

**DIKTAT KULIAH**

# **KIMIA FARMASI**

**Prof. Dr. Nurfina Aznam, SU., Apt**

**Jurusan Pendidikan Kimia  
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Negeri Yogyakarta  
Tahun 2011**

# KIMIA FARMASI

Mempelajari tentang:

- Kimia obat-obatan
- Reaksi obat di dalam tubuh
- Metabolisme obat
- Hubungan struktur dan aktivitas

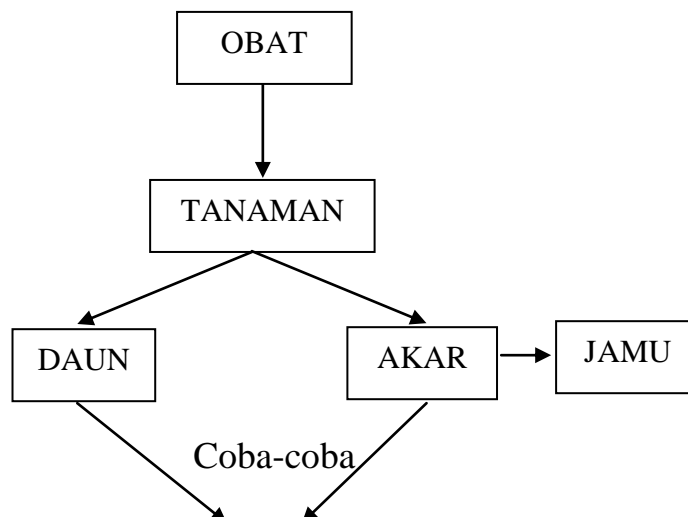
Dasar Ilmu

- Kimia Organik
- Farmakologi

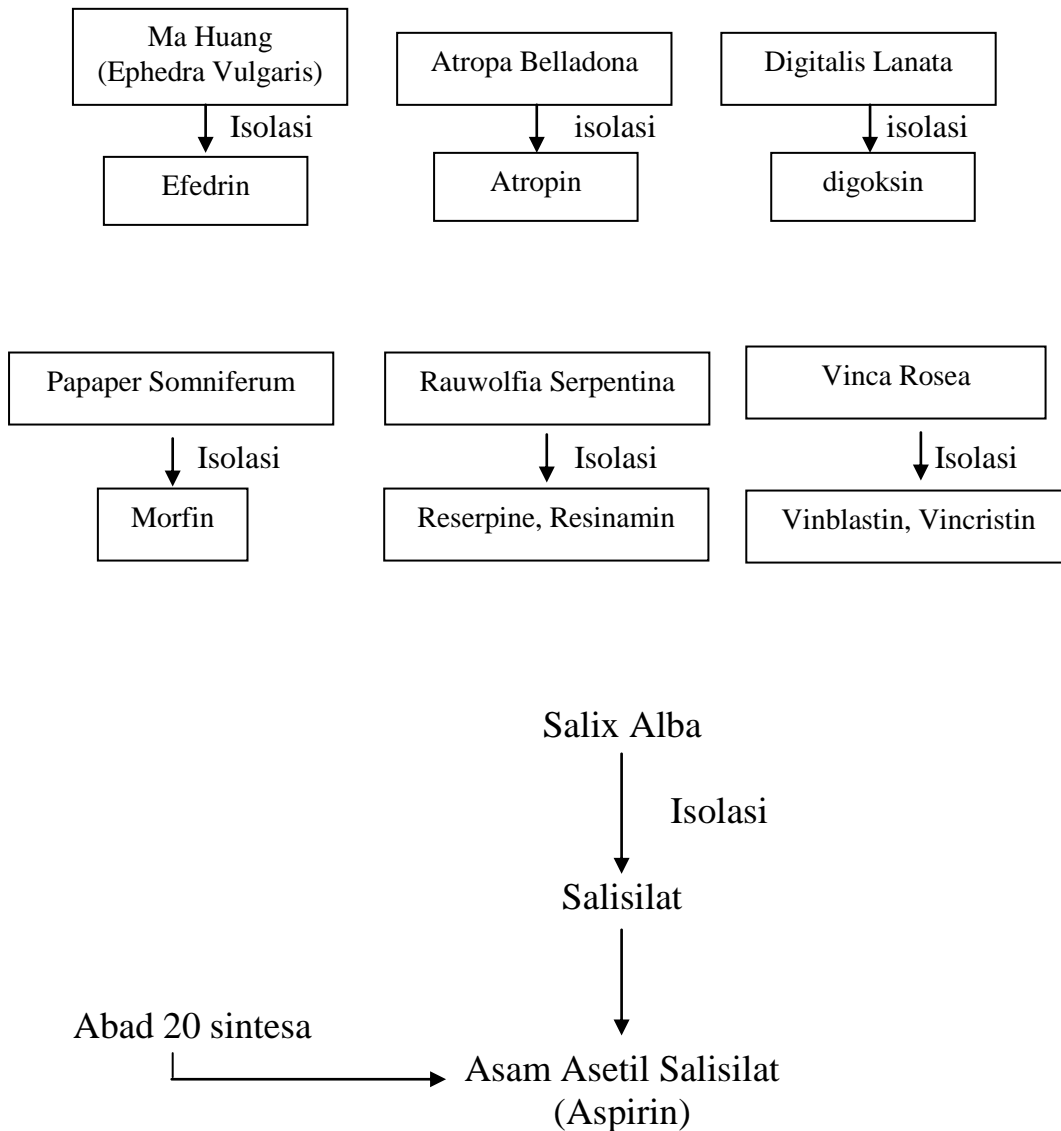
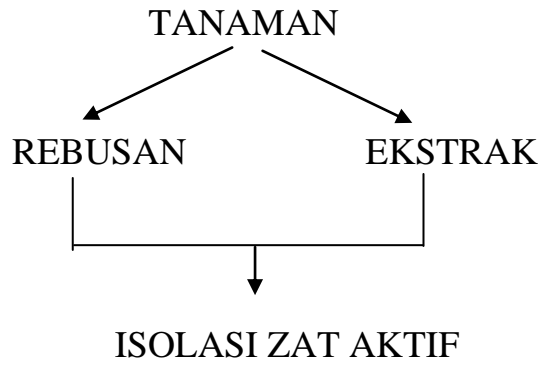
## I. Dasar-Dasar Umum

### 1. Perkembangan Sejarah Obat

**Obat** adalah: Semua zat baik kimiawi, hewani, maupun nabati, yang dalam dosis layak dapat menyembuhkan, meringankan atau mencegah penyakit atau gejala-gejalanya.



- Mengobati penyakit
- Alat ilmu sihir
- Kosmetika
- Racun : Strichnin dan Kurare → Racun Panah
- Obat kanker: Nitrogen Mustard (dulu gas mustard sebagai gas racun pada perang Dunia I).



Sulfanilamid (1935)  
 Penisilin (1940)

## 2. Definisi-definisi

### ▪ Farmakologi (Ilmu Khasiat Obat)

Ilmu yang mempelajari pengetahuan obat dalam seluruh aspeknya, yaitu sifat-sifat kimiawi dan fisiknya, kegiatan fisiologi, resorpsi dan nasibnya dalam organisme hidup.

### ▪ Farmakologi klinik

Menyelidiki semua interaksi antara obat dan khususnya tubuh manusia, serta penggunaannya pada pengobatan penyakit.

### ▪ Farmakognosi

Mempelajari pengetahuan dan pengenalan obat-obat berasal dari tanaman dan zat-zat aktifnya, begitu pula yang berasal dari mineral dan hewan.

### ▪ Biofarmasi

Menyelidiki pengaruh formulasi obat terhadap efek terapeutiknya.

### ▪ Farmakokinetika

Menyelidiki nasib obat mulai dari saat pemberiannya, bagaimana absorpsi dari usus, transport dalam darah dan distribusinya ke tempat kerjanya dan ke jaringan-jaringan lain (tindakan tubuh terhadap obat).

### ▪ Farmakodinamik

Mempelajari kegiatan obat terhadap organisme hidup, terutama cara dan mekanisme kerjanya, reaksi fisiologis serta efek terapeutik yang ditimbulkannya (efek yang diberikan oleh obat terhadap tubuh).

### ▪ Toksikologi

Pengetahuan tentang efek racun terhadap tubuh.

### ▪ Farmakoterapi

Mempelajari penggunaan obat untuk mengobati penyakit atau gejala-gejalanya.

## Obat Yang Digunakan Dalam Terapi

### A. Obat Farmakodinamik

Yang bekerja terhadap tuan rumah dengan jalan mempercepat atau memperlambat proses-proses fisiologi atau fungsi-fungsi biokimia dalam tubuh. Misalnya: Hormon, Diuretik, Hipnotik.

### B. Obat Kemoterapeutik

Obat ini membunuh parasit dan kuman di dalam tubuh tuan rumah.

### C. Obat Diagnostik

Tidak untuk mengobati penyakit, tetapi sebagai obat pembantu untuk melakukan diagnosis (pengenalan penyakit). Misalnya: saluran lambung usus (Barium Sulfat), Saluran empedu (Natrium Iopanoat dan asam Iod organik lainnya).

## 3. Farmakope dan Nama Obat

Farmakope: Buku resmi....

Farmakope Indonesia:

Jilid I, 1962

Jilid II, 1965: Mengandung bahan-bahan Galenika dan Resep-resep

↓ Revisi

F.I ed. II, 12 Nov 1972

↓  
Ditelaah kembali 1977

↓  
F.I, ed. III, 12 Nov 1979

↓  
Pelengkap:

- Ekstra Farmakope Indonesia, 1974.  
Buku persyaratan mutu obat resmi yang mencakup zat, bahan obat dan sediaan farmasi yang banyak digunakan di Indonesia, tapi tidak ada di F.I ed. II.
- Formularium Indonesia, 1966.  
↓  
Formularium Nasional, 12 Nov 1978.
- WHO: Farmakope Internasional, 1956.  
Farmakope Eropa (untuk negara Eropa)



Milik Perusahaan Dgn Nama Khas	Nama Kimia	Bahan Aktif
Aspirin (Bayer) Naspro (Nicholas)	Asam Asetil Salisilat	Asetosal
Enterovioform (Ciba)	Iodoklorooksi Kinolin	Kliokinol
Penbritin (Beecham) Amfipen (Organon)	Aminobezil Penisilin	Ampisilin

#### 4. Peraturan Perundang-Undangan Di Bidang Farmasi

- a. Ordonansi Obat Bius
- b. Ordonansi obat Berkhasiat Keras
  - b<sub>1</sub>. Obat-obat dari daftar obat keras (Daftar G.)
  - b<sub>2</sub>. Obat-obat dari daftar obat keras terbatas (Daftar W.)

#### 5. Cara-Cara Pemberian Obat

- a. Efek sistematis
  - a.1. Oral → Lazim, praktis, mudah dan aman.

Kecuali:

- Obat yang bersifat merangsang: Emetin, Aminofilin.
- Diuraikan getah lambung: Benzilpenisilin, Insulin, Oksitosin.
- Diharapkan absorpsi yang lebih besar:

- ⊕ Tidak sadarkan diri
- ⊕ Tidak mau menerima
- ⊕ TG I yang tidak memungkinkan:
  - Trismus (pada penyakit tetanus)
  - Gangguan menelan
  - Gangguan lambung
  - Gangguan usus

### a.2. Injek:

- Dibutuhkan pengaruh obat yang cepat.

Yang perlu diperhatikan: adanya inkompatibilitas (tidak dapat campur).

- Dalam usus terjadi pencampuran obat-zat makanan, sehingga obat rusak atau terjadi kompleks yang tidak larut dan tidak dapat diabsorpsi.

Contoh: Erythromycin dgn zat-zat makanan → rusak

Tetracyclin – kation-kation → khelasi, terjadi kompleks yang tidak dapat diabsorpsi (kalsium, magnesium, aluminium).

Besi bersama-sama Alkaloid → Presipitasi dan tidak dapat diabsorpsi.

Pada pemberian secara oral, kecepatan dissolusi memegang peranan penting, karena menentukan obat sampai ke darah maupun jaringan lain.

#### **Absorpsi Larutan > Padat.**

Perbedaan kecepatan pelarutan obat tergantung dari beberapa faktor antara lain:

- Ukuran partikel
- Luas permukaan
- Coating (pelapisan)
- Modifikasi molekul

### a.3. Sublingual

Obat dikunyah ditaruh dibawah lidah → absorpsi oleh selaput lender setempat ke vena-vena lidah.

