteronisme primer
- Gagal jantung kronik
- Hipertensi resisten
- Asites akibat sirosis hati

---

### 2. Canrenone

- Metabolit aktif spironolactone
- Afinitas tinggi terhadap MR
- Aktivitas hormonal nonselektif masih ada

📌 Digunakan di beberapa negara sebagai alternatif spironolactone

---

### 3. Eplerenone

- Turunan steroid yang **lebih selektif terhadap MR**
- Afinitas minimal terhadap AR dan PR

📌 **Keunggulan kimia–farmakologis**:

- Efek antiandrogenik jauh lebih rendah
- Profil efek samping endokrin lebih baik

📌 **Indikasi utama**:

- Gagal jantung pasca-infark miokard

- Hipertensi dengan risiko kardiovaskular tinggi

---

### Ringkasan Karakteristik MR Antagonists

| Obat | Selektivitas MR | Efek Endokrin | Keterangan |
|---|---|---|---|
| Spironolactone | Rendah | Tinggi | Murah, kuat |
| Canrenone | Sedang | Sedang | Metabolit aktif |
| Eplerenone | Tinggi | Minimal | Lebih aman hormonal |

---

# 7. Potassium-Sparing Diuretics

*(ENaC Inhibitors)*

## 7a. Mekanisme Aksi

Berbeda dengan antagonis aldosteron, golongan ini:

- **Tidak bekerja pada reseptor hormon**
- **Menghambat langsung ENaC** di membran luminal sel tubulus

📍 Lokasi aksi:

- **Late distal tubule**
- **Collecting duct**

**Mekanisme normal ENaC:**

- $Na^+$ masuk sel melalui ENaC
- Gradien listrik mendorong sekresi $K^+$ ke lumen

**Setelah ENaC dihambat:**

- ↓ masuknya $Na^+$
- ↓ potensial listrik negatif lumen
- ↓ sekresi $K^+$ dan $H^+$

➡️ Terjadi:

- Diuresis ringan
- **Retensi kalium**
- Urin cenderung kurang asam

---

### Karakteristik Kimia Umum

- Bukan steroid
- Umumnya **basa lemah**
- Diekskresikan relatif cepat
- Efek diuretik **lemah**, tetapi sangat penting sebagai kombinasi

---

## Contoh Obat (pengantar, detail bisa dilanjutkan di sesi berikutnya):

- **Amiloride**
- **Triamterene**

📌 Digunakan hampir selalu **kombinasi dengan thiazide atau loop diuretik** untuk:

- Mencegah hipokalemia
- Menjaga keseimbangan elektrolit

---

## Perbandingan Konseptual Golongan 6 vs 7

| Aspek | MR Antagonists | ENaC Inhibitors |
|---|---|---|
| Target | Reseptor aldosteron | Kanal $Na^+$ |
| Ketergantungan hormon | Ya | Tidak |
| Efek diuretik | Lemah | Lemah |
| Efek $K^+$ | Retensi | Retensi |
| Efek hormonal | Ada (kecuali eplerenone) | Tidak |

---

Lemke, L. and Williams, D. (2013) Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins

# KIMIA MEDISINAL
# ANALGETIK OPIOID

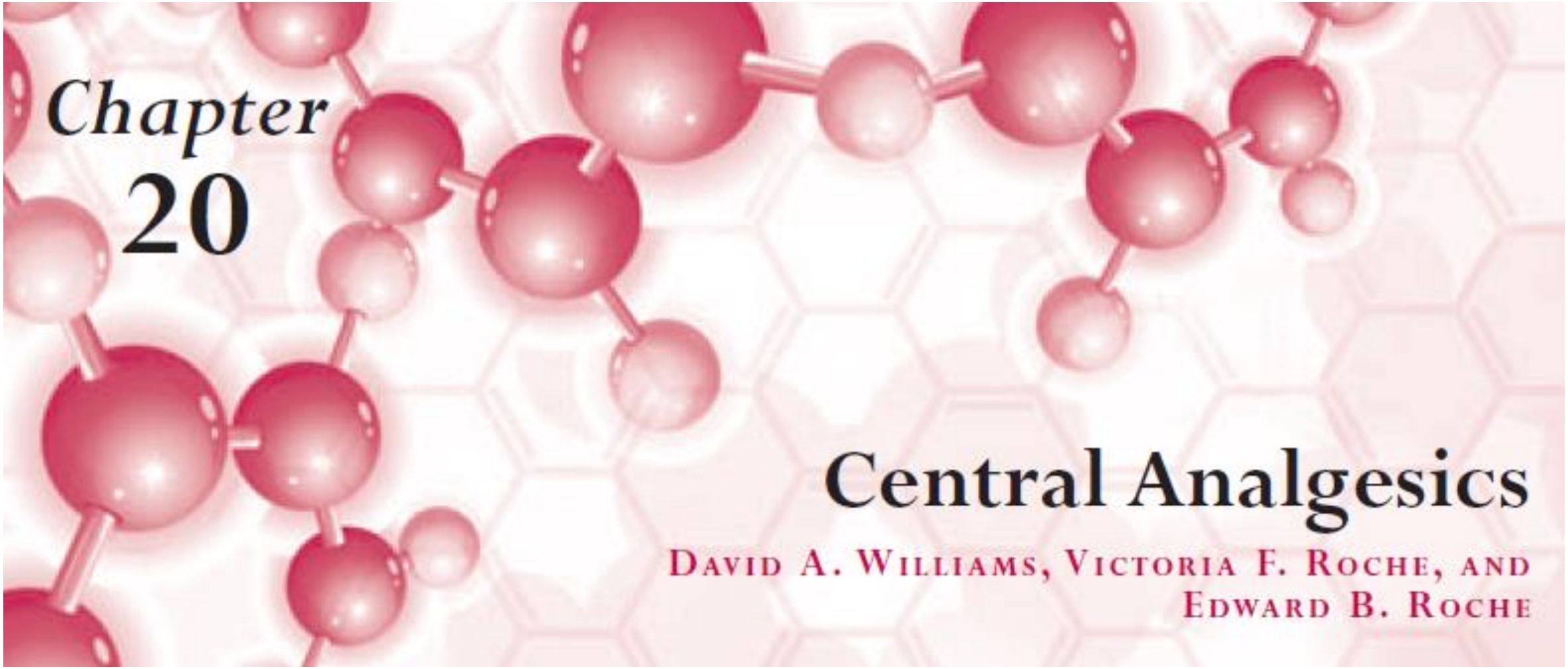
Disajikan oleh: apt. Nova Ermawati, M. Farm

Jika membutuhkan penjelasan materi ini, silahkan akses video dari link berikut:

ANALGETIK OPIOID 1: https://youtu.be/DM--PcG9bUw

ANALGETIK OPIOID 2: https://youtu.be/_cPH7uhKc1A

ANALGETIK OPIOID 3: https://youtu.be/f7COpej36HU



Chapter
20

# Central Analgesics

DAVID A. WILLIAMS, VICTORIA F. ROCHE, AND
EDWARD B. ROCHE

## *Drugs Covered in This Chapter*

### Nociceptive Analgesics

#### Multicyclic full μ agonists

- Codeine
- Hydrocodone
- Hydromorphone
- Levorphanol
- Morphine
- Oxycodone
- Oxymorphone

#### Multicyclic partial μ agonists

- Buprenorphine

#### Multicyclic κ agonists/μ antagonists

- Butorphanol
- Nalbuphine
- Pentazocine

#### Multicyclic opioid antagonists

- Methylnaltrexone bromide
- Nalmefene
- Naloxone
- Naltrexone

#### Flexible full μ agonists

- Alfentanil
- Fentanyl
- Meperidine
- Methadone
- Remifentanil
- Sufentanil

#### Dual-action analgesics

- Tapentadol
- Tramadol

#### Antidiarrheals

- Difenoxin
- Diphenoxylate
- Loperamide

### Neuropathic Analgesics

#### First-line agents

- Desipramine
- Duloxetine
- Gabapentin
- Lidocaine
- Nortriptyline
- Pregabalin
- Venlafaxine

#### Second-line agents

- Methadone
- Morphine
- Oxycodone
- Tramadol

#### Third-line agents

- Bupropion
- Carbamazepine
- Oxcarbazepine
- Paroxetine

#### Future medications

- Cannabidiol
- Capsaicin
- Lacosamide
- $\Delta^9$-Tetrahydrocannabinol

#### Medical food

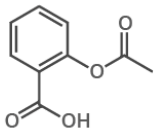
- Metanx

# A BRIEF GUIDE TO SELECTED COMMON PAINKILLERS

THERE ARE TWO MAIN CLASSES OF PAINKILLERS - PARACETAMOL IS AN EXCEPTION. **Key:** (N) NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (P) PARACETAMOL (O) OPIOID ANALGESICS

## (N) ASPIRIN

MORE COMMONLY PRESCRIBED FOR BLOOD CLOT PREVENTION



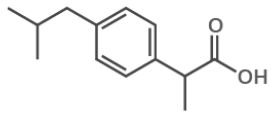
*Salicylate drug*

TRADE NAMES
Aspirin, Acuprin, Ecotrin

Inhibits cyclo-oxygenase enzymes, (COX) preventing formation of prostaglandins and reducing inflammation & pain.

## (N) IBUPROFEN

POTENTIAL FOR SERIOUS SIDE EFFECTS LESS THAN OTHER NSAIDS



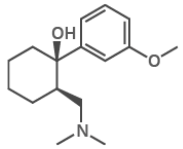
*A phenylpropanoic acid*

TRADE NAMES
Advil, Nurofen, Motrin, Brufen

Exact mode of action unknown. However, it is known to inhibit COX enzymes, and thus the formation of prostaglandins.

## (O) TRAMADOL

METABOLISED IN THE BODY TO A MORE POTENT OPIOID



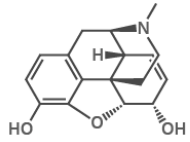
*Synthetic opioid*

TRADE NAMES
Ryzolt, Tramal, Ultram

Binds to opioid receptors in the central nervous system, & inhibits noradrenaline & serotonin reuptake, inhibiting pain transmission.

## (O) MORPHINE

THE FIRST INDIVIDUAL PLANT ALKALOID EVER ISOLATED



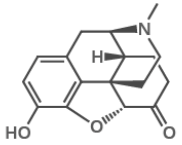
*Naturally-occurring opioid*

TRADE NAMES
MS Contin, Oramorph, Sevredol

Precise mechanism unknown; binds to opioid receptors in the central nervous system responsible for transmitting pain.

## (O) HYDROMORPHONE

MOSTLY USED INTRAVENOUSLY IN A HOSPITAL SETTING



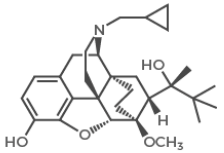
*Semi-synthetic opioid*

TRADE NAMES
Palladone, Dilaudid

Precise mechanism unknown; binds to opioid receptors in the central nervous system responsible for transmitting pain.

## (O) BUPRENORPHINE

ALSO COMMONLY USED TO TREAT OPIOID DEPENDENCE



*Semi-synthetic opioid*

TRADE NAMES
Suboxone, Subutex, Zubsolv

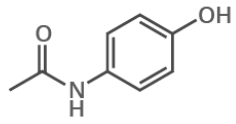
Precise mechanism unknown; binds to opioid receptors in the central nervous system. Also has potent local anaesthetic properties.

**POTENCY (VS. MORPHINE)**

| 0.003 | 0.008 | 0.03 | 0.1 | 1 | 1.5 | 5 | 4-7 | 40 | 80-100 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

## (P) PARACETAMOL

A.K.A ACETAMINOPHEN, OR TYLENOL IN THE USA



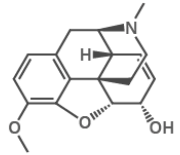
*Antipyretic analgesic*

TRADE NAMES
Acetaminophen, Tylenol, Panadol

Mode of action not well understood; it's thought it may act in a similar manner to aspirin, but also have effects in the brain.

## (O) CODEINE

THE MOST WIDELY USED OPIATE IN THE WORLD



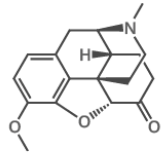
*Naturally occurring opioid*

TRADE NAMES
Co-codamol (with paracetamol)

Precise mode of action unknown; binds to opioid receptors in the central nervous system responsible for transmitting pain.

## (O) HYDROCODONE

AROUND 99% OF WORLDWIDE SUPPLY CONSUMED IN THE USA



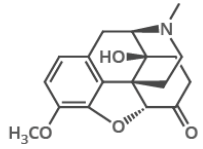
*Semi-synthetic opioid*

TRADE NAMES
Vicodin (with paracetamol)

Precise mode of action unknown; binds to opioid receptors in the central nervous system responsible for transmitting pain.

## (O) OXYCODONE

ONE OF THE MOST ABUSED PRESCRIPTION OPIOIDS



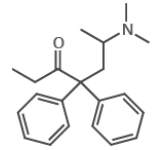
*Semi-synthetic opioid*

TRADE NAMES
Roxicodone, OxyContin, Oxecta

Precise mode of action unknown; binds to opioid receptors in the central nervous system responsible for transmitting pain.

## (O) METHADONE

COMMONLY USED TO PREVENT HEROIN WITHDRAWAL SYMPTOMS



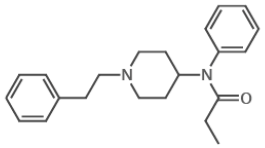
*Synthetic opioid*

TRADE NAMES
Methadose, Dolophine, Symoron

Precise mode of action unknown; binds to opioid receptors in the central nervous system responsible for transmitting pain.

## (O) FENTANYL

OFTEN USED FOR PAIN RELIEF DURING SURGICAL PROCEDURES



*Synthetic opioid*

TRADE NAMES
Actiq, Durogesic, Abstral

Precise mode of action unknown; binds to opioid receptors in the central nervous system responsible for transmitting pain.