(+) Obat langsung masuk peredaran darah tanpa melalui hati.

Untuk efek yang cepat, misalnya untuk serangan jantung.

(-) Kurang praktis untuk pemakaian terus menerus dan dapat merangsang selaput lendir mulut.

Obat yang lipofil tidak dapat digunakan dgn cara ini.

#### a.4. Injeksi (Parenteral)

Untuk:

- Efek yang cepat, kuat dan lengkap.
- Obat yang merangsang atau dirusak getah lambung, tidak diabsorpsi usus (streptomisin).
- Pasien tidak sadar, tidak mau bekerja sama.

(-) Mahal, nyeri, tidak bisa dilakukan sendiri, harus steril, merusak pembuluh (syaraf) bila tidak tepat.

##### a. Subkutan (Hipodermal) (S.C)

- ✓ injeksi di bawah kulit
- ✓ untuk obat yang tidak merangsang larut baik dalam air /minyak.
- ✓ efeknya  $< 1 \text{ m} < \text{c.v}$
- ✓ mudah digunakan sendiri.

##### b. Intramuskuler (i.m)

- ✓ injeksi didalam otot
- ✓ absorpsi 10 – 30 menit
- ✓ untuk memperlambat absorpsi → memperpanjang kerja obat  
→ dibuat larutan atau suspensi dalam minyak.
- ✓ suspensi penisilin
- ✓ otot pantat, tidak banyak pembuluh darah dan syaraf.



c. Intravena (i.v)

- ✓ Injeksi kedalam pembuluh darah
- ✓ efek paling cepat : 18 detik (waktu satu peredaran darah obat sudah tersebar keseluruh jaringan)
- ✓ lama kerja → pendek
- ✓ untuk efek yang cepat dan kuat
- ✓ tidak untuk obat yang tidak larut dalam air atau menimbulkan endapan dengan protein atau butir-butir darah merah.

(-) Bahayanya:

”Benda asing” → tekanan darah mendadak turun, shock dsb.  
bahaya kalau diberikan dengan cepat sebaiknya 50 – 70 detik.

- ✓ infus tetes i.v.

untuk keadaan darurat

(-) Bahayanya → Trombosit

- ✓ Intra arteri (i.a)
- ✓ Intra kutan (di dalam kulit)
- ✓ Intra lumbal (ke dalam ruang pinggang)
- ✓ intra peritoneal (i.p) (selaput perut)
- ✓ intra pleural (selaput dada)
- ✓ intra kardinal (jantung)
- ✓ intra artikuler (celah-celah sendi)

a.5. Implantasi Subkutan

Obat dalam bentuk pellet steril (tablet silindris kecil) dimasukkan di bawah kulit dengan alat khusus.

untuk: efek sistemis lama

misal : hormon-hormon kelamin (estradiol dan testosteron)

melepaskan zat aktif secara teratur selama 3 - 5 bulan

#### a.6. Rektal

melalui rectum (dubur)

untuk : obat yang merangsang atau yang dirusak asam lambung

bentuk : Suppositorium

Cairan (klisma: 2-10 ml, lavemen: 10-500 ml)

untuk pasien yang mual, sakit bila menelan

#### b. Efek Lokal

- Intranasal (melalui hidung)

tetes hidung

- inhalasi

- ✓ disemprotkan ke dalam mulut dengan alat aerosol.

- ✓ obat di abs. oleh mukosa mulut, tenggorokan dan sal. nafas.

- ✓ obat: Anestetika umum, Asma.

- Mukosa mata dan telinga

- Intra vaginal

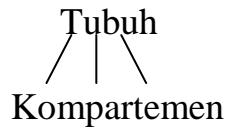
- Kulit (Topikal)

# PRINSIP-PRINSIP FARMAKOKINETIKA

## FARMAKOKINETIKA

Tubuh → Obat

Absorpsi, Transportasi, Biotransformasi (Metabolisme), Distribusi, Ekskresi.



Membran-membran Sel: Lapisan lipoprotein (lemak dan putih telur) yang mengandung banyak pori-pori kecil, terisi dengan air.

Membran dapat ditembus dengan mudah oleh zat tertentu dilalui zat lain  
→ semi permeable

zat Lipofil > mudah hidrofil

Tujuan Biotransformasi

Obat → Berubah → mudah di ekskresi ginjal  
Hidrofil

### 1. Sistem-sistem Transpor

#### a. Secara pasif

- Filtrasi : Melalui pori-pori kecil yang difiltrasi air dan zat hidrofil yang molekulnya < pori.
- Difusi : Zat melarut dalam lapisan lemak dari membran.

#### b. Secara aktif

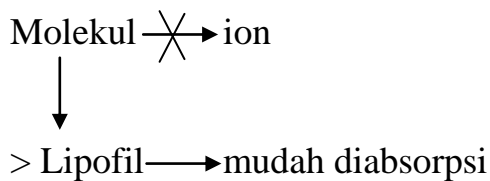
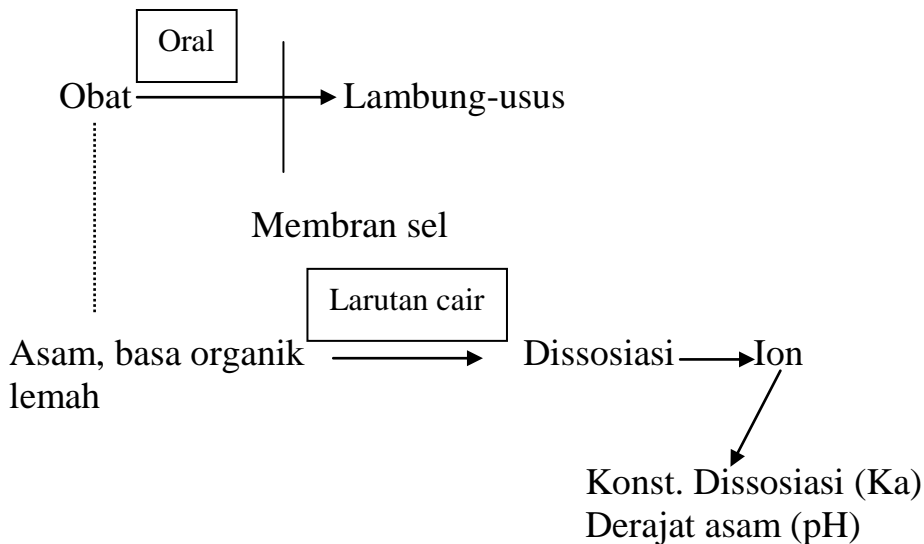
Pengangkutan dilakukan dengan mengikat zat hidrofil pada enzim pengangkut spesifik (Carrier). Setelah membran dilalui, obat dilepaskan kembali. Contoh: glukosa, asam amino, asam lemak, zat-zat gizi lainnya, garam-garam besi, vit. B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> dan B<sub>12</sub>

## 2. Absorpsi

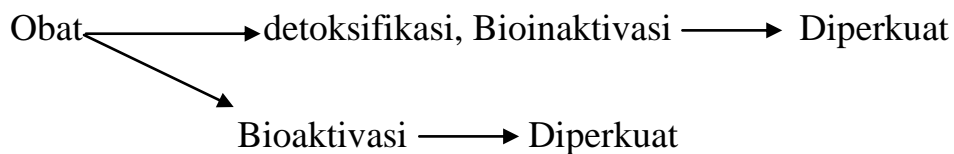
I.V > I.M > S.K

Kecepatan absorpsi (Dissolution Rate): semakin halus semakin cepat larut dan absorpsinya.

Lambung-usus



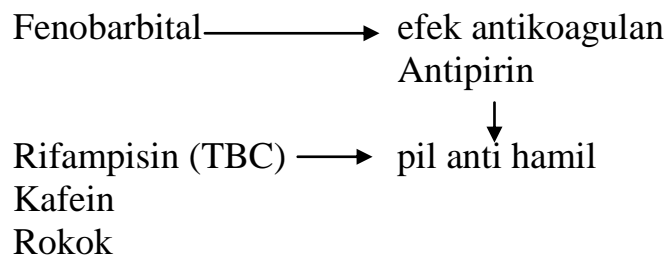
## 3. Biotransformasi



Kecepatan Biotransformasi dipengaruhi:

- Konsentrasi
- Fungsi hati
- Usia
- Genetik
- Pemakaian obat lain

a. Induksi enzim



b. Inhibisi enzim, Antidiabetik, Sulfonamid

4. Distribusi

Melalui peredaran darah, kapiler, cairan ekstra sel (yang mengelilingi jaringan-jaringan) menuju tempat kerja didalam sel (cairan intra sel), yaitu organ atau otot yang sakit.

Distribusi tidak merata disebabkan:

- Rintangan darah-otak (cerebrospinal barrier)

Mengelilingi otak dan sumsum belakang, terpisah dari darah oleh membran semipermeabel, yaitu dengan kapiler otak. Membran ini sumbu ditembus oleh zat-zat hidrofil.

- Terikatnya obat pada protein darah, jaringan dan lemak

Sebagian obat dalam darah diikat secara reversible pada protein, terutama albumin.

- Presentase Pengikatan (PP)

Tergantung konsentrasi obat dalam darah dan dapat diukur invitro.

Contoh:

Sulfadiazin	50%	Salisilat	50%-80%
Ampisilin	25%	Fenprokumon	99%
Indometasin	90%		
Morfin	35%		

Zat Lipofil > Hidrofil

Bersifat asam > Basa

Kompetisi terjadi karena kapasitas pengikatan ada batasnya terutama untuk obat dengan dosis tinggi (500 mg). Misalnya Asetosol-Fenprokumon (antikoagulan). Asetosal mendesak antikoagulan dari ikatan proteinnya sehingga PP menurun. penurunan dari 99%  $\longrightarrow$  98% sudah berarti kadar obat bebas (yang aktif) meningkat 2 kali lipat  $\longrightarrow$  perdarahan

Efek Depot

PP  $\longrightarrow$  Cara untuk menyimpan obat  
 $O + P \rightleftharpoons OP$

Kumulasi

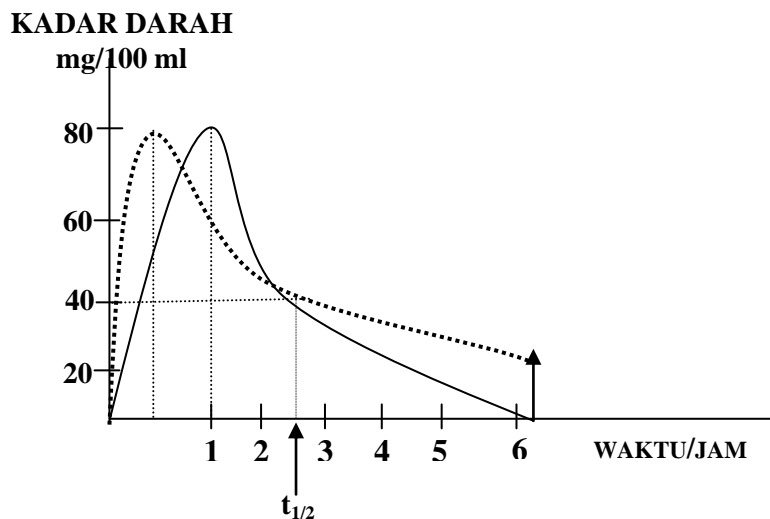
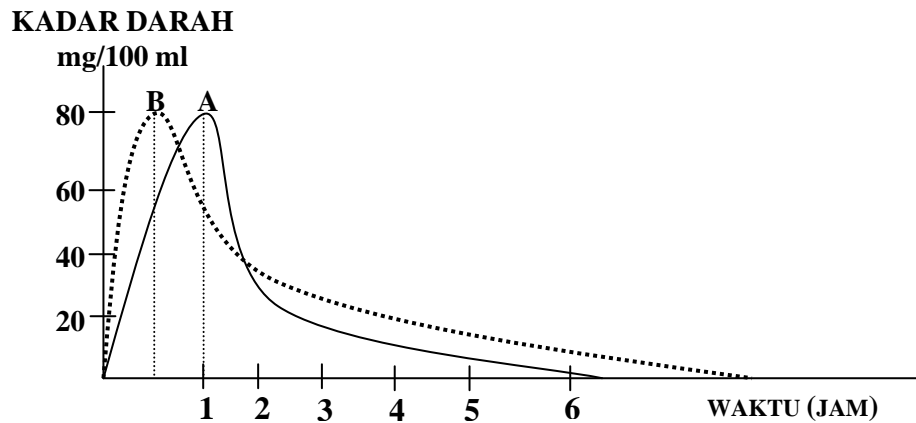
Manfaat untuk mengobati penyakit yang bersangkutan.

- Glikosid digitalis yang dikumulasi secara selektif pada otot jantung.
- obat malaria  $\longrightarrow$  dalam hati
- Grisiofulvin  $\longrightarrow$  kuku dan rambut
- Logam berat dan tetrasiklin  $\longrightarrow$  tulang dan gigi
- DDT, Barbital, Anestetika  $\longrightarrow$  lemak

## 5. Ekskresi

- ginjal  $\longrightarrow$  air seni
- Kulit  $\longrightarrow$  keringat
- Paru-paru  $\longrightarrow$  pernafasan
- Empedu
- Asi
- Usus  $\longrightarrow$  Tinja

## 6. Konsentrasi Plasma



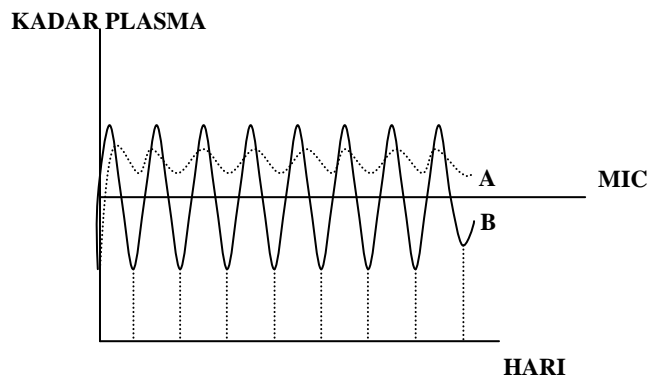
Plasma Half-Life (masa paruh waktu,  $t_{1/2}$ )

Turunnya kadar plasma obat dan lama efeknya tergantung pada cepatnya metabolisme dan ekskresi.

↓  
Cepatnya eliminasi:  $t_{1/2}$

## 7. Dosis dan Skema Pentakaran

Plasma half-life: ukuran lamanya efek obat  $\rightarrow t_{1/2}$  & grafik kadar waktu  $\rightarrow$  penting untuk penentuan dosis & frekuensi: berapa kali sehari & berapa mg.



Grafik kadar-waktu Sulfadiazin (A) dengan dosis 4x sehari 500 mg & Ampisilin 4x sehari 500 mg oral.



## PRINSIP-PRINSIP FARMAKODINAMIK

### A. Mekanisme Kerja Obat

#### 1. Secara Físika

Berdasar lipofilitasnya, misal: Anestetika

#### 2. Secara Kimiawi

Asam basa, misal Antasida: Natrium bikarbonat

Aluminium dan Magnesium Hidroksida → mengikat As. lambung

#### 3. Proses Metabolisme

misal: antibiótik mengganggu pembentukan dinding sel kuman, síntesis protein atau metabolisme asam nukleat.

#### 4. Kompetisi

- Reseptor-reseptor spesifik

- Enzim-enzim

- Reseptor-reseptor spesifik → Gembok-kunci

- Reseptor-Blockers

Obat dengan struktur kimianya mirip dengan satu hormon →

menempati reseptor ybs → menghalangi aktivitas hormon tsb

- Enzim-enzim

Enzim: Protein yang bekerja sebagai katalisator antara 2 zat kimia, yaitu untuk mempermudah atau mendorong interaksi tanpa ikut ambil bagian.

Contoh:

Proses enzimatis dalam tubuh:

- Pencernaan bahan-bahan gusi
- Pembentukan dan perubahan hormon dan vitamin
- Perombakan zat endogen dan eksogen (obat) dalam hati.

(Enzim: Menggabungkan dan juga merombak molekul-molekul yang dinamakan substrat-substrat)



## Enzim Blockers

Obat mempunyai kesamaan struktur kimia dengan suatu substrat → mampu menduduki tempat aktif dari enzim ybs. → reaksi normal tidak terjadi dan produk akhir tidak terbentuk.

Digunakan untuk:

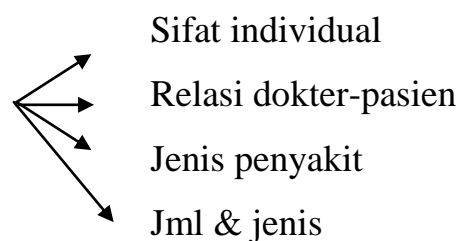
- a. Mencegah terbentuknya produk akhir
  - Alopurinol
  - Asetazolamid
  - Metil Dopa
  - Antagonis-Folat
  - Antagonis-Purin
  - Antagonis-Pirimidin
- b. Melindungi substrat
  - Disulfiram
  - Fisostigmin & Neostigmin
  - Perintang MAO dan Asam Klauanatan

## 1. EFEK TERAPEUTIK

- Terapi Kausal
- Terapi Simptomatis
- Terapi Substitusi

Variasi Biologi

Patient Compliance:



## 2. PLASEBO

Zat tanpa kegiatan farmakologi dalam bentuk yang dikenal.

Tujuan: Menyenangkan dan menenangkan pasien yang sebetulnya tidak menderita atau mempertinggi moral pada orang dengan penyakit yang tidak dapat disembuhkan

Pengobatan Dengan Sugesti

Efek plasebo paling nyata:

- Obat tidur, Analgetika, Asma Penguat (Tonikum)

Tidak untuk insufisiensi organ → Diabetes

Isi: Laktosa

## 3. EFEK OBAT YANG TIDAK DIINGINKAN

### a. Efek Samping

- Definisi
- Obat ideal
- Kerja utama & efek samping
- Kerja tambahan/sekunder

### b. Idiosinkrasi

### c. Alergi

### d. Fotosensitasi

## 4. EFEK TOKSIS

- Efek teratogen

## 5. TOLERANSI, HABITUASI & ADIKSI

## 6. RESISTENSI BAKTERI

### a. Primer

### b. Sekunder

### c. Episomal

## 7. DOSIS

## 8. WAKTU MENELAN OBAT

## 9. INDEKS TERAPI

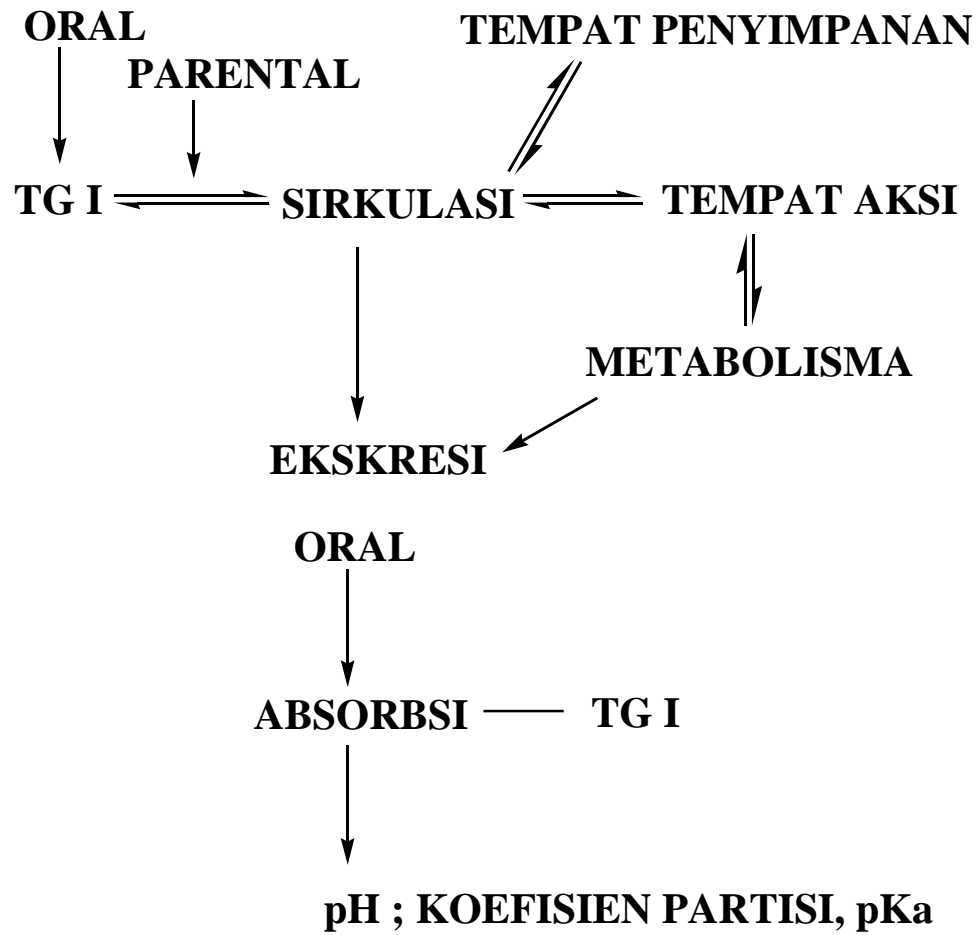
## 10. KOMBINASI OBAT

## 11. INTERAKSI OBAT

### **BEBERAPA PENGERTIAN**

- Pengaruh additif:  
Pengaruh yang sama dengan jumlah pengaruh dari obat-obat yang sama bekerjanya, yang diberikan dalam suatu campuran.
- Pengaruh Addiktif  
pengaruh dari suatu obat, yang menyebabkan penderita bergantung pada obat itu secara fisik dan psikis (morfin).
- Pengaruh Habitiasi  
pengaruh dari suatu obat yang menyebabkan penderita bergantung pada obat itu secara psikis (kafein).
- Pengaruh Sinergistis  
Pengaruh yang lebih besar dari jumlah pengaruh dari obat-obat yang sama bekerjanya dalam suatu campuran
- Pengaruh Potensiasi  
pengaruh yang lebih besar dari jumlah pengaruh dari obat-obat yang tidak sama bekerjanya dalam suatu campuran.
- Tolerans (Tolerans Krons)  
Respon dari badan yang lambat laun berkurang terhadap suatu obat
- Tachyphylaxis (tolerans Akut)  
respon dari badan yang cepat berkurang setelah pemberian suatu obat yang berturut-turut dalam waktu singkat.

- Kumulasi  
Penumpukan obat sehingga efeknya bertambah kuat, karena pemasukan obat melebihi ekskresi atau penghancurannya.
- Plasebo  
Penggantian obat yang efeknya hanya segesti
- Inkompatibilitas  
Tidak dapat campur secara farmakologis, fisis atau kimia.
- Ketagihan Obat (ketergantungan obat)
  - Habitiasi (Psikis)
  - Addiksi (Psikis dan fisik).  
Tidak ada obat menyebabkan timbul gejala-gejala berat yang menyebabkan orang tersebut menderita sekali.