**Note:** Potency values are for oral administration. Numeric measures of potency are variable; the figures given are merely general approximations, and can be affected by a number of factors.

© COMPOUND INTEREST 2014 - WWW.COMPOUNDCHEM.COM | Twitter: @compoundchem | Facebook: www.facebook.com/compoundchem
Shared under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives licence.

# History of Opium (Sejarah Opium)

(2013. Patrick, Graham. An Introduction to Medicinal Chemistry. 5th Edition)

**Latar Belakang**

Opium merupakan **obat herbal tertua** yang dikenal manusia, diekstraksi dari **eksudat lengket** tanaman opium poppy (*Papaver somniferum*).

**Penggunaan Historis**

- **Kegunaan tradisional**: Sangat efektif sebagai sedatif dan pengobatan diare
- **Abad 18-19**: Preparat opium yang disebut **laudanum** menjadi sangat populer di Eropa
    - Digunakan oleh Angkatan Laut Kerajaan Inggris sebagai analgesik dan sedatif
    - Menjadi salah satu contoh pertama obat yang digunakan untuk "tujuan rekreasional"
    - Banyak penulis dan penyair terkenal abad ke-19 mengonsumsinya secara teratur, beberapa menjadi kecanduan

**Opium Den (Tempat Penggunaan Opium)**

- Opium juga dihisap di opium den yang tersebar luas di seluruh dunia
- Terutama populer di komunitas Cina

**Regulasi**

- Kesadaran akan **masalah jangka panjang** dari penggunaan opium menyebabkan pembatasan hukum di abad ke-20
- Penggunaan dibatasi hanya untuk **tujuan medis dan ilmiah**

# The Active Principle: Morphine

**Isolation of Morphine (Isolasi Morfin)**

**Komposisi Opium**

- Opium mengandung **campuran kompleks lebih dari 20 alkaloid**
- Alkaloid utama yang bertanggung jawab atas aktivitas analgesik dan sedatif adalah **morfin**

**Sejarah Isolasi**

1. **1803**: Morfin murni pertama kali diisolasi
2. **1833**: Ahli kimia di perusahaan Edinburgh Macfarlane and Co. berhasil mengisolasi dan memurnikannya dalam **skala komersial**

**Kendala Awal**

- Morfin **diserap dengan buruk secara oral**, sehingga jarang digunakan dalam pengobatan
- **1853**: Penemuan **jarum suntik hipodermik** mengubah segalanya
  - Penyuntikan langsung ke dalam suplai darah menunjukkan morfin adalah analgesik dan sedatif yang **sangat poten**
  - Jauh lebih efektif daripada opium

**Konsekuensi Negatif**

Penggunaan injeksi morfin meningkatkan risiko:

- **Kecanduan (addiction)**
- **Toleransi (tolerance)**
- **Depresi pernapasan (respiratory depression)** - efek samping paling berbahaya

# Flash back: Alkaloids

- **Alkaloid** adalah kelompok senyawa kimia alami yang mengandung **Nitrogen**, bersifat **basa** (alkali), dan memiliki efek farmakologis (obat atau racun) yang kuat terhadap manusia dan hewan
- Minum kopi agar tidak mengantuk; menggunakan obat pereda nyeri yang kuat → itu adalah contoh dari alkaloid

**1. Definisi dan Karakteristik Utama**

Istilah "Alkaloid" berasal dari kata "Alkali" (basa) dan "oid" (menyerupai). Berikut ciri-ciri utamanya:

- ❑ **Mengandung Nitrogen:** Atom nitrogen ini biasanya merupakan bagian dari struktur cincin (heterosiklik).
- ❑ **Sifat Basa:** Karena adanya atom nitrogen, alkaloid umumnya bersifat basa. Sifat ini memungkinkan mereka membentuk garam yang larut dalam air jika bereaksi dengan asam (prinsip ini sering digunakan dalam ekstraksi obat).
- ❑ **Rasa Pahit:** Hampir semua alkaloid memiliki rasa yang sangat pahit.
- ❑ **Metabolit Sekunder:** Mereka tidak esensial untuk pertumbuhan dasar tanaman, tetapi penting untuk pertahanan diri.

# STRUKTUR ALKALOID

**Core Structural Features:**

- Nitrogen Atom: A defining feature, often in a ring structure, making them basic.
- Heterocyclic Rings: Common structures include pyridine, piperidine, pyrrolidine, quinoline, indole, and isoquinoline.
- Complex Ring Systems: Many form fused or bridged rings, like the bicyclic tropane system (atropine, cocaine) or isoquinoline systems (morphine).
- Diverse Side Chains: Attached groups can vary greatly, affecting properties (e.g., methyl groups, hydroxyls, aromatic rings).

**Major Structural Classes:**

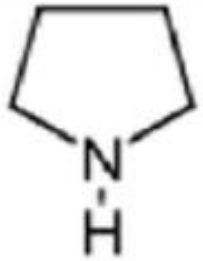
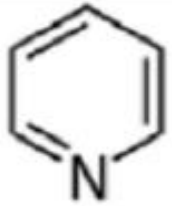
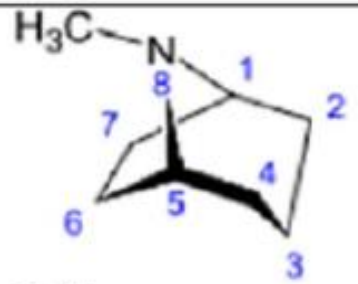
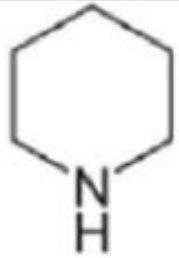
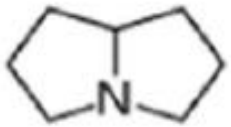
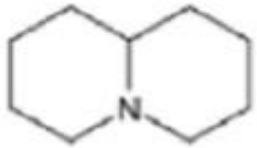
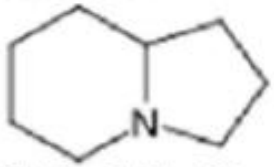
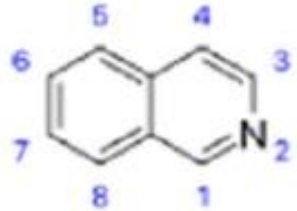
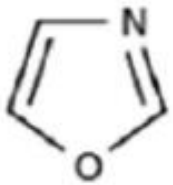
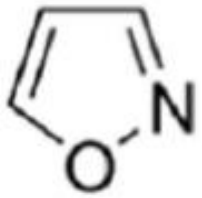
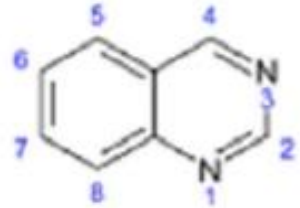
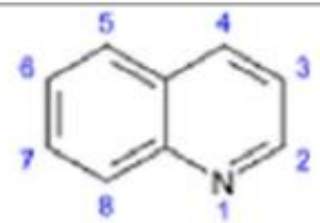
- Pyrrolidine/Pyrrolizidine: Based on 5-membered nitrogen rings (e.g., Hygrine, Retronecine).
- Piperidine: Involve a 6-membered nitrogen ring (e.g., Coniine, Sedamine).
- Tropane: Bicyclic structures like cocaine and atropine.
- Isoquinoline: Fused benzene and pyridine rings (e.g., Papaverine, Morphine).
- Indole: Fused benzene and pyrrole rings (e.g., Serotonin, Strychnine).
- Pyridine: Contain the simple pyridine ring (e.g., Nicotine).

**Classification by Biosynthesis/Structure:**

- True Alkaloids: Contain a basic nitrogen in a heterocyclic ring (e.g., morphine, nicotine).
- Protoalkaloids: Simpler structures, often derivatives of amines (e.g., Ephedrine, Tyramine).
- Peptide Alkaloids: Complex cyclic peptides (e.g., Nummularine).
- Pseudoalkaloids: Alkaloid-like compounds not derived from amino acids (e.g., Steroidal alkaloids like Solanidine)

# ALKALOID POPULER

| Nama Alkaloid | Sumber Tanaman | Efek / Kegunaan |
|---|---|---|
| **Kafein** | Biji Kopi, Daun Teh | Stimulan ringan (meningkatkan kewaspadaan). |
| **Nikotin** | Tembakau | Stimulan adiktif, insektisida alami. |
| **Morfin** | Bunga Poppy (Opium) | Analgesik (pereda nyeri) yang sangat kuat. |
| **Kinin (Quinine)** | Kulit Pohon Kina | Obat antimalaria. |
| **Atropin** | Atropa belladonna | Melebarkan pupil mata, obat kram perut. |
| **Vinkristin** | Tapak Dara (Vinca rosea) | Obat kemoterapi (antikanker). |
| **Kokain** | Daun Koka | Anestesi lokal (bius), namun sering disalahgunakan sebagai narkotika. |

| Alkaloids | | | |
|---|---|---|---|
|  <br>**A) Pyrrolidine**<br>Cuscohygrine from coca |  <br>**B) Pyridine**<br>Trigonelline from *Trigonella foenum-graecum* |  <br>C) **Tropane**<br>Atropine from the nightshade family and Cocaine |  <br>**D) Piperidine**<br>Coniine from poison hemlock |
|  <br>**E) Pyrrolizidine**<br>Retronecine from plants in the genera *Senecio* and *Crotalaria* |  <br>**F) Quinolizidine**<br>Lupinine from *Lupinus* species |  <br>**G) Indolizidine**<br>Swainsonine isolated from locoweed it is a potential chemotherapy drug |  <br>**H Isoquinoline**<br>Morphines |
|  <br>**I) Oxazole**<br>Annuloline Lolium multiflorum |  <br>**J) Isoxazaole** |  <br>K) **Quinazoline**<br>Vasicine from *Justicia adhatoda*, |  <br>**L) Quinoline**<br>Quinine |

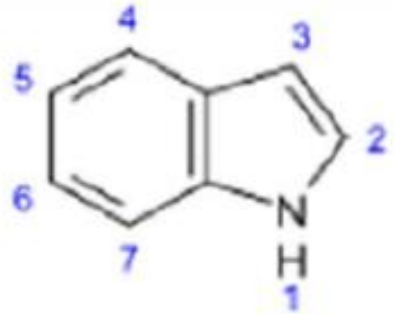
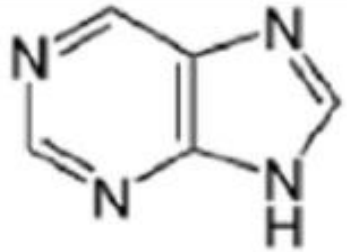
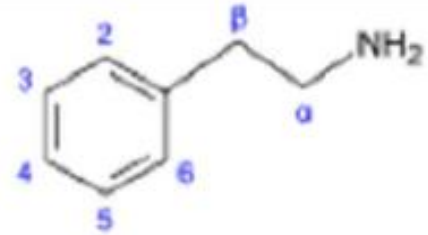
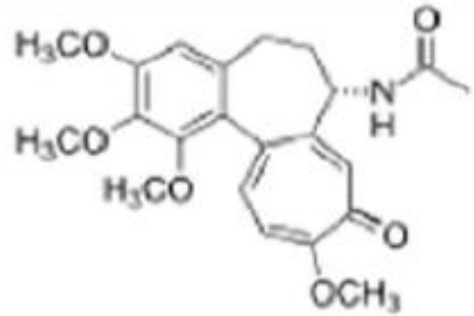
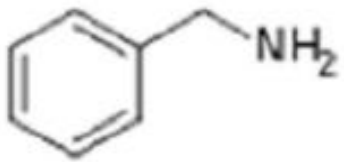
| | | | |
|---|---|---|---|
|  <br>**M) Indole**<br>**Eserine** from the Calabar bean |  <br>**N) Purine** |  <br>**O) β-Phenylethylamine**<br>Mescaline in the peyote cactus (*Lophophora williamsii* |  <br>P) **Colchicine**<br>Colchicine |
|  <br>Q) **Benzylamine**<br>Capsaicin from chilli peppers | **R) Abornin** | **S) Pancratistatin** | **T) Narciclasine** |

**Figure 1.** Alkaloid compounds from plant (A-Q) different families of alkaloid compounds found in plants. (R) Arborinin from *Uapaca togoensis* is cyotoxic against multiple cancer cell lines (Amer et al., 2019).

https://www.researchgate.net/publication/338913991_Traditional_Iranian_and_Arabic_Herbal_Medicines_as_natural_anti-_cancer_drugs

**Structure and Properties (Struktur dan Sifat) - MORFIN**

**1. Kompleksitas Struktur**

Morfin adalah **molekul yang sangat kompleks** menurut standar abad ke-19, dan mengidentifikasi strukturnya menjadi tantangan besar.

**2. Proses Penentuan Struktur**

**Tahap 1: Identifikasi Gugus Fungsi (1881)**

- ❑ Gugus fungsi pada morfin telah diidentifikasi
- ❑ Metode yang digunakan: **degradasi** molekul kompleks menjadi molekul sederhana yang sudah dikenal
- ❑ Contoh: Degradasi morfin dengan basa kuat menghasilkan **metilamin**, membuktikan adanya fragmen N-$CH_3$

**Tahap 2: Proposal Struktur (1925)**

- ❑ **Sir Robert Robinson** mengusulkan struktur yang benar
- ❑ Prosesnya seperti "menyusun struktur katedral yang dibom dari puing-puingnya"

**Tahap 3: Konfirmasi Struktur**

- ❑ **1952**: Sintesis penuh tercapai
- ❑ **1968**: Struktur akhirnya dibuktikan dengan **kristalografi sinar-X** (164 tahun setelah isolasi awal!)