**KOMPARTEMEN – KOMPARTEMEN PADA TUBUH**

STOMACH , pH 1 – 3,5

LUMEN INTESTIN, pH 5

DUODENUM, pH 6 – 7

ILEUM, pH 8

PLASMA, CEREBROSPINAL, pH 7,4

**ABSORBSI OBAT :**

ASAM LEMAH / BASA LEMAH

DERAJAT IONISASINYA → pKa

pH LINGKUNGAN

KELARUTAN LIPID – AIR

**MOLEKUL - MOLEKUL YANG TIDAK TERIONISASI**

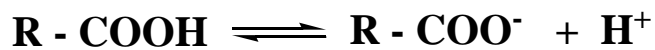


**KELARUTANNYA DALAM  
LIPID BESAR**



**MENEMBUS MEMBRA BARIER  
>> MOLEKUL - MOLEKUL TERIONISASI**

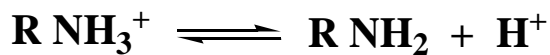
**ASAM :**



$$\text{pKa} = \text{pH} + \log \frac{[\text{RCOOH}]}{[\text{R - COO}^-]}$$

**ASAM TAK TERION**  
**ASAM TERION**

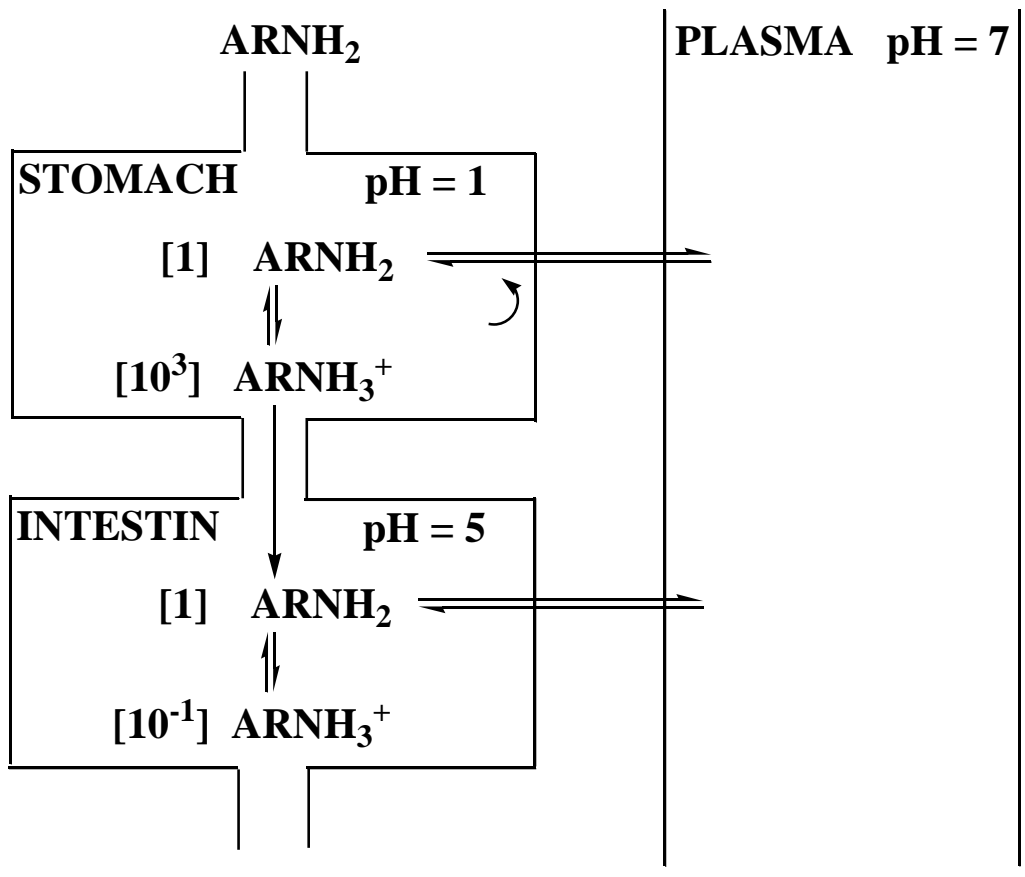
**BASA :**



$$\text{pKa} = \text{pH} + \log \frac{[\text{RNH}_3^+]}{[\text{RNH}_2]}$$

**BASA TERION**  
**BASA TAK TERION**

**DENGAN pKa = 1 DALAM LINGKUNGAN pH 7**



SKEMA PERBANDINGAN TEORITIS ANTARA TG I DAN PLASMA UNTUK AMINA AROMATIK YANG LARUT DALAM LIPID

	pKa	ABSORBSI YANG BAIK ?
ANILIN	4,6	
ACETANILID	0,3	
CAFEIN	0,8	
ANTIPIRIN	1,4	
ASAM SALISILAT	3,0	
ASAM BENZOAT	4,2	

I. STRUKTUR DAN AKTIVITAS



OBAT  
(FARMAKOLOGI)

←  
STRUKTUR  
NON SPESIFIK

→  
STRUKTUR  
SPESIFIK

OBAT – OBAT BERSTRUKTUR NON SPESIFIK

AKSI FARMAKOLOGI YANG SECARA LANGSUNG TIDAK TERGANTUNG STRUKTUR KIMIANYA, TAPI PADA SIFAT–SIFAT FISIKA KIMIANYA .

SIFAT – SIFAT FISIKA KIMIA :

- ABSORBSI
- KELARUTAN
- PKA
- POTENSIAL OKSIDASI – REDUKSI
- DEPOLARISASI MEMBRAN
- KOAGULASI PROTEIN
- PEMBENTUKAN KOMPLEKS

DI ASUMSIKAN BAHWA OBAT–OBAT BERSTRUKTUR NON SPESIFIK BERTINDAK SECARA PROSES FISIKA KIMIA DENGAN ALASAN :

1. AKSI BIOLOGIKNYA BERLANGSUNG DENGAN AKTIVITAS TERMODINAMIK YANG BIASANYA TINGGI

(1 – 0,01), INI BERARTI OBAT-OBAT BEKERJA DALAM DOSIS YANG RELATIF TINGGI.

2. WALAUPUN BERBEDA STRUKTUR KIMIANYA, TETAPI MENYEBABKAN RESPON BIOLOGIK YANG SAMA.
3. MODIFIKASI SEDIKIT DALAM STRUKTUR KIMIANYA, TIDAK MENGHASILKAN PERUBAHAN YANG NYATA DALAM AKSI BIOLOGIKNYA.

SENYAWA	KONSENTRASI BAKTERISIDAL (MOL/L)
FENOL	0,097
O – KRESOL	0,039
ETIL ALKOHOL	4,86
PROPANALDEHIDA	1,08
RESORSINOL	3,09
METIL PROPIL KETON	0,39
ASETON	3,04

#### OBAT-OBAT BERSTRUKTUR SPESIFIK

OBAT-OBAT DALAM AKSI BIOLOGIKNYA SECARA ESENSIAL SEBAGAI HASIL DARI STRUKTUR KIMIANYA, YANG AKAN MENGADAPTASI DIRI KE DALAM STRUKTUR 3 DIMENSI. OBAT INI BERGANTUNG PADA : REAKTIVITAS KIMIA, BENTUK, UKURAN STEREOKIMIA DALAM MOLEKUL. DISTRIBUSI GUGUS FUNGSIONAL, EFEK RESONANSI,

INDUKSI, DISTRIBUSI ELEKTRON, IKATAN RESEPTOR DAN KEMUNGKINAN LAIN.

CIRI-CIRI OBAT BERSTRUKTUR SPESIFIK :

1. AKSI BIOLOGIK TIDAK HANYA TERGANTUNG PADA AKTIVITAS TERMODINAMIK, YANG BIASANYA RENDAH ( $< 0,00 < 1$ ) INI BERARTI BAHWA OBAT-OBAT BERSTRUKTUR SPESIFIK ADALAH EFEKTIF DALAM KONSENTRASI YANG LEBIH KECIL DARIPADA OBAT-OBAT YANG BERSTRUKTUR NON SPESIFIK.
2. BIASANYA PUNYA BEBERAPA STRUKTUR KARAKTERISTIK DAN STRUKTUR FUNDAMENTAL.
3. MODIFIKASI AKAN MENGHASILKAN PERUBAHAN AKTIVITAS FARMAKOLOGI, SEHINGGA SENYAWA-SENYAWA YANG DIPEROLEH DAPAT MEMPUNYAI AKSI DARI ANTAGONIS SAMPAI SAMA DENGAN SENYAWA INDUKNYA.

## II. EFEK FARMAKOLOGI DARI GUGUS-GUGUS SPESIFIK

EFEK FARMAKOLOGI



MOLEKUL

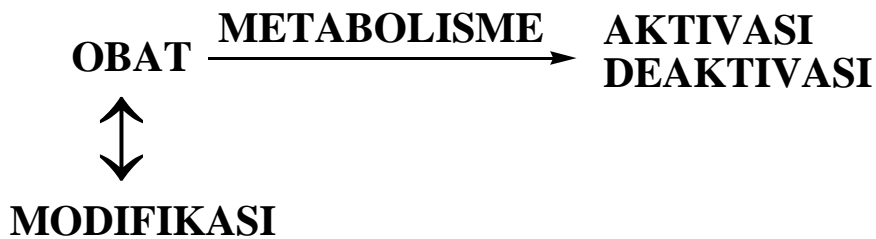




**SPEKIFIKASI GUGUS BIOFUNGSIONAL :**

1. GUGUS-GUGUS PEMBAWA
2. GUGUS-GUGUS YANG MUDAH TERUSIK
3. GUGUS-GUGUS KRITIKAL DAN NON KRITIKAL
4. GUGUS-GUGUS BIOISOSTERIK
5. GUGUS-GUGUS HAPTOFORIK DAN FARMAKOFORIK

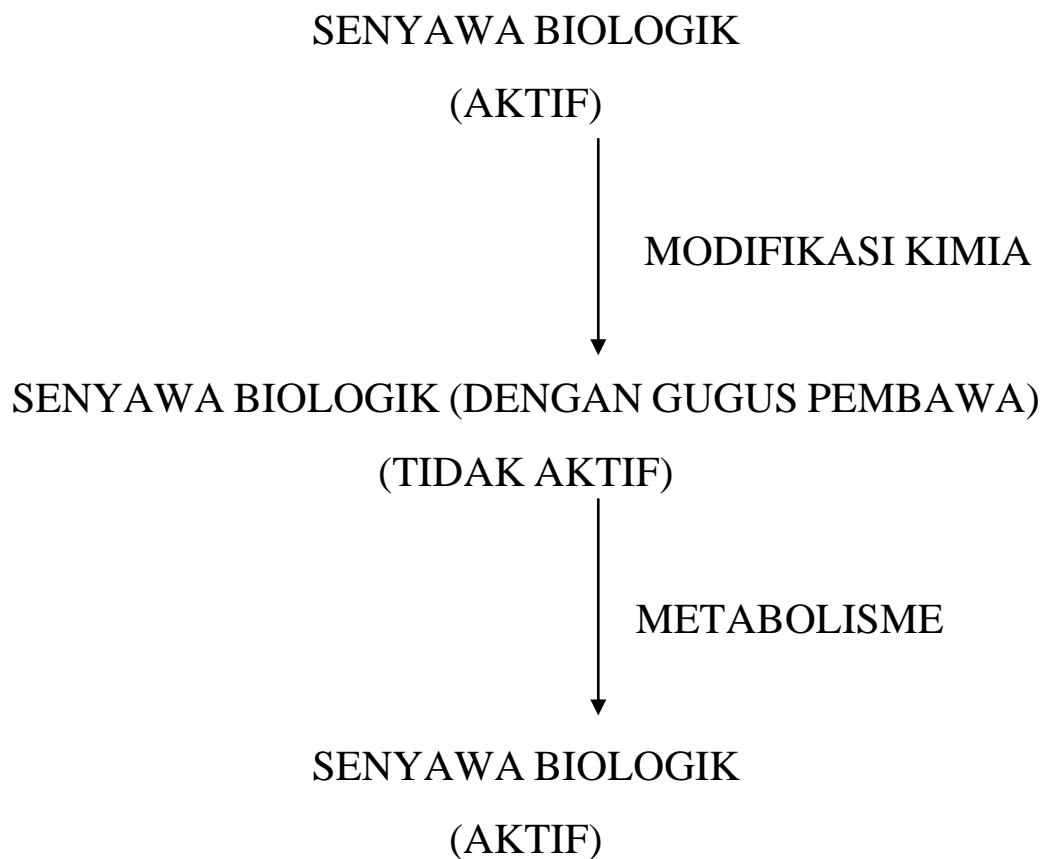
a. GUGUS-GUGUS PEMBAWA

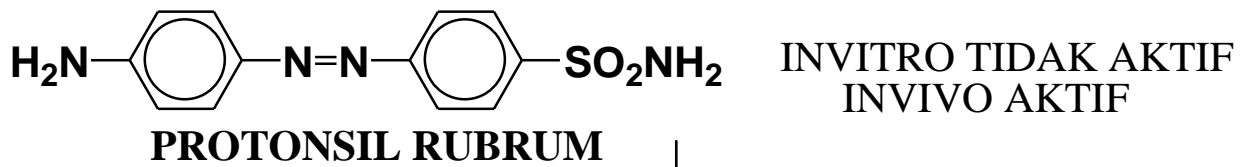


FUNGSI GUGUS PEMBAWA :

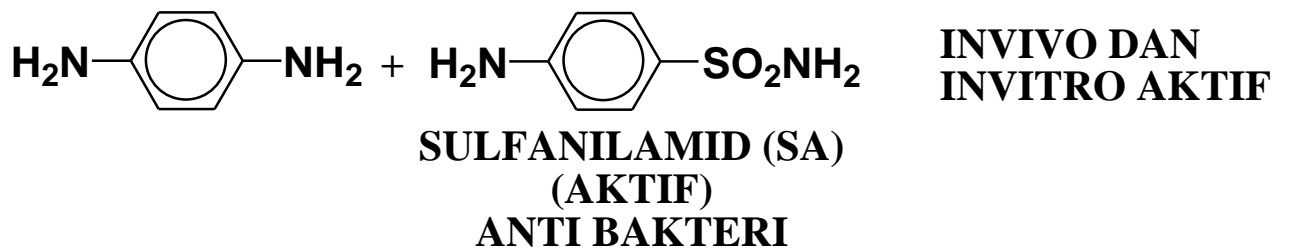
MENGANTARKAN AGAR BAGIAN AKTIF MENCAPAI TEMPAT AKSI.

PRINSIP LATENSIASI OBAT





↓  
(AZOREDUKTASE  
ENZIMIK)



GUGUS-GUGUS PEMBAWA :

- TERBATAS
- TERSELEKSI
- TERIKAT
- TERSEDIA
  
- GUGUS TERBATAS

GUGUS-GUGUS YANG BESAR MENCEGAH  
DITERUSKANNYA OBAT-OBAT MELALUI MEMBRAN SEL.  
CONTOH : SUKSINIL SULFATIAZOL.

- GUGUS TERSELEKSI / TERPILIH

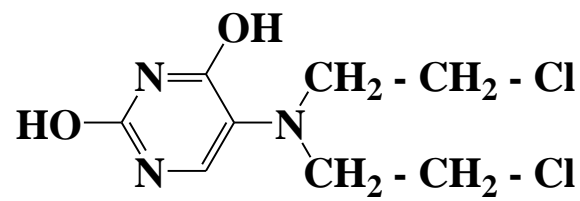
GUGUS-GUGUS YANG DAPAT MEMBANTU MEMILIH JALAN-JALAN SPESIFIK UNTUK DISTRIBUSI OBAT.

CONTOH : URASIL MUSTARD.

- GUGUS TERIKAT

GUGUS-GUGUS YANG DAPAT TERIKAT PADA MOLEKUL OBAT DENGAN SEDEMIKIAN KUAT, SEHINGGA HANYA DAPAT LEPAS PADA TEMPAT YANG KHUSUS.

CONTOH : URASIL MUSTARD.



- GUGUS TERSEDIA

GUGUS-GUGUS YANG SETELAH MEMAINKAN PERANANNYA SEBAGAI PEMBAWA, KEMUDIAN DIBUANG DENGAN MEMBEBAKANKAN BAGIAN YANG AKTIF DENGAN PROSES BIOAKTIVASI.

CONTOH : PROTONSIL RUBRUM.

GUNA GUGUS PEMBAWA :

1. MODIFIKASI DURASI AKSI OBAT
2. LOKALISASI DALAM SEL ATAU OTOT YANG DITUJU

3. MENGATASI KESULITAN FARMASETIS
4. MODIFIKASI PADA TRANSPORT DAN DISTRIBUSI OBAT DALAM BADAN
5. MENGURANGI TOKSISITAS SENYAWA-SENYAWA TERTENTU

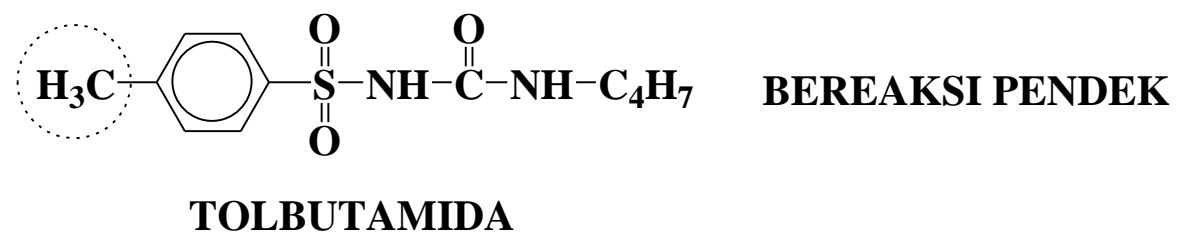
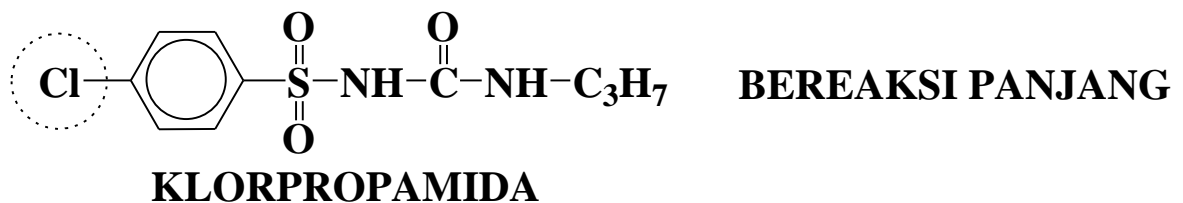
## 1. MODIFIKASI DURASI AKSI OBAT

### - AKSI DIPERPANJANG

- ESTERIFIKASI
- PEMBENTUKAN KOMPLEKS
- PEMBENTUKAN GARAM
- KONVERSI SENYAWA JENUH → TIDAK JENUH

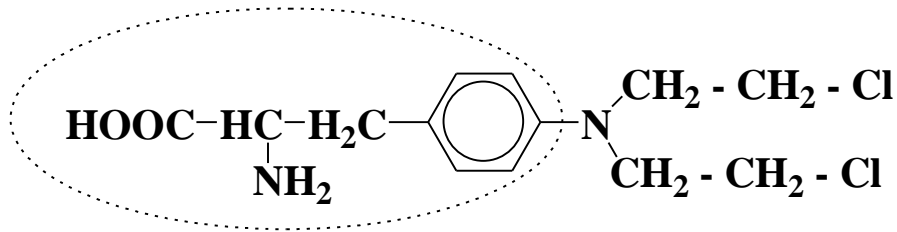
### - AKSI DIPERPENDEK

GUGUS STABIL → DIGANTI GUGUS LABIL



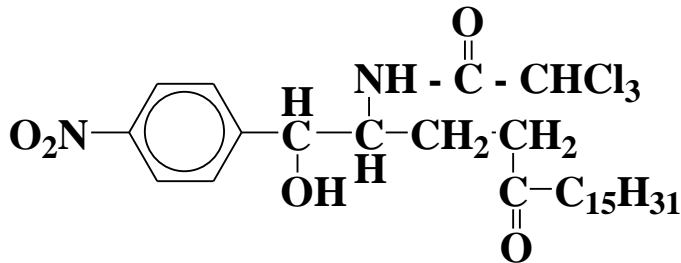
## 2. LOKALISASI DALAM SEL ATAU OTOT YANG DITUJU





**MEFTALAN**

### 3. FORMULASI FARMASETIS

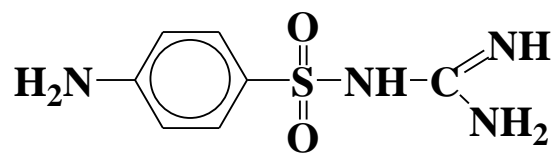


**KLORAMFENIKOL PALMITAT**

### 4. MODIFIKASI PADA TRANSPORT DAN DISTRIBUSI OBAT DALAM BADAN

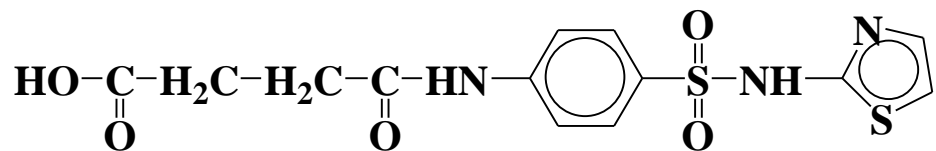
SULFA

GUANIDIN



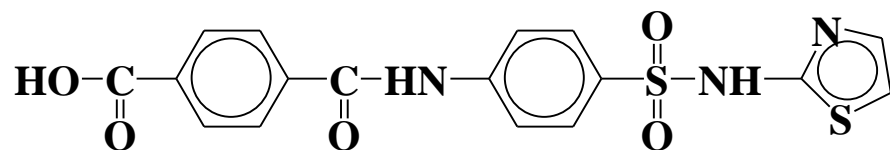
SUKSINIL

SULFATIAZOL

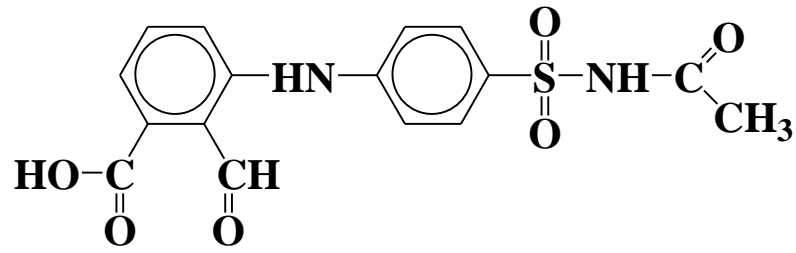


PTALIL

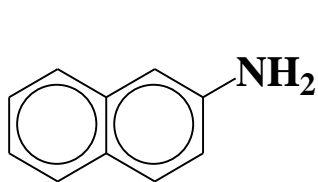
SULFATIAZOL



PTALIL  
SULFAETAMID

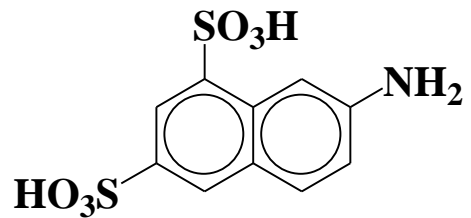


## 5. MENGURANGI TOKSISITAS SENYAWA-SENYAWA TERTENTU



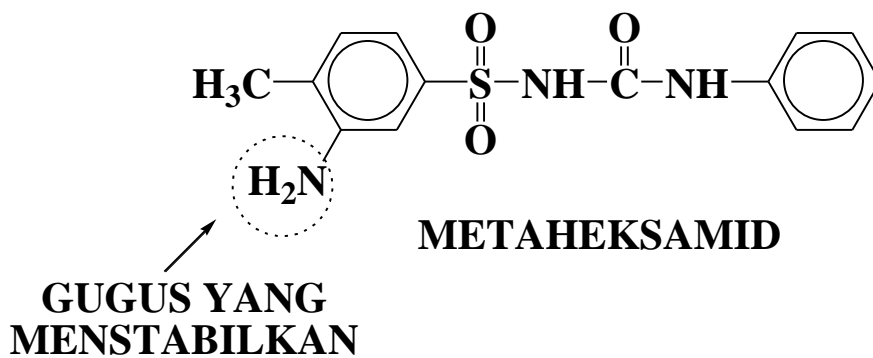
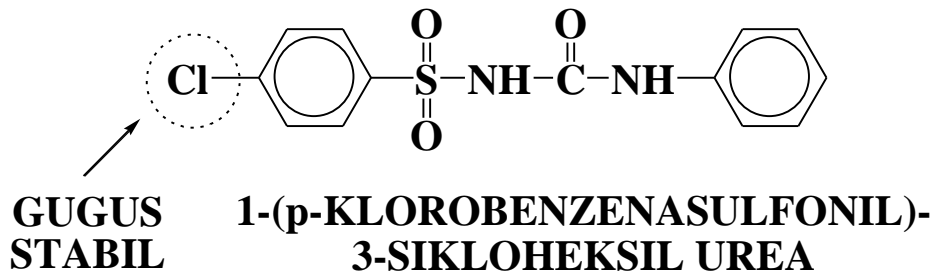
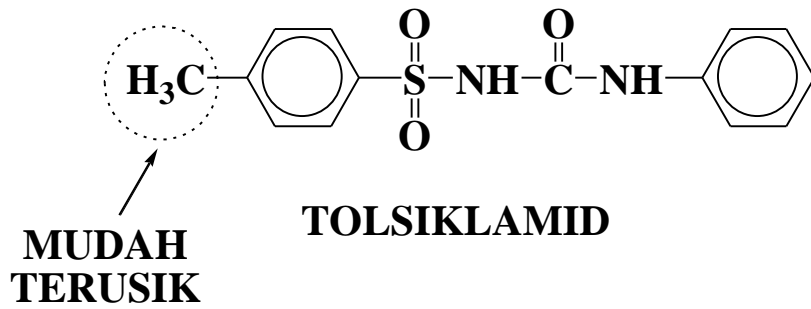
NAFTILAMIN