**Karakteristik Struktural Morfin**

**Sistem Cincin**

- Morfin mengandung **5 cincin** (diberi label A–E)
- Bentuk molekul yang jelas: **bentuk T**

**Sifat Stereokimia:**

- Atom nitrogen pada amina dapat mengalami **inversi**
- Gugus N-metil dapat **berinterkonversi** secara perlahan antara posisi aksial dan ekuatorial

**Gugus Fungsi yang Ada:**

1. **Gugus amino tersier** - membuat molekul bersifat basa
2. **Fenol** (gugus hidroksil aromatik)
3. **Alkohol** (gugus hidroksil alifatik)
4. **Cincin aromatik**
5. **Jembatan eter**
6. **Ikatan rangkap alkena**

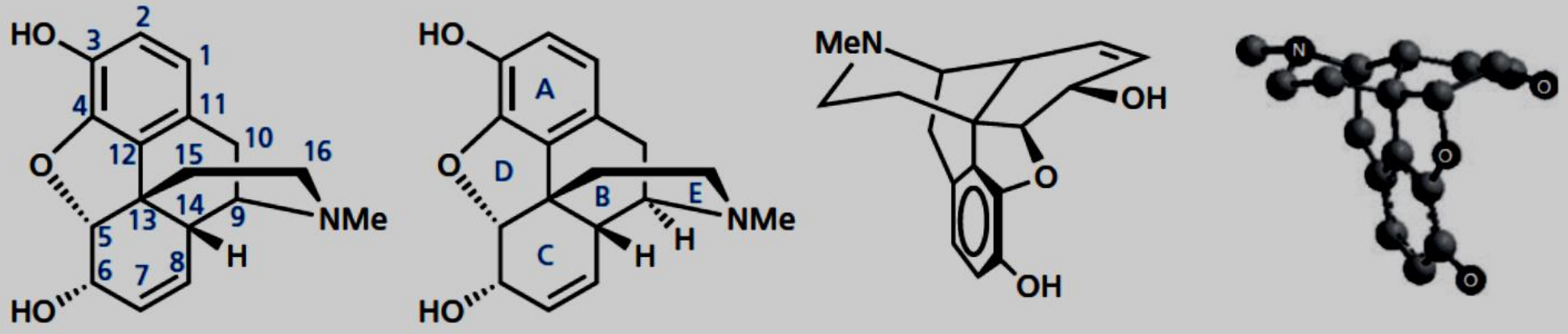



FIGURE 24.1 Structure of morphine showing different representations.

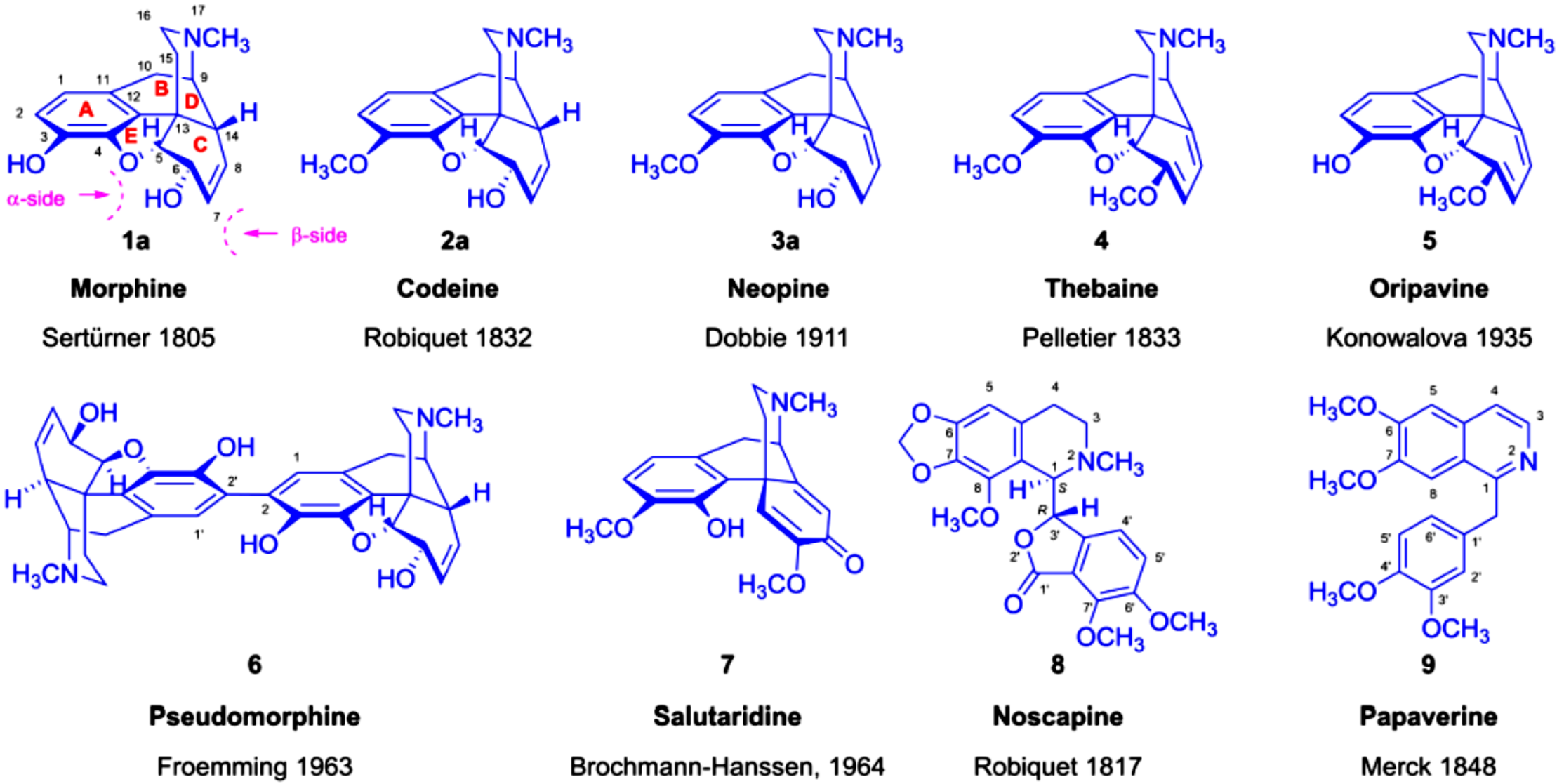



Figure 1. Chemical structures of selected poppy alkaloids, with scientist's name and year of first isolation.

https://doi.org/10.3390/ijms26062736

# Structure–Activity Relationships

**Pendekatan Penelitian**

Setelah penemuan morfin, ahli kimia secara alami mensintesis berbagai **analog** menggunakan reaksi yang tersedia untuk melihat apakah struktur tersebut memiliki aktivitas analgesik.

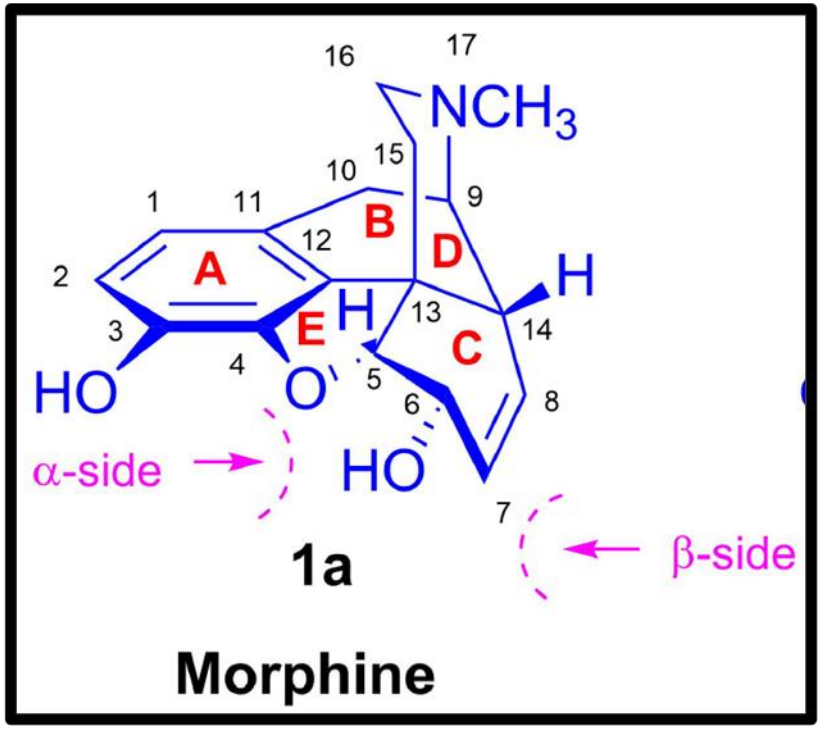
**Temuan Kunci**

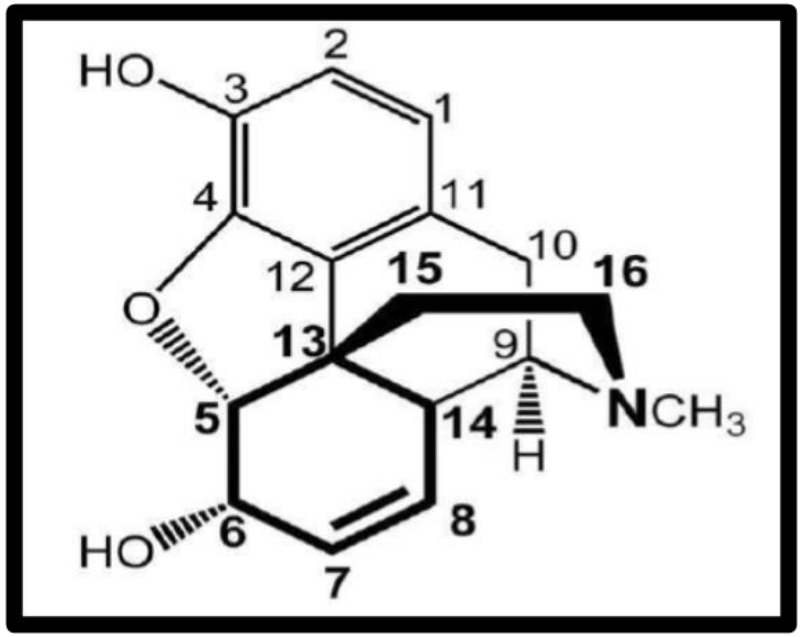
**Gugus yang TIDAK Esensial**

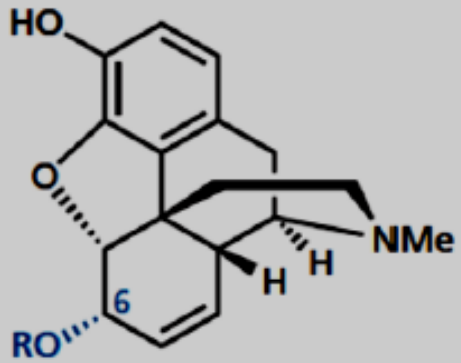
**Modifikasi pada posisi 6 dan ikatan rangkap:** Senyawa berikut **mempertahankan aktivitas analgesik**:

- **Heterocodeine** (6-metoksi)
- **6-ethylmorphine** (6-etoksi)
- **6-acetylmorphine** (6-asetoksi)
- **6-oxomorphine** (6-keto)
- **Hydromorphone** (reduksi ikatan rangkap + 6-keto)
- **Dihydromorphine** (reduksi ikatan rangkap)

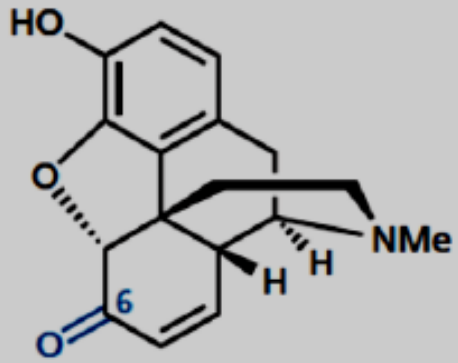
**Kesimpulan**: Gugus hidroksil di posisi 6 dan ikatan rangkap **TIDAK krusial** untuk aktivitas.