**SULFONASI**  
→



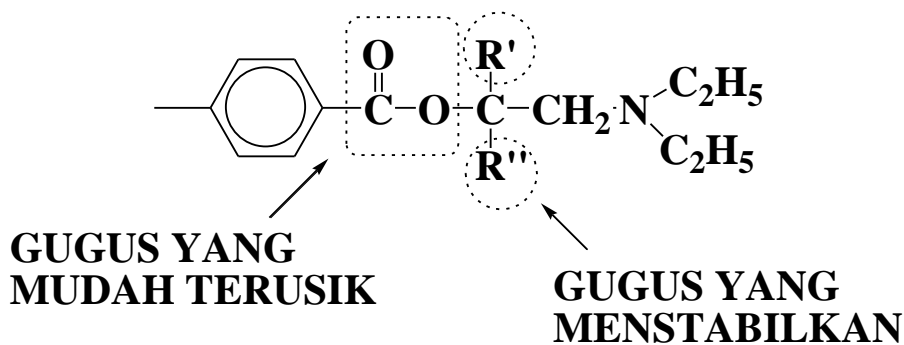
**6,8 - ASAM DISULFONAT-  
2-NAFTILAMIN**

b. GUGUS-GUGUS YANG MUDAH TERUSIK

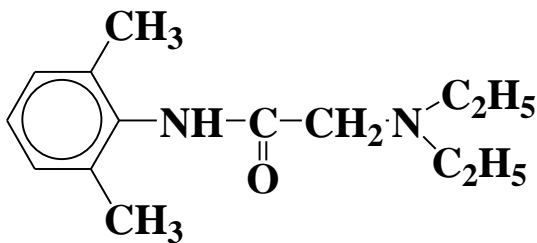


STABILISASI GUGUS-GUGUS YANG MUDAH TERUSIK OLEH  
SUBSTITUSI YANG COCOK

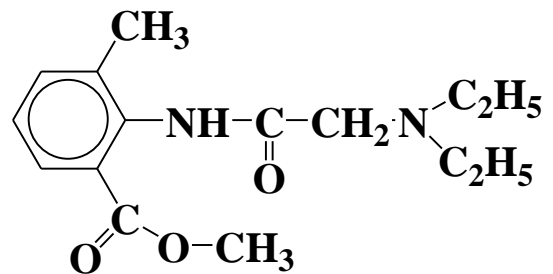
STRUKTUR



R	R'	R''	KECEPATAN HIDROLISIS DALAM SERUM MANUSIA
- F	- H	- H	3000
- NH <sub>2</sub>	- H	- H	500
- NH <sub>2</sub>	- CH <sub>3</sub>	- CH <sub>3</sub>	0
- NH <sub>2</sub>	- H	- CH <sub>3</sub>	15



**LIDOKAIN  
(BEREAKSI PANJANG)**



**TOLIKAIN  
(BEREAKSI PENDEK)**

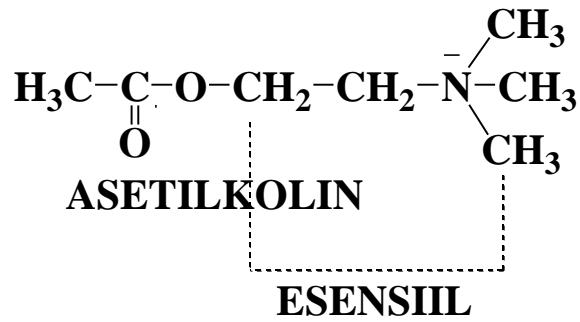
c. GUGUS KRITIKAL DAN NON KRITIKAL

KRITIKAL : TERLIBAT DALAM KOMPLEKS OBAT-RESEPTOR

→ ESENSIAL UNTUK AKSI FARMAKOLOGIK.

NON KRITIKAL :

- TIDAK BERINTERAKSI DENGAN RESEPTOR
- RELATIF DAPAT BERVARIASI → MODIFIKASI SIFAT-SIFAT FISIKA-KIMIA



d. GUGUS BIOISOSTERIK

GUGUS ISOSTERIK DAN BIOISOSTERIK

→ FARMAKOLOGI MOLEKULAR



MODIFIKASI MOLEKUL

LANGMUIR 1919

ISOTER : JUMLAH DAN SUSUNAN ELEKTRON SAMA

$\text{N}_2$  &  $\text{CO}$

$\text{N}_3^-$  &  $\text{NCO}^-$

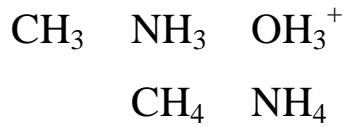
$\text{N}_2\text{O}$  &  $\text{CO}_2$

SIFAT FISIKA SAMA

GRIMM 1925

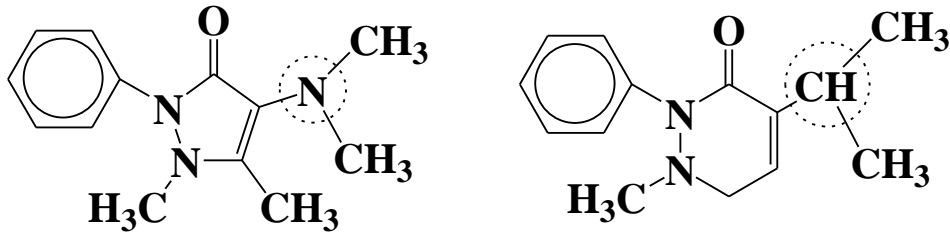
ELEKTRON TOTAL

6	7	8	9	10	11
C	N	O	F	NC	$\text{NA}^+$
	CH	NH	OH	FH	-
		$\text{CH}_2$	$\text{NH}_2$	$\text{OH}_2$	$\text{FH}_2^+$



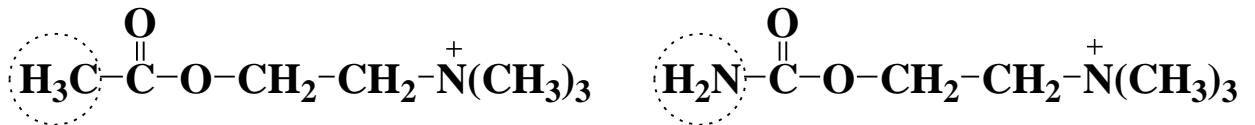
CONTOH :

1. AMINOPIRIN DAN ISOSTERNYA



**AKTIVITAS ANTIPIRETIK SAMA**

2. ASETILKOLIN DAN KARBAKOL



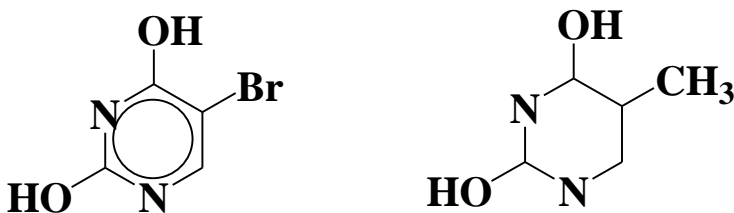
**AKSI MUSKARINIR SAMA**



**2-FENIL ALANIN**

**FENIL ALANIN**

3. 5-BROMOURASIL ANTAGONIS THYMIN



e. GUGUS HAPTOFORIK DAN FARMAKOFORIK



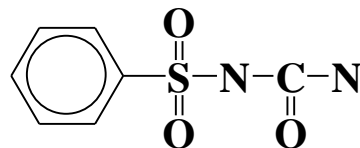
MENOLONG DALAM  
PENGIKATAN OBAT  
KE RESEPTOR



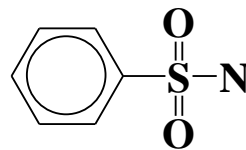
GUGUS YANG  
BERTANGGUNG JAWAB  
ATAS AKSI BIOLOGIK

AKSI BIOLOGIK DARI :

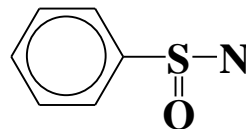
SULFONIL UREA (I)  
(ANTI DIABETIK)



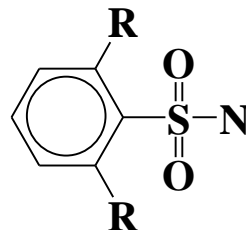
SULFONAMID (II)  
(BAKTERIOSTATIK)



SULFON (III)  
(HAMBATAN DARI KARBONIC  
ANHIDRASE)



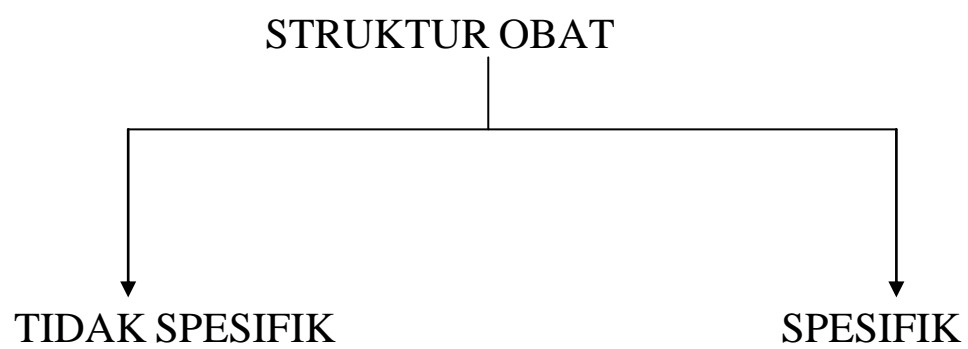
SULFON (IV)  
(SALURETIK)



	I	II	III	IV
--	---	----	-----	----

$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	+++	-	-	-
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	+++	++	-	-
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{Imidazole}$	-	+++	-	-
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}_2$	-	++	+++	+
$\text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}_2$	-	-	+++	-
$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Imidazole})-\text{SO}_2-\text{NH}_2$	-	-	++	+++





## AKTIVITAS BIOLOGI

### TERGANTUNG FISIKA-KIMIA

- KELARUTAN, TEKANAN UAP, KOEFISIEN PARTISI, TEGANGAN PERMUKAAN.
- KEJENUHAN RELATIF 0,01-1
- STRUKTUR BERBEDA, AKTIVITAS BIOLOGI SAMA.
- MODIFIKASI SEDIKIT DALAM STRUKTUR KIMIA.
- TIDAK MENGHASILKAN PERUBAHAN AKTIVITAS BIOLOGI YANG NYATA.

## STRUKTUR KIMIA

- BENTUK, UKURAN, GUGUS FUNGSIONAL, REAKTIVITAS.
- $< 0,01$
- STRUKTUR KARAKTERISTIK DAN FUNDAMENTAL.
- 
- MENYEBABKAN PERUBAHAN AKTIVITAS BIOLOGI DARI SAMA-ANTAGONIS.