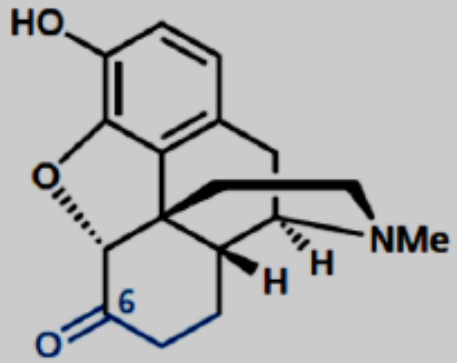





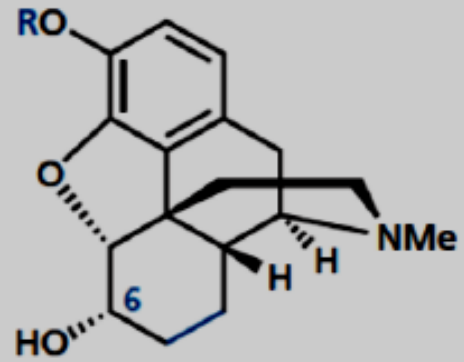

Heterocodeine; R = Me
6-Ethylmorphine; R = Et
6-Acetylmorphine; R = Ac



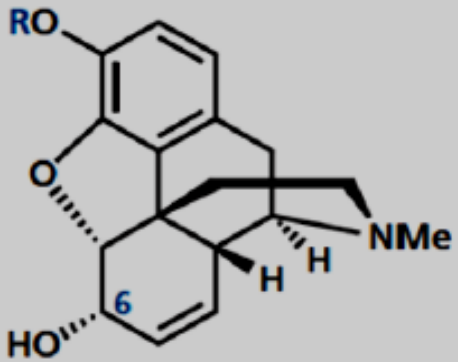

6-Oxomorphine




Hydromorphone




Dihydromorphine; R = H
Dihydrocodeine; R = Me




Codeine; R = Me
3-Ethylmorphine; R = Et
3-Acetylmorphine; R = Ac

**FIGURE 24.2** Analogues of morphine.

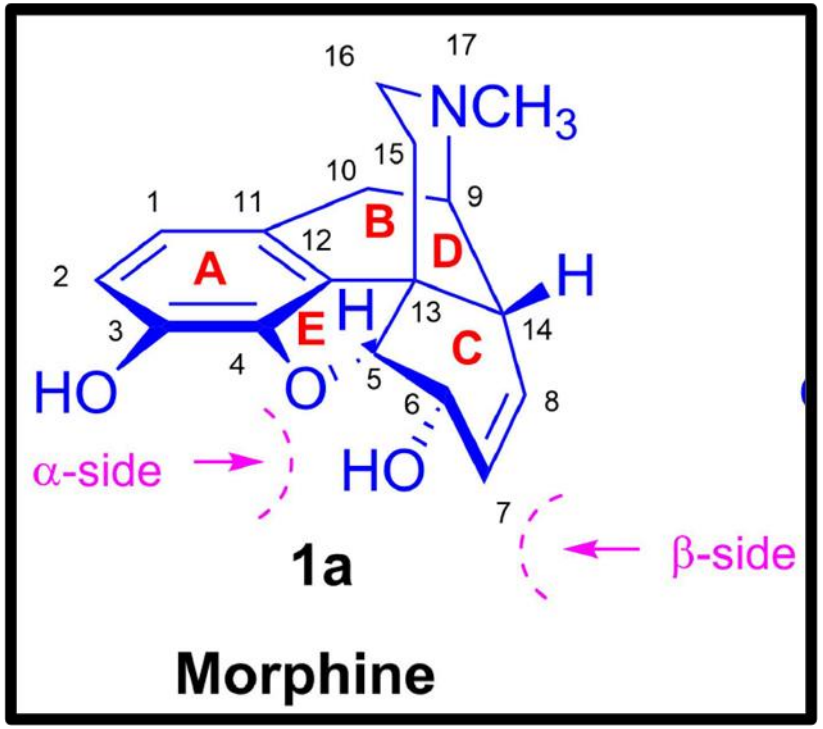
# Structure–Activity Relationships

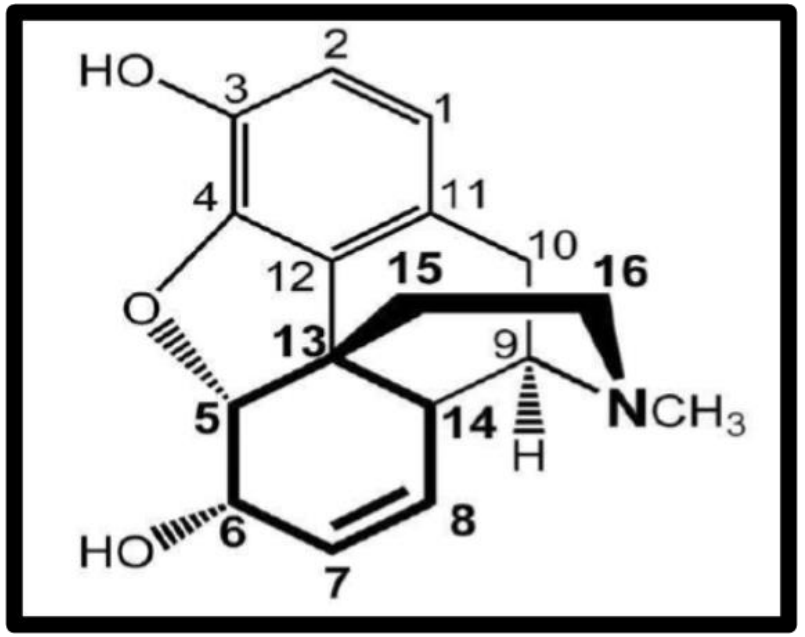
**Gugus yang ESENSIAL**

**Pentingnya Gugus Fenol (posisi 3):** Aktivitas analgesik **menurun signifikan** pada:

- **Codeine** (3-metoksi morfin)
- **Dihydrocodeine** (3-metoksi dihidromorfin)
- **3-ethylmorphine** (3-etoksi morfin)

**Kesimpulan**: **Gugus fenol bebas sangat penting** untuk aktivitas analgesik yang baik.



# Structure–Activity Relationships

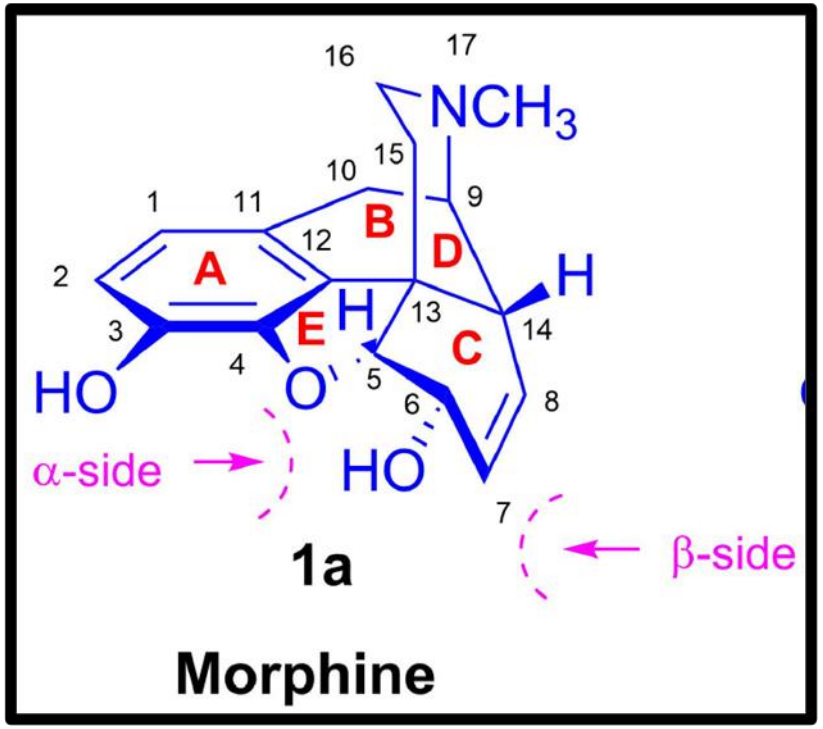
**Farmakofor Opioid**

**Tiga gugus fungsi penting untuk aktivitas analgesik:**

1. **Gugus fenol OH** - donor ikatan hidrogen
2. **Cincin aromatik** - interaksi van der Waals
3. **Amina tersier** - terprotonasi dan terionisasi saat berinteraksi dengan situs ikatan target

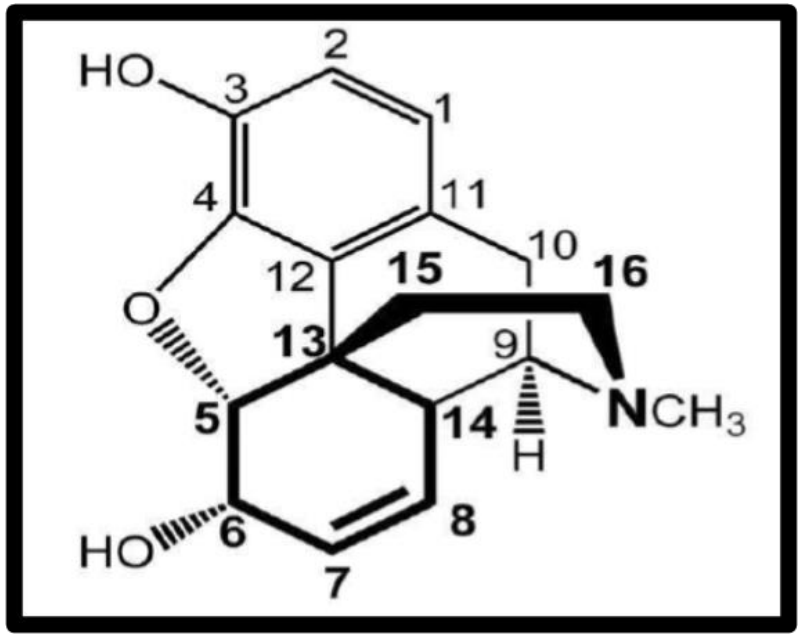
**Gaya ikatan intermolekular yang terlibat:**

- Ikatan hidrogen (H-bonding)
- Ikatan ionik
- Interaksi van der Waals




1a

Morphine



# Structure–Activity Relationships

**Pentingnya Stereokimia**

**Kiralitas dan Aktivitas**

**Morfin adalah molekul kiral** dengan beberapa pusat asimetris dan ada secara alami sebagai **stereoisomer tunggal**.

**Eksperimen Sintesis:**

Morfin sintetik pertama dibuat sebagai **campuran rasemik**:

Enantiomer alami

Enantiomer bayangan cermin

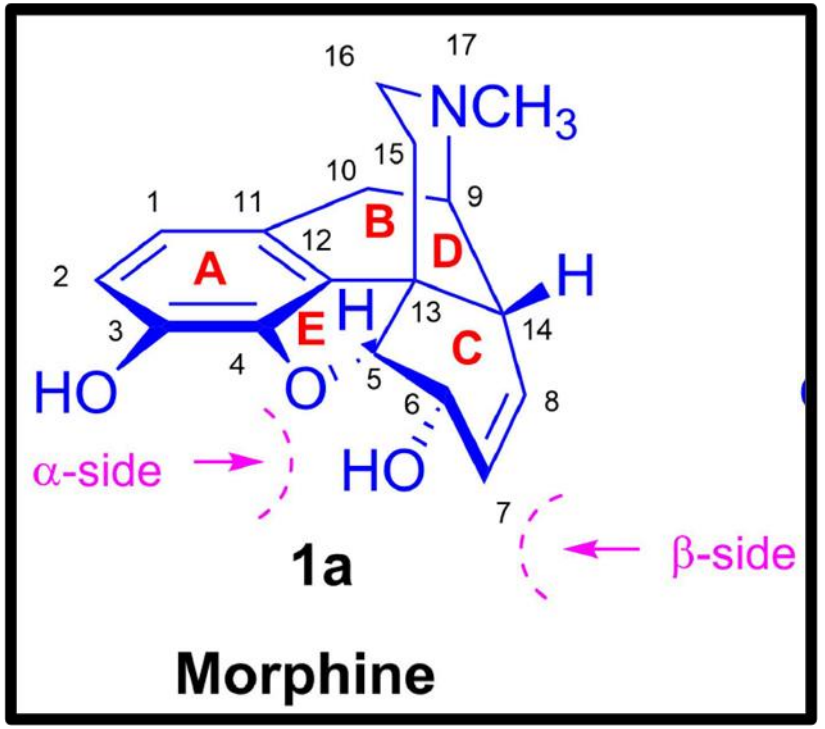
**Hasil:**

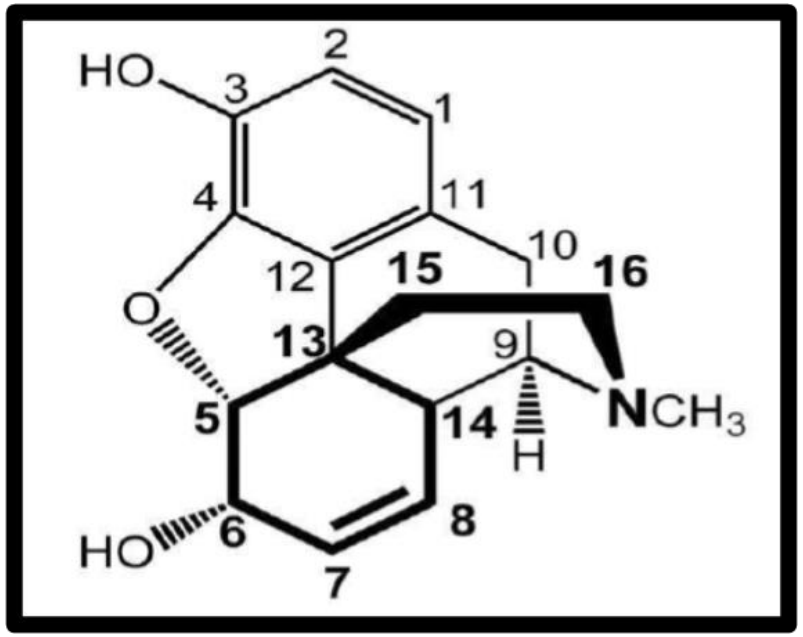
- Aktivitas morfin sintetik adalah **setengah** dari morfin alami
- Pemisahan enantiomer menunjukkan: **enantiomer tidak alami TIDAK memiliki aktivitas analgesik**

**Penjelasan:**

Makromolekul target (reseptor) bersifat asimetris

Dapat membedakan antara enantiomer obat kiral



# PRINSIP KUNCI-SAR

## 1 Gugus fenolik –OH di C-3

- **Wajib** untuk agonis kuat
- Metilasi / glukuronidasi → ↓ drastis aktivitas

## 2 Gugus –OH / substitusi di C-6

- Modifikasi dapat:
  - ↑ potensi (keton, ester)
  - Mengubah metabolisme dan durasi aksi

## 3 Substituen pada atom N (C-17)

| Substituen N | Aktivitas |
|---|---|
| N–$CH_3$ | Agonis |
| N–allyl / N–cyclopropyl | Antagonis |
| Substituen bulky | Partial agonist |

## 4 Substituen C-14

- Penambahan –OH atau alkil → ↑ afinitas μ-opioid

## 5 Lipofilisitas

- ↑ lipofilisitas → ↑ penetrasi BBB
- Contoh klasik: **heroin vs morfin**

| Senyawa | Modifikasi Struktur Utama | Dampak pada Aktivitas Reseptor Opioid | Potensi Analgesik (vs Morfin) | Keterangan SAR Penting |
|---|---|---|---|---|
| **Morfin** | Struktur induk:<br>–OH fenolik (C-3),<br>–OH alkohol (C-6), N–$CH_3$ | Agonis kuat μ-opioid | 1 (standar) | Kombinasi optimal gugus fenol + amina tersier |
| **Kodein** | –OH fenolik C-3 → –$OCH_3$ | Afinitas μ menurun | ~0,1 | Fenol C-3 **esensial** untuk aktivitas maksimal |
| **Heroin (diacetilmorfin)** | –OH C-3 & C-6 → di-asetat | Prodrug, penetrasi BBB ↑ | 2–3× | Esterifikasi ↑ lipofilisitas |
| **6-Monoacetilmorfin (6-MAM)** | –OH C-6 → asetat | Agonis μ kuat | ~1,5 | Metabolit aktif utama heroin |
| **Morfin-6-glukuronida (M6G)** | –OH C-6 → glukuronida | Agonis μ kuat | ≥ morfin | Metabolit aktif, durasi panjang |
| **Morfin-3-glukuronida (M3G)** | –OH C-3 → glukuronida | Tidak aktif analgesik | 0 | Konfirmasi peran kritis fenol C-3 |
| **Hidromorfon** | C-6 → keton; C7–C8 jenuh | Agonis μ sangat kuat | 5–7× | Oksidasi C-6 ↑ potensi |
| **Oksimorfon** | Hidromorfon + –OH C-14 | Agonis μ sangat kuat | 10× | Substituen C-14 ↑ afinitas |
| **Nalokson** | N–$CH_3$ → N-allyl; –OH C-14 | Antagonis μ | 0 | Substitusi N menentukan agonis/antagonis |
| **Naltrekson** | N-allyl + keton C-6 | Antagonis μ (kuat) | 0 | Digunakan terapi adiksi |
| **Buprenorfin** | Substituen bulky di N; modifikasi cincin | Partial agonist μ | Tinggi (partial) | Efek plafon, risiko depresi napas lebih rendah |

# The Molecular Target for Morphine: Opioid Receptors (1)

**1. Reseptor μ (mu) / MOR**

- Morfin berikatan **paling kuat** dengan reseptor ini
- **Efek**: Sedasi dan analgesik **terkuat**
- **Efek samping**: Yang **paling kuat dan berbahaya**:
  - Depresi pernapasan
  - Euforia
  - Kecanduan

# The Molecular Target for Morphine: Opioid Receptors (2)

**2. Reseptor κ (kappa) / KOR**

- Morfin berikatan lebih lemah
- **Keuntungan keamanan**:
  - TIDAK mempengaruhi pernapasan
  - Bebas dari efek euforik
  - Risiko ketergantungan fisik **rendah**
- **Masalah**: Efek samping psikologis
  - Sedasi
  - Kecemasan
  - Depresi
  - Psikosis
- **Status**: Banyak penelitian untuk mengembangkan opioid selektif-κ, tetapi gagal memenuhi harapan awal

# The Molecular Target for Morphine: Opioid Receptors (3)

**3. Reseptor δ (delta) / DOR**

- Morfin juga berikatan lebih lemah
- **Keuntungan**:
  - TIDAK menyebabkan sedasi
  - TIDAK menyebabkan euforia
  - TIDAK menyebabkan ketergantungan fisik
- Level analgesia tidak setinggi reseptor μ

# The Molecular Target for Morphine: Opioid Receptors (4)

**Reseptor Keempat: ORL1 / NOR**

**Penemuan:**

- Diidentifikasi tahun **1990-an**
- Awalnya disebut **opioid receptor-like receptor (ORL1)**
- Sekarang dikenal sebagai **NOR receptor**
- Diklasifikasikan sebagai **orphan receptor** (reseptor yatim) karena ligan endogennya tidak diketahui

**Ligan Endogen:**

- Sekarang telah diidentifikasi: struktur polipeptida bernama **nociceptin**

**Efek Aktivasi:** Dapat **meningkatkan ATAU menurunkan** sensitivitas terhadap nyeri, tergantung:

- Lokasi reseptor
- Metode pemberian agonis

# Implikasi Klinis

**Masalah Utama:**

- Morfin dan sebagian besar analognya berikatan **paling kuat dengan reseptor μ**
- Reseptor dengan ikatan terkuat menghasilkan **efek samping paling serius**
- Ini menjelaskan mengapa **sangat sulit** menemukan analgesik yang aman dan kuat

**Target Penelitian:** Mengembangkan opioid yang:

- Selektif untuk reseptor κ atau δ
- Menghindari aktivasi reseptor μ yang berbahaya

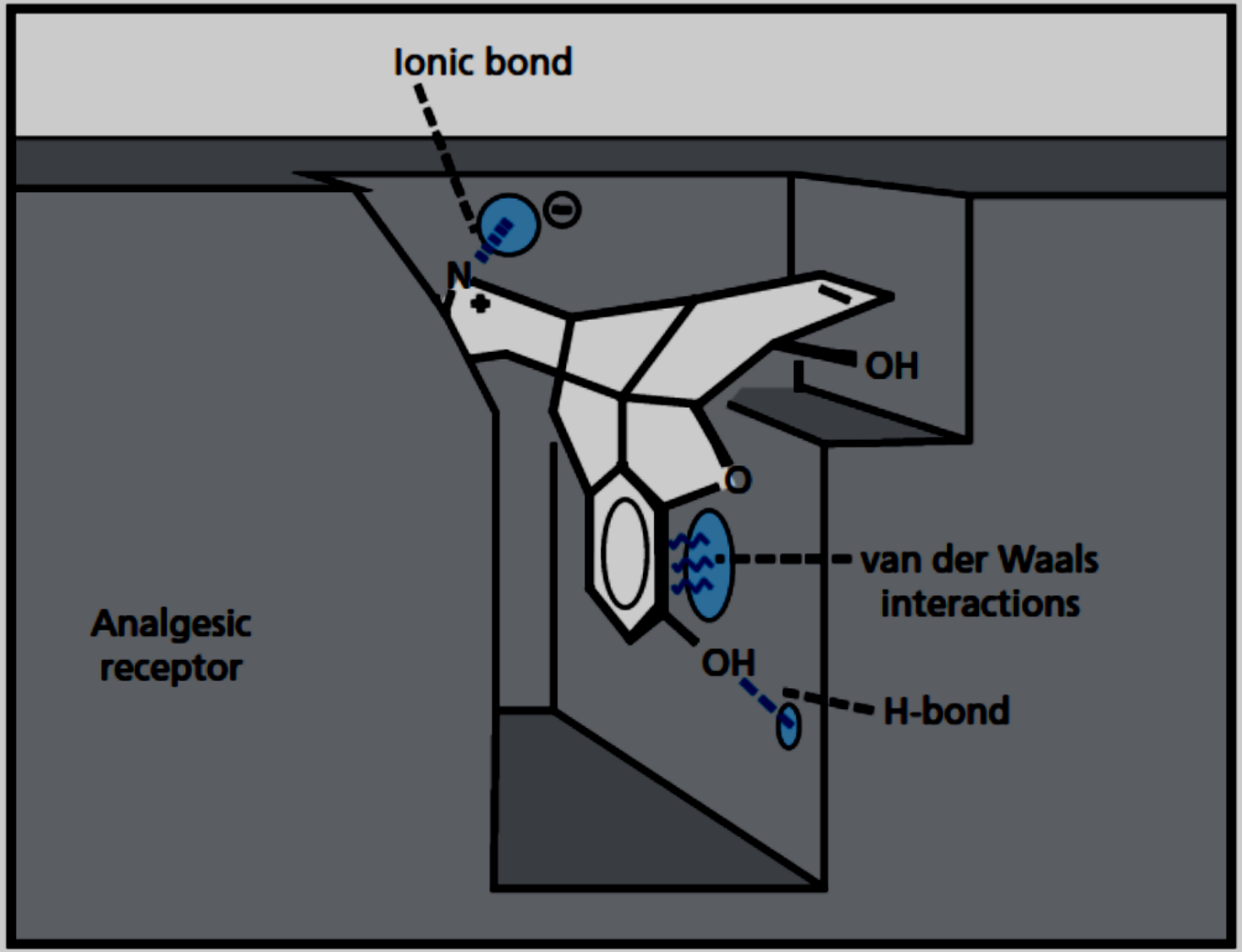



**FIGURE 24.7** Binding interactions of morphine with the hypothetical binding site of an opioid receptor.

# Pharmacodynamics

**Definisi:** Cara obat **berikatan dengan targetnya** dan menghasilkan efek farmakologis.

**Interaksi Ikatan Morfin dengan Reseptor Opioid**

**1. Gugus Amina (Nitrogen)**

- **Status**: Terprotonasi dan bermuatan positif
- **Jenis ikatan**: **Ikatan ionik**
- **Pasangan ikatan**: Daerah bermuatan negatif di situs ikatan reseptor

**2. Gugus Fenol**

- **Peran**: Donor ikatan hidrogen
- **Jenis ikatan**: **Ikatan hidrogen (H-bond)**
- **Pasangan ikatan**: Akseptor ikatan hidrogen di situs ikatan reseptor

**3. Cincin Aromatik**

- **Orientasi**: Struktur kaku morfin memastikan cincin aromatik memiliki orientasi yang **terdefinisi** terhadap sisa molekul
- **Jenis ikatan**: **Interaksi van der Waals**
- **Pasangan ikatan**: Lokasi hidrofobik yang sesuai di situs ikatan
- **Ringkasan Interaksi:** Tiga jenis gaya intermolekular bekerja bersama untuk mengikat morfin dengan kuat dan spesifik ke reseptor opioid.

# Pharmacokinetics (Farmakokinetik)

**Definisi:** Kemampuan obat untuk **mencapai targetnya** dan **bertahan** dalam tubuh.

**Masalah Utama: Sawar Darah-Otak (Blood-Brain Barrier)**

**Karakteristik Morfin:**

- Relatif **polar**
- **Diserap dengan buruk** dari usus
- Biasanya diberikan melalui **injeksi intravena**

**Tantangan Utama:** Hanya **persentase kecil** dari dosis yang diberikan mencapai reseptor analgesik di SSP karena **sawar darah-otak**.

# Sawar Darah-Otak: Barrier untuk Obat Polar

**Fungsi:**

- Bertindak sebagai **penghalang** untuk obat polar
- Secara efektif **mencegah** obat terionisasi memasuki SSP

**Bukti Eksperimental:**

- **Eksperimen 1: Garam Kuarterner N-metil Morfin**
- **Struktur**: Morfin dengan gugus N-metil kuarterner (selalu bermuatan positif)
- **Pemberian IV**: TIDAK AKTIF (diblokir oleh sawar darah-otak)
- **Injeksi langsung ke otak**: Aktivitas analgesik mirip morfin
- **Kesimpulan**: Senyawa bermuatan penuh tidak dapat memasuki otak

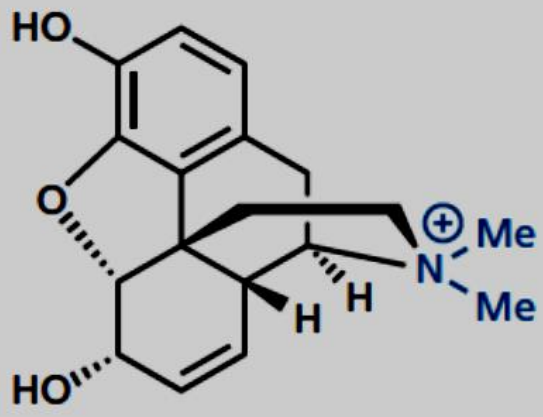
**Penjelasan Aktivitas Morfin:**

Morfin dapat memasuki otak karena:

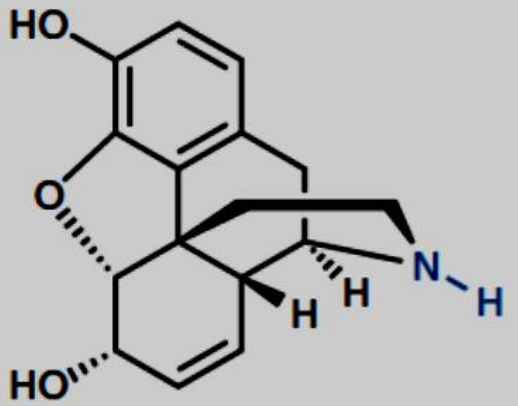
- Gugus amina adalah **basa lemah**
- Dapat ada sebagai **basa bebas** (tak bermuatan) DAN **bentuk terionisasi**
- Proses:
  - ✓ **Melintasi sawar darah-otak** sebagai basa bebas (tak bermuatan)
  - ✓ **Terionisasi** setelah di otak
  - ✓ Berinteraksi dengan reseptor opioid

**Nilai pKa Optimal:**

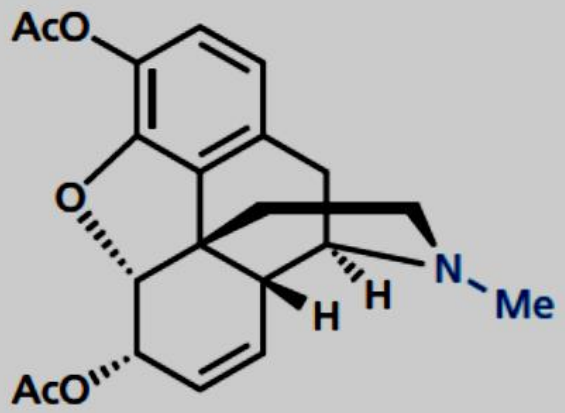
- Analgesik yang berguna harus memiliki pKa **7.8–8.9**
- Pada pH fisiologis, ada **peluang sekitar sama** amina terionisasi atau tidak terionisasi