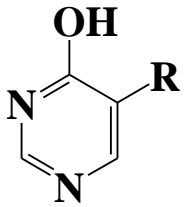
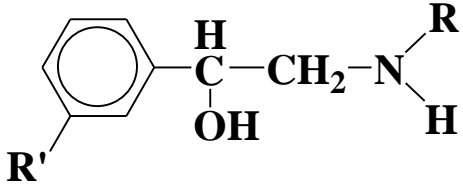
A = $P_T / P_O$	SENYAWA ANESTESI	$P_T/P_O$
A = KEJENUHAN RELATIF	NITROGEN OKSIDA	0,01
$P_T$ = TEKANAN PARSIAL OBAT DALAM LARUTAN	ETILEN	0,01
	ETIL ETER	0,05
$P_O$ = TAKANAN UAP SENYAWA MURNI		0,04
	ETIL BROMIDA	0,02
		0,02
	KLOROFORM	0,01
A = $S_T / S_O$	SENYAWA BAKTERISIDA	$S_T/S_O$
$S_T$ = KONSENTRASI MOLAR YANG DIBUTUHKAN UNTUK MENGHASILKAN EFEK BIOLOGI.	TIMOL	0,38
	OKTANOL	0,88
	FENOL	0,11
	ANILIN	0,44
$S_O$ = KELARUTAN MOLAR OBAT	PROPANALDEHID	0,37
	ASETON	0,40
	METIL ETIL KETON	0,40
	METANOL	0,33
	RESOLSINOL	0,54

AKTIVITAS BIOLOGI YANG BERKAITAN  
DENGAN SISTEM CINCIN KHUSUS

SISTEM CINCIN	PROTOTIP OBAT	AKTIVITAS BIOLOGI
ISOKINOLIN	EMETIN	EMETIK
	PAPAVERIN	VASODILATOR
	MORFIN	ANALGETIK, EUFORIK
	TUBOKURARIN	KURARIFORM
	PURIN, PTERIDIN	KAFEIN, TEOFILIN
	ASAM PTEROILGLUTAMAT	VITAMIN
	AMETOPTERIN	ANTI LEUKIMIA
	6-MERKAPTOPURIN	INHIBITOR TUMOR
	FENOTIAZIN	FENOTIAZIN
	FENOPROPAZIN	ANTI PARKINSON
	PROMETAZIN	ANTI HISTAMIN
	KLORPROMAZIN	ANTI EMETIK

**EFEK PERUBAHAN STRUKTUR MINOR  
PADA AKTIVITAS BIOLOGI**

STRUKTUR	AKTIVITAS BIOLOGI	KLASIFIKASI FARMAKOLOGI
$R-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}'$		HIPOGLISEMIK

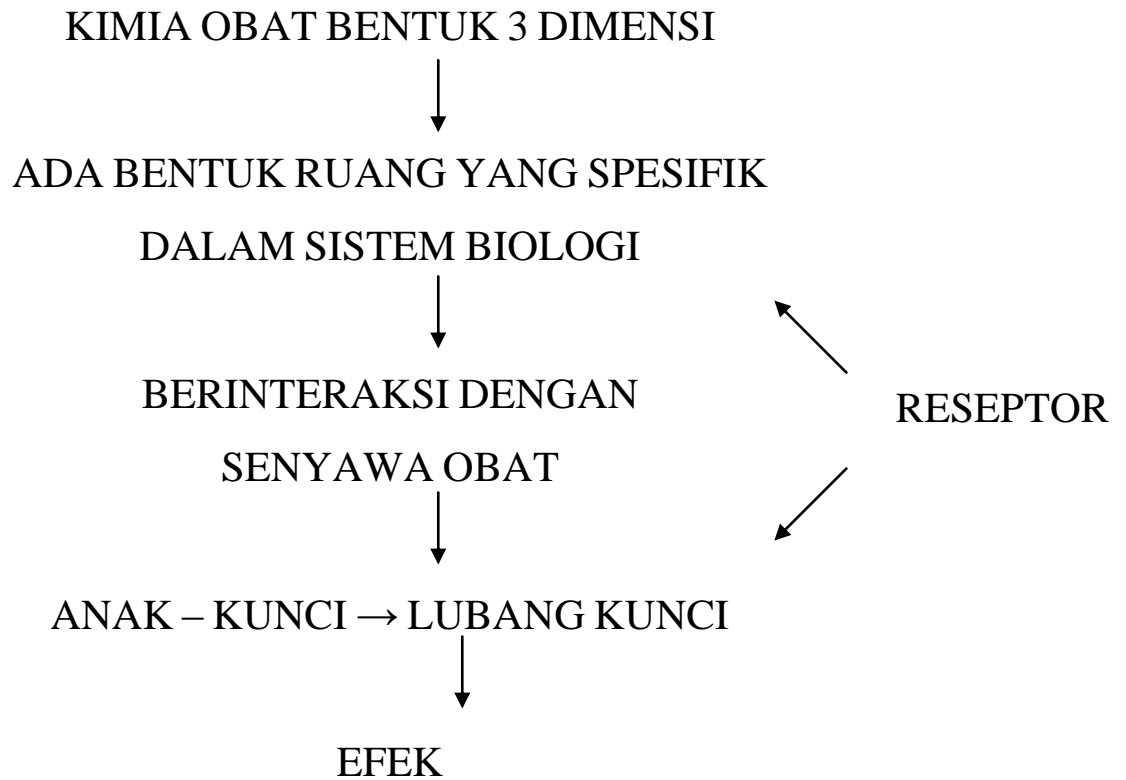
R=CH <sub>3</sub> , R'=C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (..... UTAMIL)	AKSI PENDEK	
R=Cl, R'=C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (KLORPROPAMIN)	AKSI PANJANG	
		KOLINERGIK
R=CH <sub>3</sub> (JAMUR)	METABOLIT	
R=F (	ANTI METABOLIT	
		
R=CH <sub>3</sub> (EPINEFRIN)	HIPERTENSI	
R'=CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (ISOPROPENIL)	HIPOTENSI	

## TEORI SISI RESEPTOR

### ADAKAH HUBUNGAN ANTARA

- STRUKTUR KIMIA OBAT – AKTIVITAS BIOLOGI
  - GUGUS FUNGSI – AKTIVITAS BIOLOGI
  - BENTUK 3 DIMENSI – AKTIVITAS BIOLOGI

### HAMPIR SEMUA STRUKTUR



SINTESIS OBAT → UJI AKTIVITAS BIOLOGI

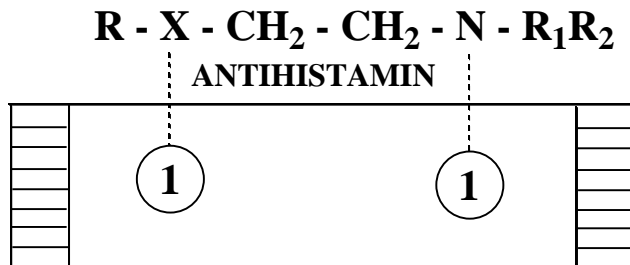
↓

FARMAKOFOR

STRUKTUR YANG DIPERLUKAN  
UNTUK AKTIVITAS BIOLOGI

STRUKTUR :

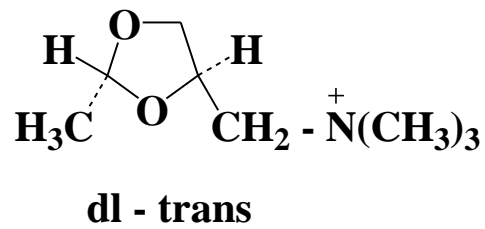
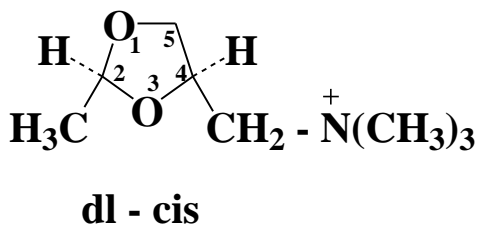
- MEMPUNYAI 2 GUGUS FUNGSI ATAU LEBIH
- JARAK GUGUS-GUGUS TERSEBUT SPESIFIK



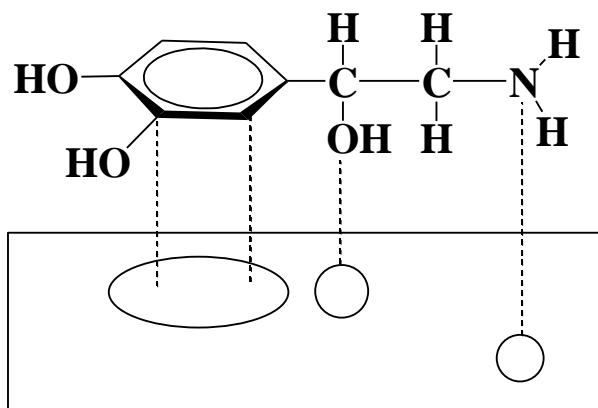
X & N HARUS TERPISAH  
OLEH 2/3 ATOM C

R = STRUKTUR SIKLIK YANG BESAR

R<sub>1</sub> DAN R<sub>2</sub> =

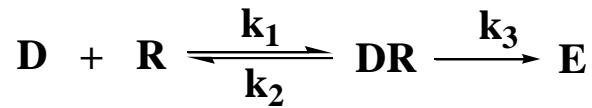


### 1,3-DIOKSAN



### l-NOREPINEFRIN

ANTARAKSI ANTARA OBAT DAN SISI RESEPTOR



D = OBAT


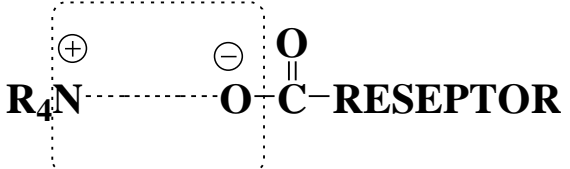
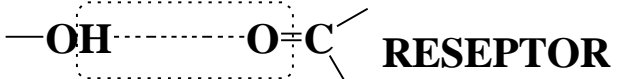
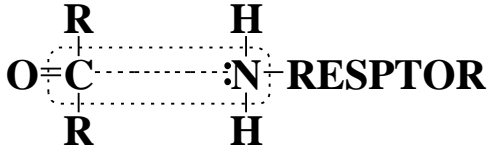
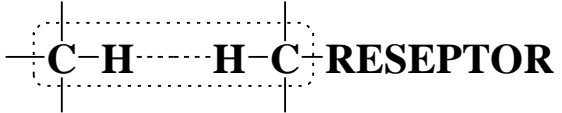
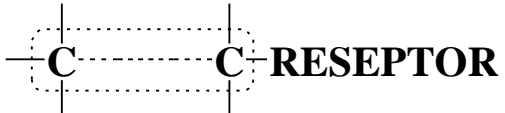
R = RESEPTOR

DR = KOMPLEKS OBAT-RESEPTOR

E = EFEK BIOLOGI

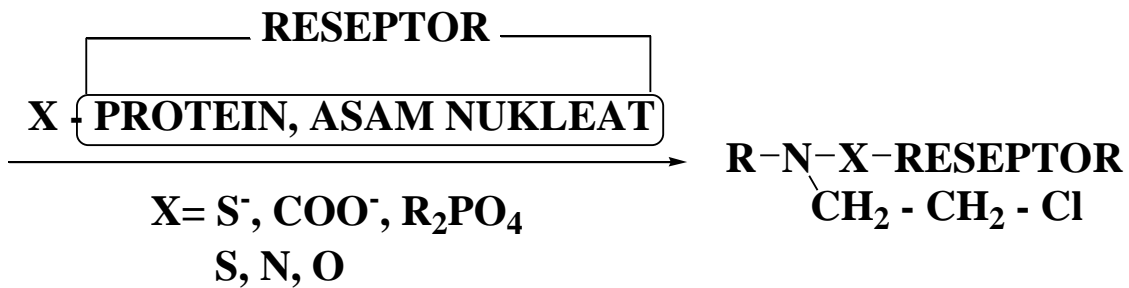
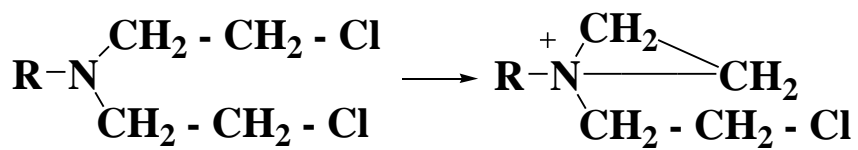
$K_1, K_2, K_3$  = TETAPAN ABSORPSI, DESORPSI DAN HASIL EFEK