*N*-Methyl quaternary salt of morphine




Normorphine




Diamorphine

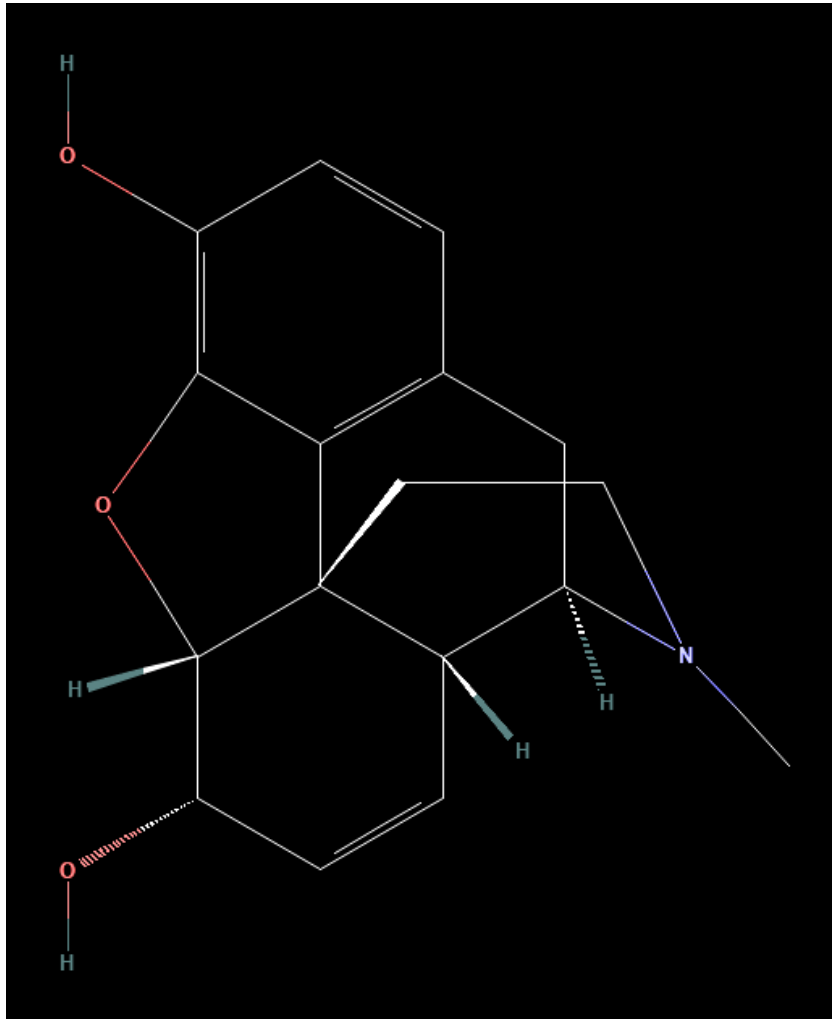
**FIGURE 24.8** Analogues of morphine with differing abilities to cross the blood–brain barrier.

**Pengaruh Polaritas terhadap Aktivitas**

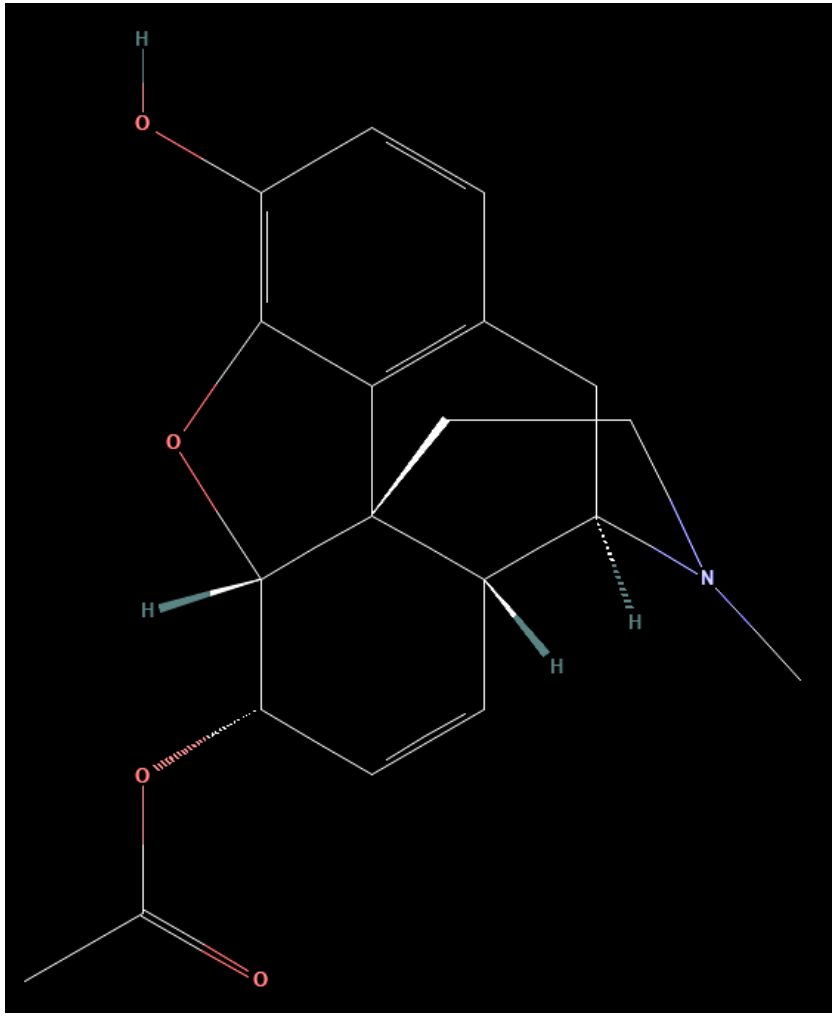
**Eksperimen 2: Normorphine**

- **Struktur**: Morfin tanpa gugus N-metil ($NH_2$ sekunder)
- **Aktivitas**: Hanya **25% aktivitas morfin**
- **Penjelasan**:
  - Gugus NH sekunder lebih **polar** dari gugus tersier
  - Normorfin **kurang efisien** melintasi sawar darah-otak

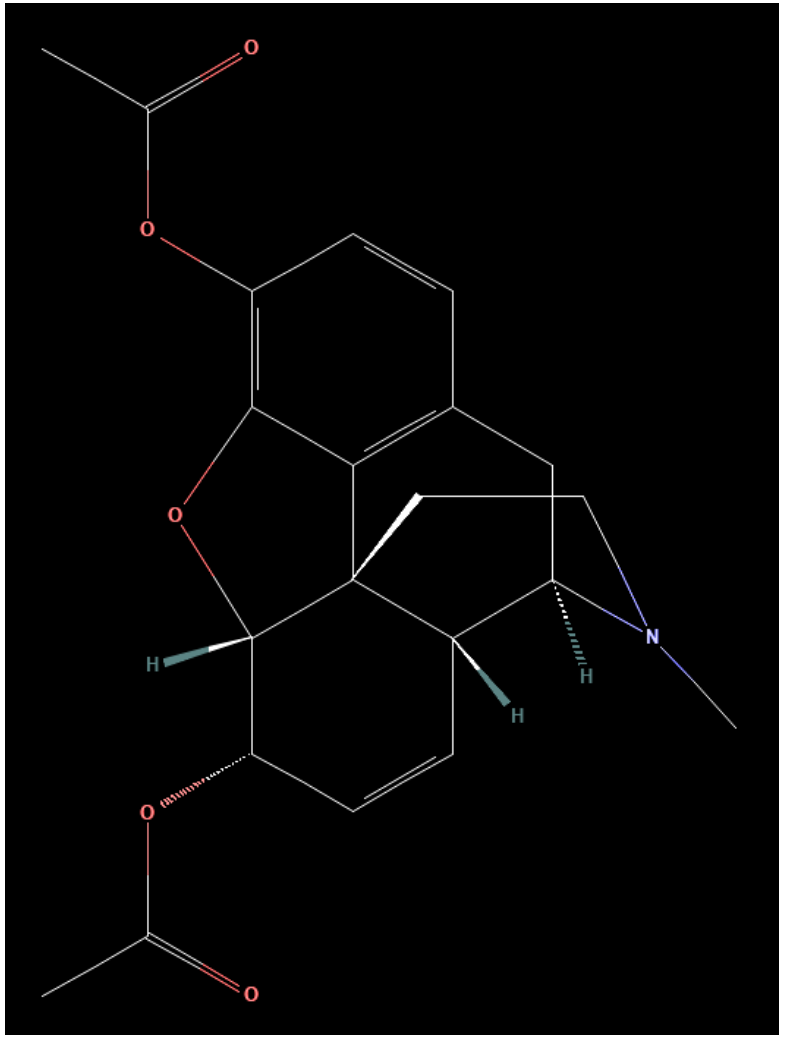
Level lebih rendah di otak → aktivitas menurun




morfine




6 asetil morfine




diamorfine

# Metabolisme dan Ekskresi

**Waktu Paruh:**

- Masa hidup morfin dalam darah **cukup singkat**
- **90% dari setiap dosis** dimetabolisme dan diekskresikan dalam **24 jam**

**Jalur Metabolisme Utama:**

- **Reaksi konjugasi fase II**
- Gugus alkohol dan fenol bereaksi
- Konjugat polar yang dihasilkan **cepat diekskresikan**

# Peran Metabolisme dalam Aktivitas Opioid

**Contoh: Codeine**

**Ikatan Reseptor:**

- Afinitas ikatan untuk reseptor opioid: hanya **0.1% dari morfin**
- Tidak ada aktivitas analgesik saat disuntikkan langsung ke otak

**Aktivitas In Vivo:**

- Aktivitas analgesik: **20% dari morfin** (jauh lebih baik dari yang diharapkan!)

**Penjelasan: Codeine sebagai Prodrug**

- **Struktur**: 3-metil eter morfin (gugus fenol dimetilasi)
- **Proses**:
  Dimetabolisme oleh **O-demetilasi di hati**
  Menghasilkan **morfin**
- **Kesimpulan**: Codeine adalah **prodrug untuk morfin**

**Penggunaan Klinis Codeine:**

- Digunakan untuk:
  Nyeri sedang
  Batuk
  Diare

# Analog Morfin

**Latar Belakang**

- Mengingat masalah yang terkait dengan morfin, ada **kebutuhan mendesak** untuk agen analgesik baru yang:
- Mempertahankan aktivitas analgesik morfin
- Memiliki **lebih sedikit efek samping**
- Dapat diberikan secara **oral**

# Drug Extension (Ekstensi Obat)

**Definisi:** Strategi menambahkan gugus fungsi ekstra ke senyawa pemandu untuk mencari daerah ikatan tambahan di situs ikatan.

**Penambahan Gugus Hidroksil di Posisi 14**

**Contoh Senyawa:**

**1. Oxymorphone**

- **Modifikasi**: Hidroksil di posisi 14
- **Aktivitas**: **2.5× lebih poten** dari morfin
- **Interpretasi**: Kemungkinan interaksi ikatan hidrogen ekstra dengan situs ikatan

**2. Oxycodone**

**Modifikasi**:

- Hidroksil di posisi 14
- Gugus fenol dimetilasi (seperti kodein)
- Ikatan rangkap direduksi

**Penggunaan**: Masih digunakan secara klinis

**3. Hydrocodone (Dihydrocodeinone)**

**Modifikasi**:

- Keton di posisi 6
- Ikatan rangkap direduksi
- Gugus fenol dimetilasi

**Kesimpulan:** Gugus hidroksil di posisi 14 menunjukkan adanya **daerah ikatan tambahan** di situs ikatan reseptor yang dapat membentuk ikatan hidrogen

# Variasi Substituen pada Nitrogen: Pengaruh Ukuran

**Struktur**: Gugus feniletil (-$CH_2$-$CH_2$-Ph) pada nitrogen

**Aktivitas**: **14× lebih poten** dari morfin

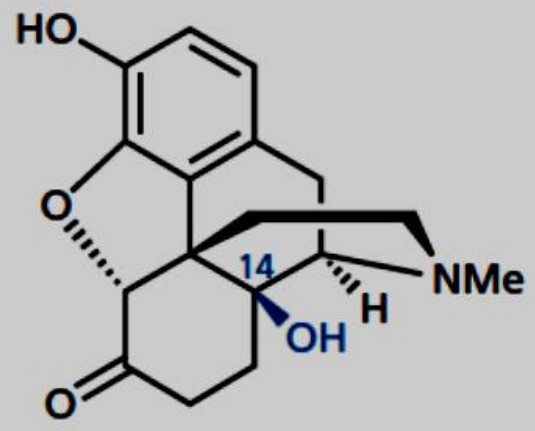
**Interpretasi Kuat**:

- Ada **daerah ikatan hidrofobik** di reseptor
- Cincin aromatik baru berinteraksi dengan daerah ini
- Interaksi yang menguntungkan meningkatkan ikatan

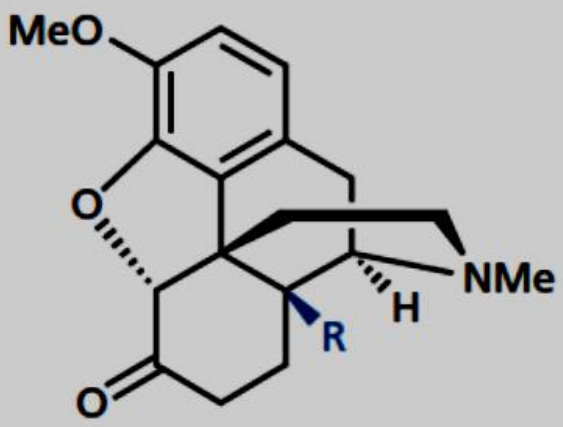
**Tren Aktivitas dengan Ukuran Gugus Alkil:**

| Gugus R | Efek |
|---|---|
| **Metil → Butil** | Aktivitas menurun hingga nol |
| **Pentil, Heksil** | Aktivitas pulih sedikit |
| **Phenethyl** | Aktivitas meningkat 14× lipat vs morfin! |

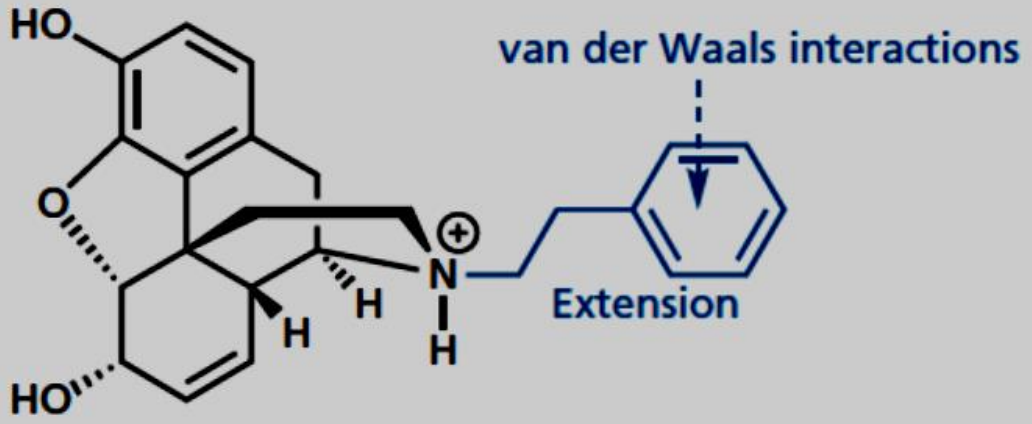
Contoh: N-Phenethylmorphine




Oxymorphone
(2.5 × activity of morphine)




Hydrocodone
(dihydrocodeinone); R=H
Oxycodone; R=OH




*N*-Phenethylmorphine
(14 × activity of morphine)

**FIGURE 24.9** Extended analogues of morphine.

| $R^2$ = | Me, Et, Pr | Bu | Pentyl, Hexyl | $CH_2CH_2Ph$ |
|---|---|---|---|---|
| | Agonism decreases<br>Antagonism increases | Zero activity | Agonists | 14 × activity of morphine |

**FIGURE 24.10** Change in activity with respect to alkyl group size.

# Antagonis Opioid: Gugus pada Nitrogen yang Menghasilkan Antagonis

**1. Gugus Allyl (-$CH_2$-CH=$CH_2$)**

**Contoh: Nalorphine**

**Struktur**: Morfin dengan gugus N-allyl

**Aktivitas Analgesik**: Hanya aktivitas lemah

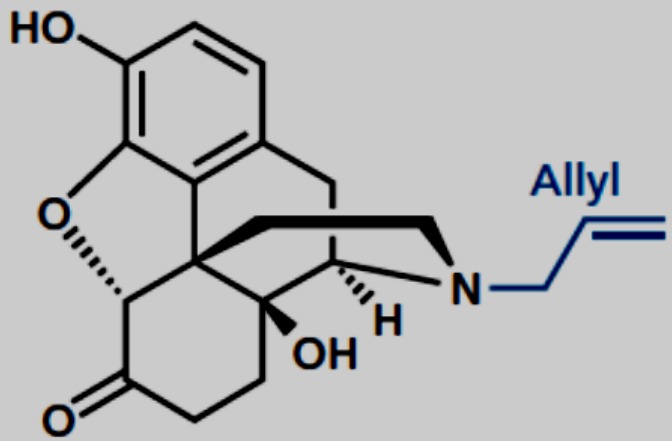
**Aktivitas Utama**: **ANTAGONIS morfin**

- Berikatan dengan reseptor analgesik
- TIDAK mengaktifkan reseptor ("tidak menghidupkannya")
- **Memblokir** morfin dari berikatan

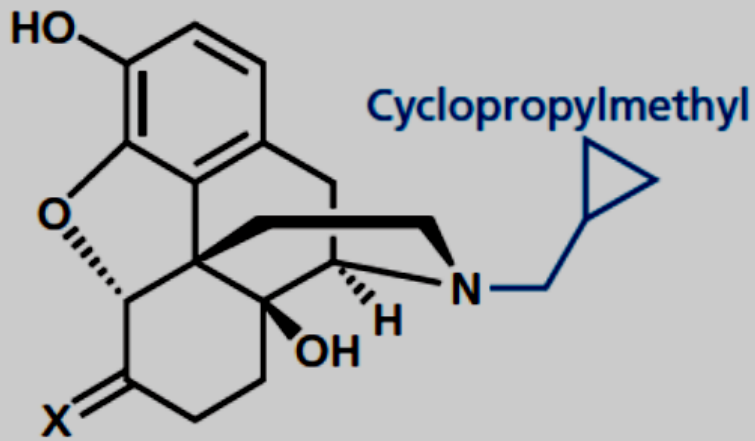
**2. Gugus Cyclopropylmethyl**

**Contoh:**

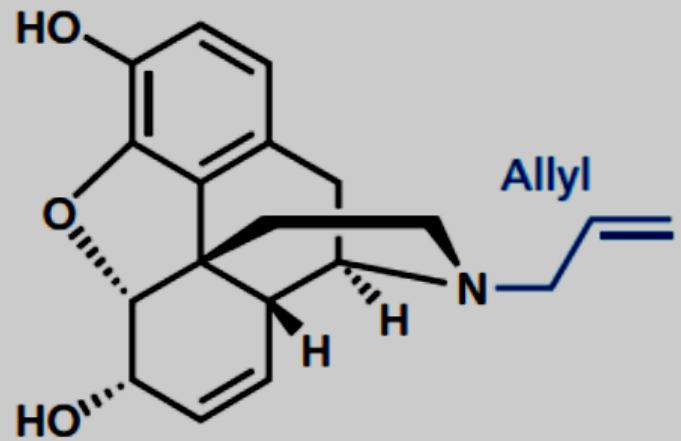
- **Naloxone**: Antagonis murni, tidak ada aktivitas analgesik
- **Naltrexone**: Antagonis murni, tidak ada aktivitas analgesik




Naloxone




Naltrexone (X = O)
Nalmefine (X = $CH_2$)




Nalorphine

**FIGURE 24.11** Antagonists to morphine.

# Simplification or Drug Dissection (Penyederhanaan atau Diseksi Obat) (1)

**Removing Ring E (Menghilangkan Cincin E)**

**Hasil: Kehilangan aktivitas sepenuhnya**

**Kesimpulan:** Nitrogen basa **sangat penting** untuk aktivitas analgesik.

**Penjelasan:**

Cincin E mengandung nitrogen yang:

- Terprotonasi saat berikatan
- Membentuk **ikatan ionik** dengan reseptor
- Esensial untuk farmakofora

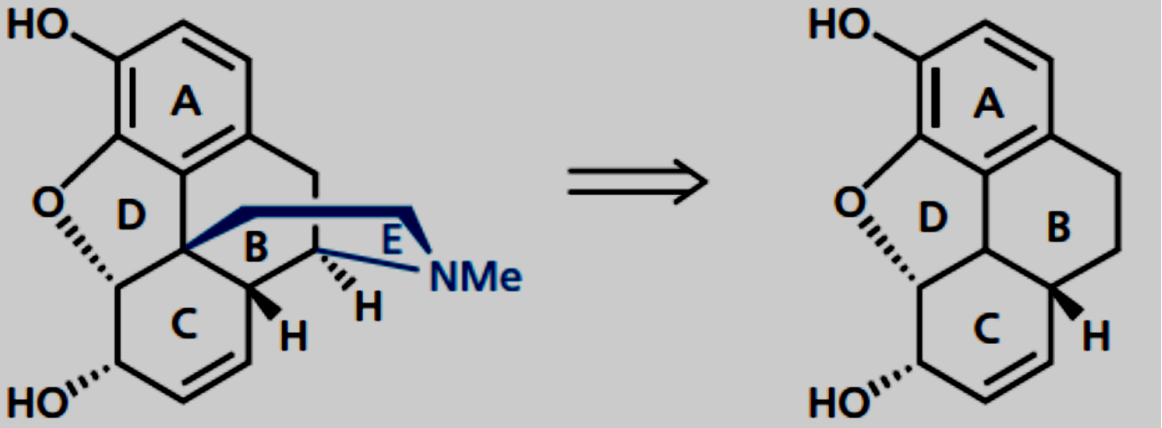
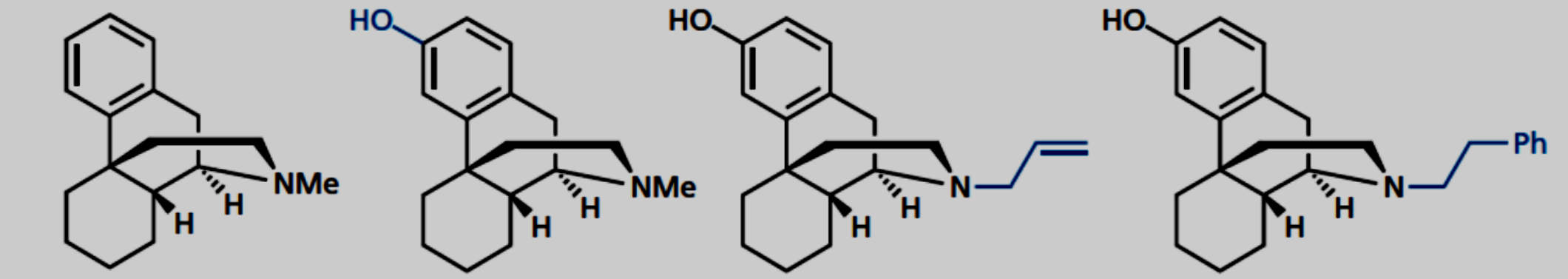



**FIGURE 24.12** Removing ring E from morphine.




*N*-Methylmorphinan (20% activity of morphine)

Levorphanol (5 × more potent than morphine)

Levallorphan (Antagonist 5 × more potent than nalorphine)

*N*-Phenethyllevorphanol (15 × more potent than morphine)

**FIGURE 24.13** Examples of morphinans.

# Simplification or Drug Dissection (Penyederhanaan atau Diseksi Obat) (2)

**Removing Ring D (Menghilangkan Cincin D)**

**Modifikasi:**

- Menghilangkan jembatan oksigen
- Menghilangkan gugus alkohol
- Menghilangkan gugus alkena

**Produk: Morphinans (Morfinan)**

**Karakteristik:**

- Senyawa **tetrasiklik** (4 cincin)
- **3 pusat asimetris** (bukan 5)
- Memiliki **aktivitas analgesik yang berguna**

**Kesimpulan Utama:** Jembatan oksigen **TIDAK esensial** untuk aktivitas

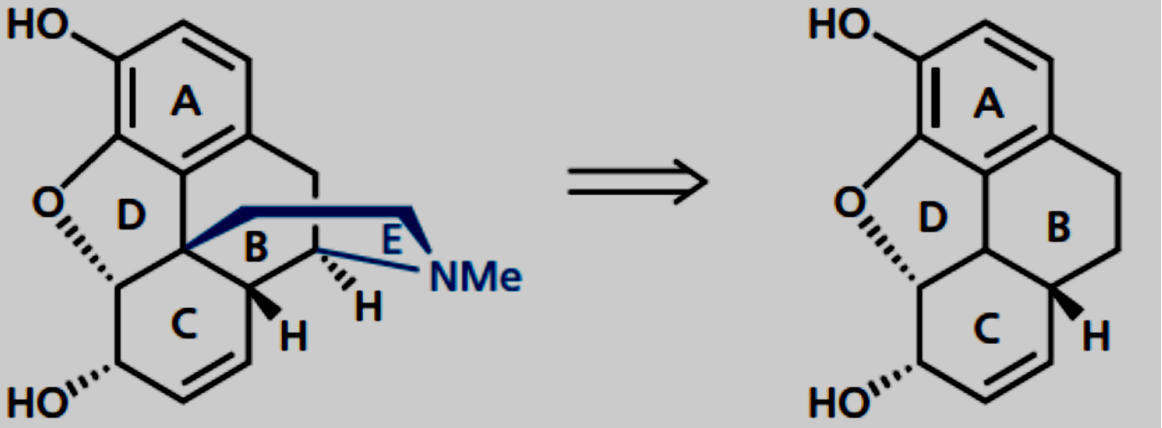
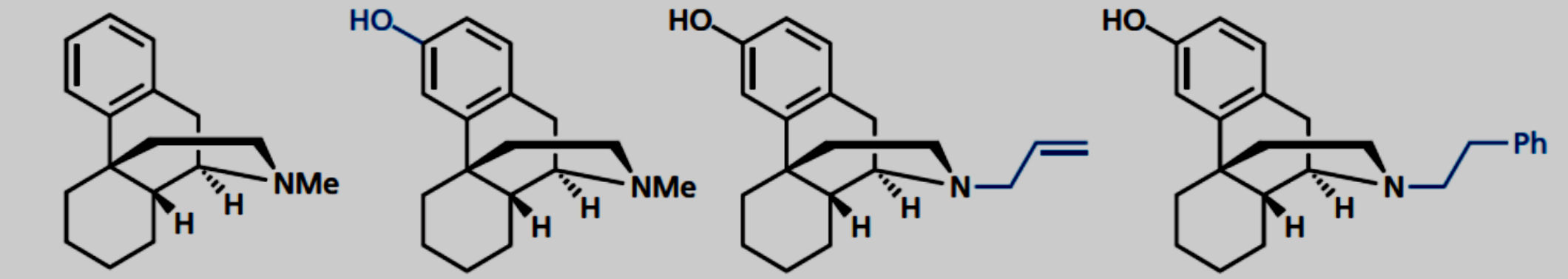