### IKATAN OBAT – RESEPTOR

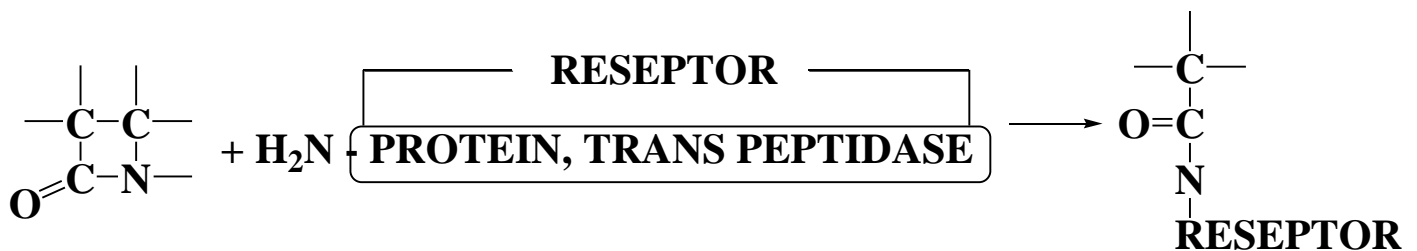
MACAM IKATAN	KEKUATAN IKATAN (KKAL/MOL)	CONTOH
KOVALEN	40 – 110	
IONIK	5 – 10	
HIDROGEN	1 – 7	
DIPOL-DIPOL	1 – 7	
HIDROFOB	1	
VAN DER WAALS	0,5 - 1	



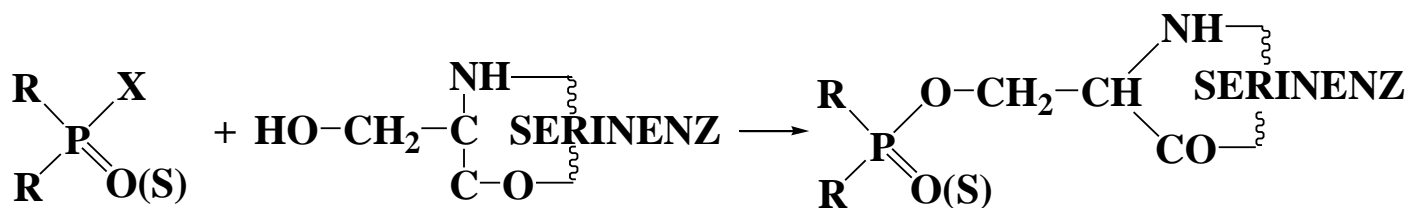
## IKATAN KOVALEN



## ALKILASI



## ASILASI



## FOSFORILASI

## IKATAN IONIK

OBAT-OBAT TERTENTU : STIMULAN SSP DAN DEPRESAN  
BERBAHAYA BILA AKSINYA DIPERPANJANG.

→ IKATAN HARUS TIDAK TERLALU KUAT TETAPI CUKUP  
STABIL.

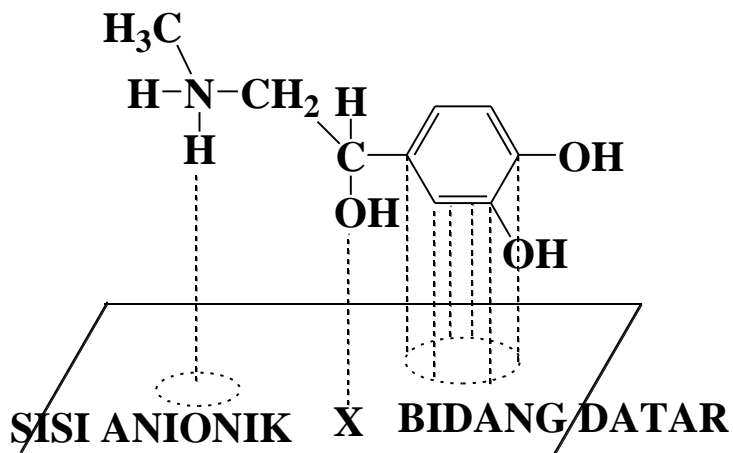
BEBERAPA GUGUS YANG TERIONISASI KUAT  
PADA RESEPTOR

GUGUS	pKa	% TERIONISASI
GUGUS ASAM ( $-XH \rightarrow -X^- + H^+$ )		BENTUK ANIDA (pH 7,4)
A – KARBOKSIL (UJUNG)	1,8 – 2,4	100
B – KARBOKSIL (ASAM ASPARTAT)	3,7	99,98
GUGUS BASA ( $\equiv N: + H^+ \rightarrow \equiv NH^+$ )		BENTUK KATION (pH 7,4)
GUANIDINUM (ARGININ)	12,5	100
AMIDA N (ASPARAGIN)	8,8	96,17

SENYAWA OBAT YANG TERIONISASI KUAT  
PADA pH

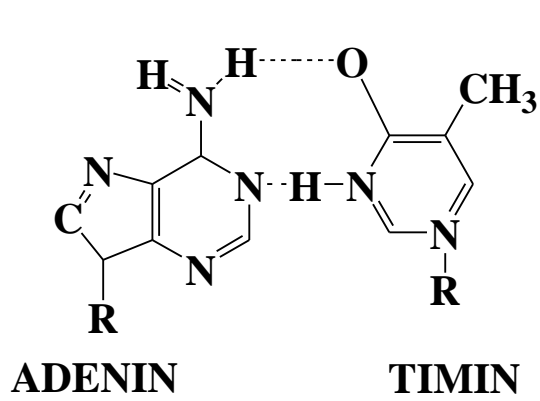
SIFAT	pKa	% TERIONISASI
OBAT BERSIFAT ASAM		BENTUK ANION

(-XH → - X <sup>-</sup> + H <sup>+</sup> )		
BENZIL PENISILIN (ANTI BIOTIK)	2,76	100
ASAM ASETILSALISILAT (ANALGETIK)	3,49	99,99
OBAT BERSIFAT BASA (EN : +H <sup>+</sup> → ≡NH <sup>+</sup> )		BENTUK KATION
ATROPIN (SENYAWA PENGHAMBAT .....)	9,85	99,44
EFEDRIN (SIMPATOMIMETIK)	9,36	98,92
MORFIN (ANALGETIK)	7,87	74,69
OBAT AMONIUM KUARTENER (100% TERIONISASI)		
TUBOKURARIN KLORIDA (KURARIFORM)		
BENZALKONIUM KLORIDA (BAKTERIOSTATIK)		

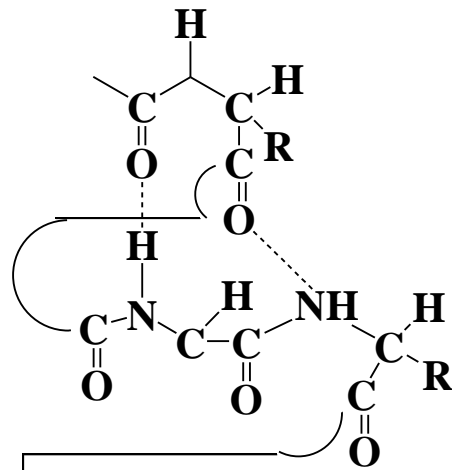


**INTERAKSI (-)-EPINEFRIN DENGAN  $\alpha$  - RESEPTOR  
SISTEM SARAF SIMPATIK**

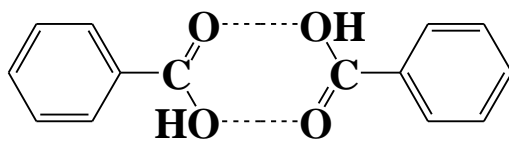
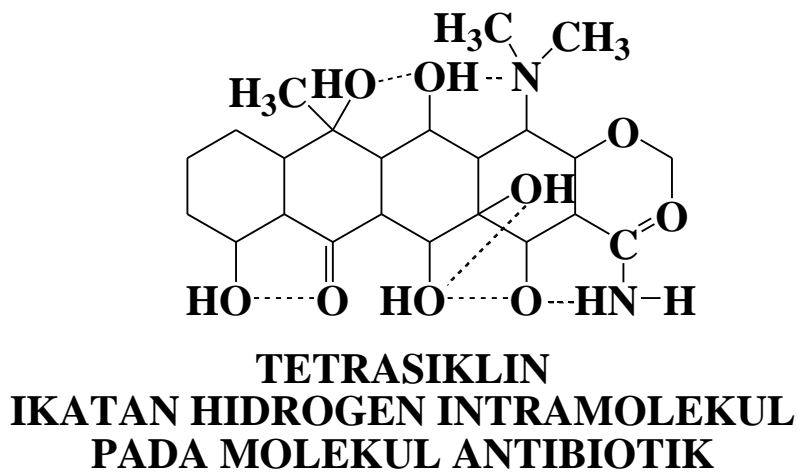
## IKATAN HIDROGEN



**IKATAN HIDROGEN  
DIANTARA PASANGAN  
BASA PADA DNA**



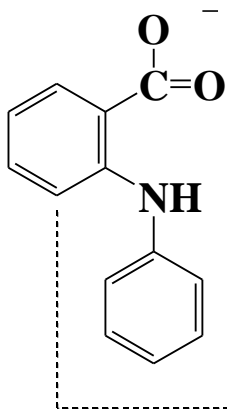
**IKATAN HIDROGEN  
DIANTARA IKATAN PEPTIDA  
PADA PROTEIN**



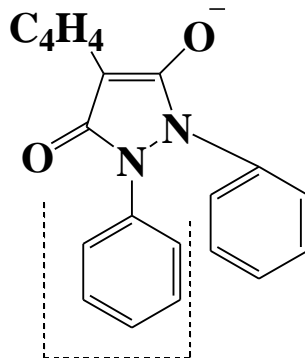
**IKATAN HIDROGEN INTERMOLEKUL  
PADA DIMER ASAM BENZOAT**

**IKATAN HIDROGEN PADA SISTEM BIOLOGI  
DAN MOLEKUL OBAT**

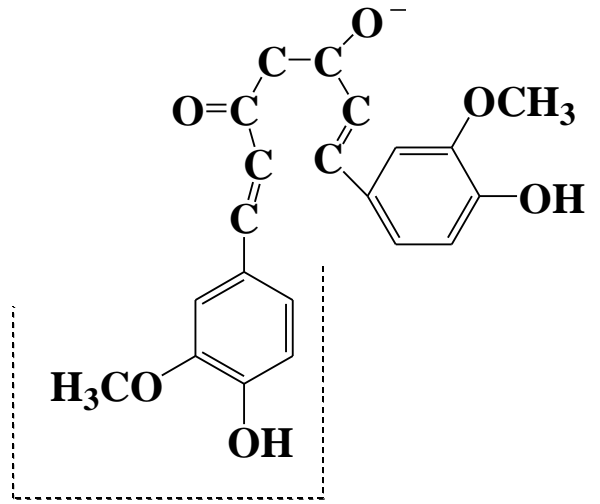




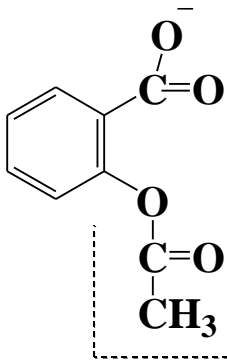
**ASAM FENAMAT**



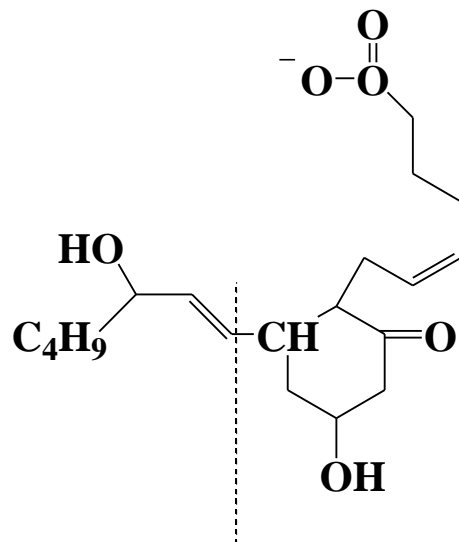
**FENILBUTAZON**



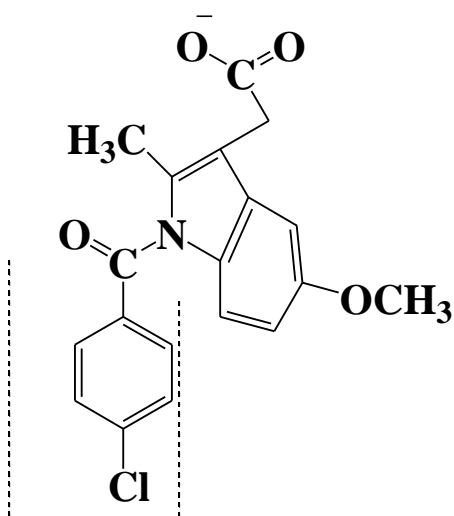
**KURKUMIN**



**ASAM ASETILSALISILAT**



**PGE**



**INDOMETAZIN**