**FIGURE 24.12** Removing ring E from morphine.




*N*-Methylmorphinan (20% activity of morphine)

Levorphanol (5 × more potent than morphine)

Levallorphan (Antagonist 5 × more potent than nalorphine)

*N*-Phenethyllevorphanol (15 × more potent than morphine)

**FIGURE 24.13** Examples of morphinans.

# Simplification or Drug Dissection (Penyederhanaan atau Diseksi Obat) (3)

**Removing Rings C and D (Menghilangkan Cincin C dan D)**

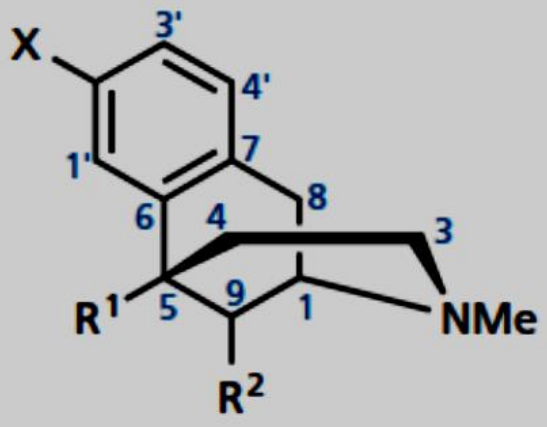
**Produk: Benzomorphans (Benzomorfinan)**

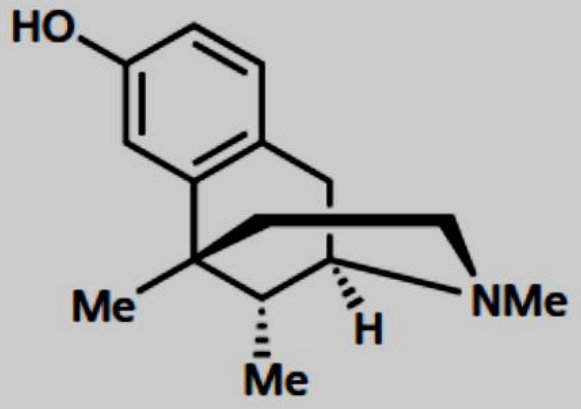
**Karakteristik Struktural:**

- Hanya **3 cincin** (A, B, E)
- Mempertahankan aktivitas analgesik

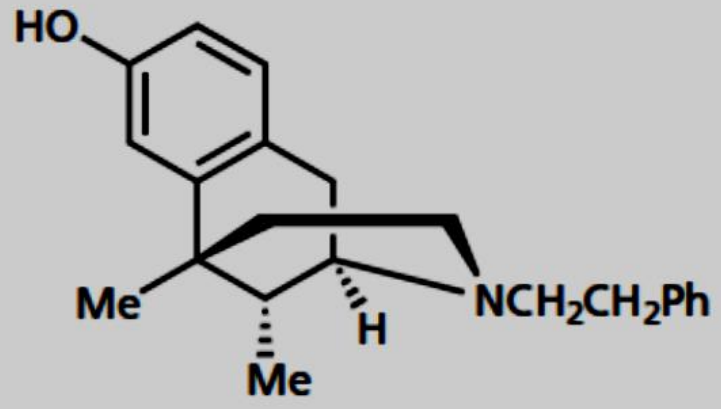
**Dua gugus metil cis** satu sama lain: mewakili sisa-sisa cincin C

**Penting**: Kedua gugus metil ini harus dipertahankan untuk aktivitas baik

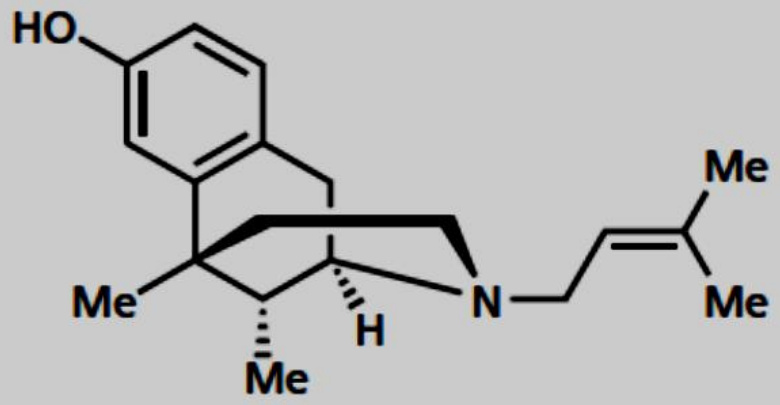


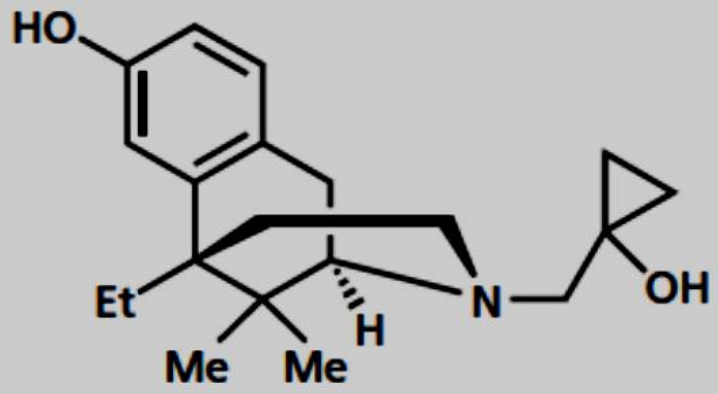

Metazocine
(same potency as morphine)




Phenazocine
(4 × more potent than morphine)




Pentazocine
(33% activity of morphine, short duration,
low addiction liability)




Bremazocine

**FIGURE 24.14** Benzomorphans.

# Simplification or Drug Dissection (Penyederhanaan atau Diseksi Obat) (4)

**Removing Rings B, C, and D (4-Phenylpiperidines)**

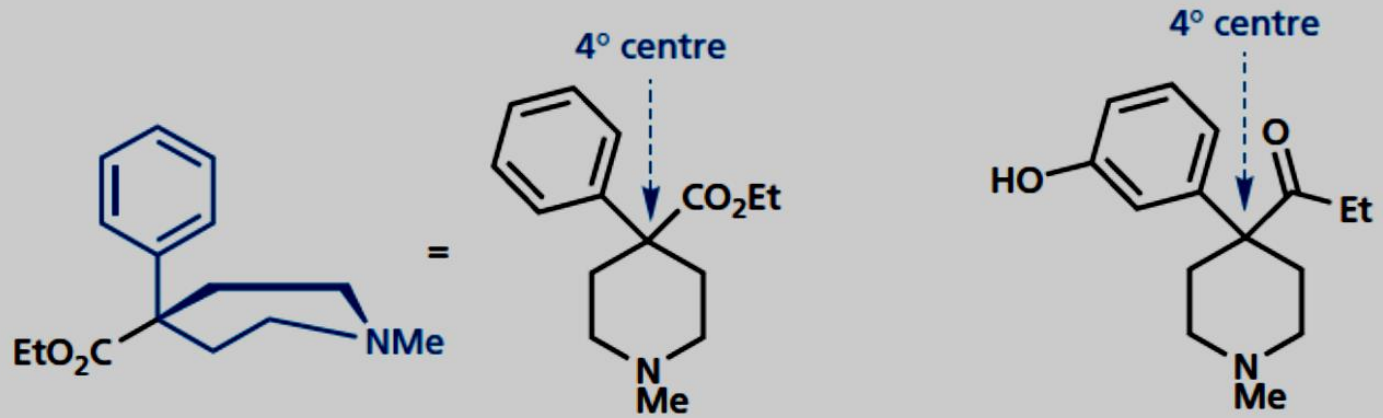
**Struktur:**

- Hanya **2 cincin** tersisa: cincin piperidina (E) dan cincin fenil (A)
- Salah satu disederhanaan yang paling dramatis

**Removing Rings B, C, D, and E (Methadone)**

**Struktur:**

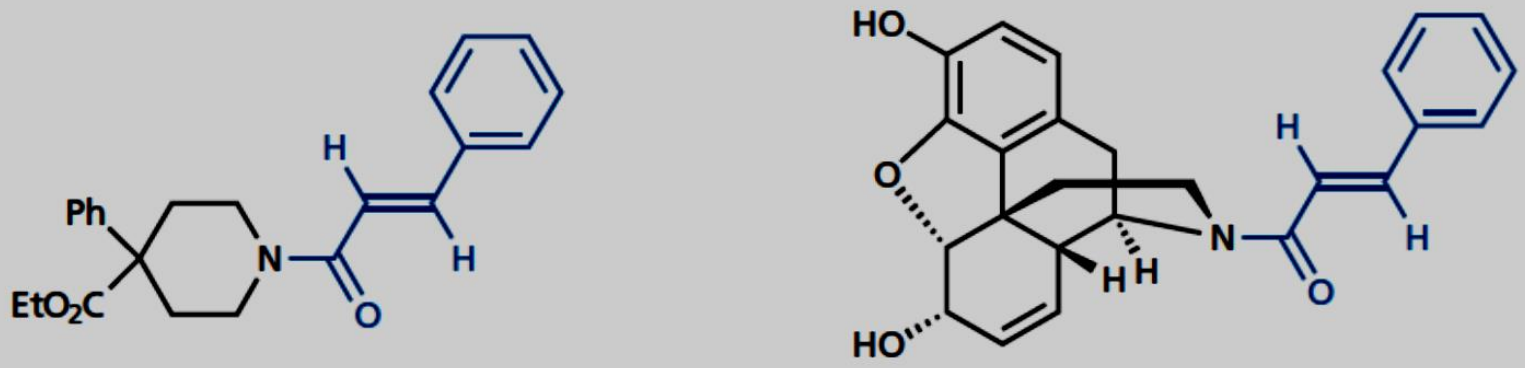
- Hanya **1 cincin aromatik** tersisa
- Penyederhanaan paling ekstrem




Pethidine (or meperidine)
(20% activity of morphine)

Ketobemidone

**FIGURE 24.15** 4-Phenylpiperidines.




*N*-Cinnamoyl analogue of pethidine
30 × more potent than pethidine

*N*-Cinnamoyl analogue of morphine
Zero activity

**FIGURE 24.16** Effect of addition of a cinnamic acid residue (in blue) on meperidine and morphine.

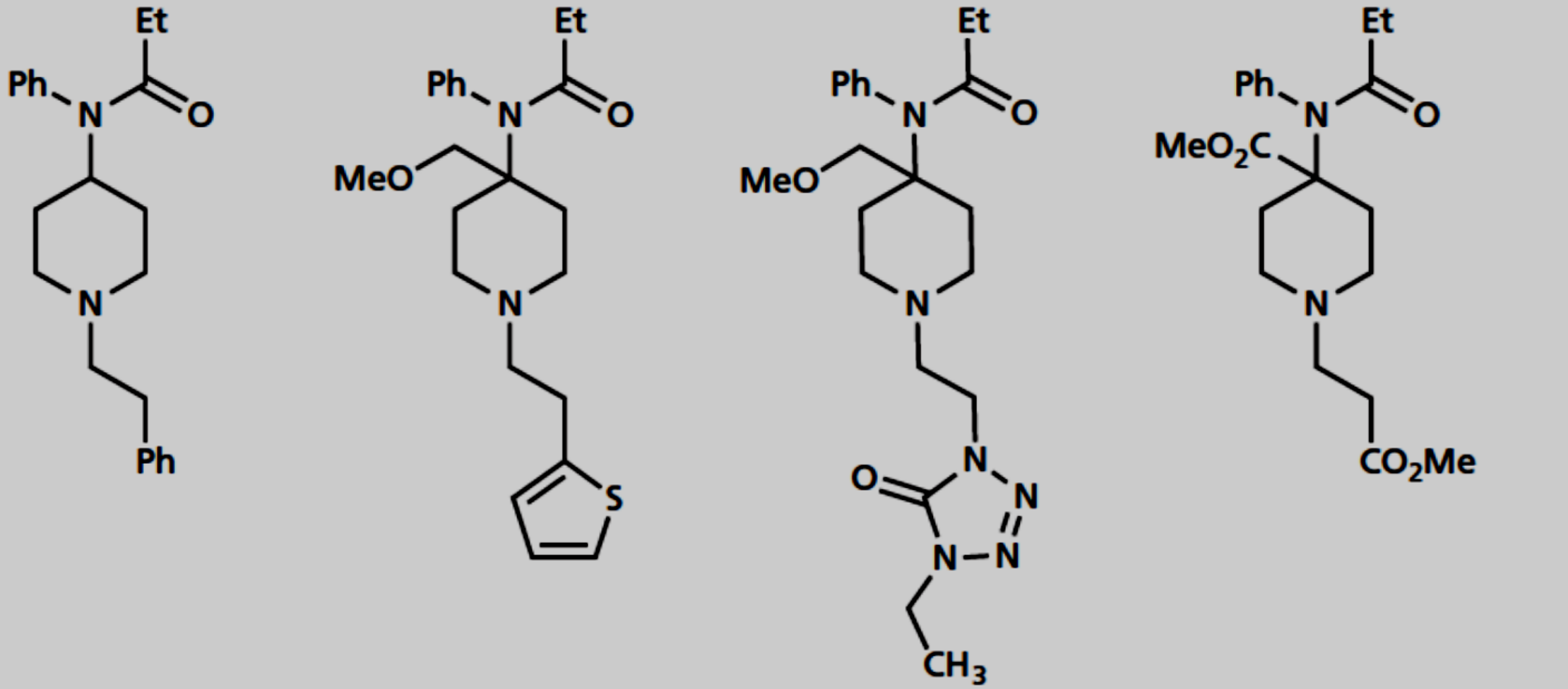



**FIGURE 24.17** Fentanyl and analogues.