

Hubungan Kelarutan & Aktivitas Biologis Obat

Penyaji Kuliah :
Prof.Dr.rer.nat. Effendy De Lux Putra, SU, Apt.

A. Aktivitas Biologis Senyawa Seri Homolog

1. n-alkohol, alkilresorsinol, alkilfenol & alkilkresol (antibakteri)
2. ester asam p-aminobenzoat (anestesi lokal)
3. alkil 4,4'-stilbenediol (hormon esterogen)

B. Hub Koef Part dgn Efek Anestesi Sistemik

1. Teori Wulf & Featherstone (1957)
2. Teori Pauling (1961)

C. Prinsip Ferguson

D. Model Kerja Obat

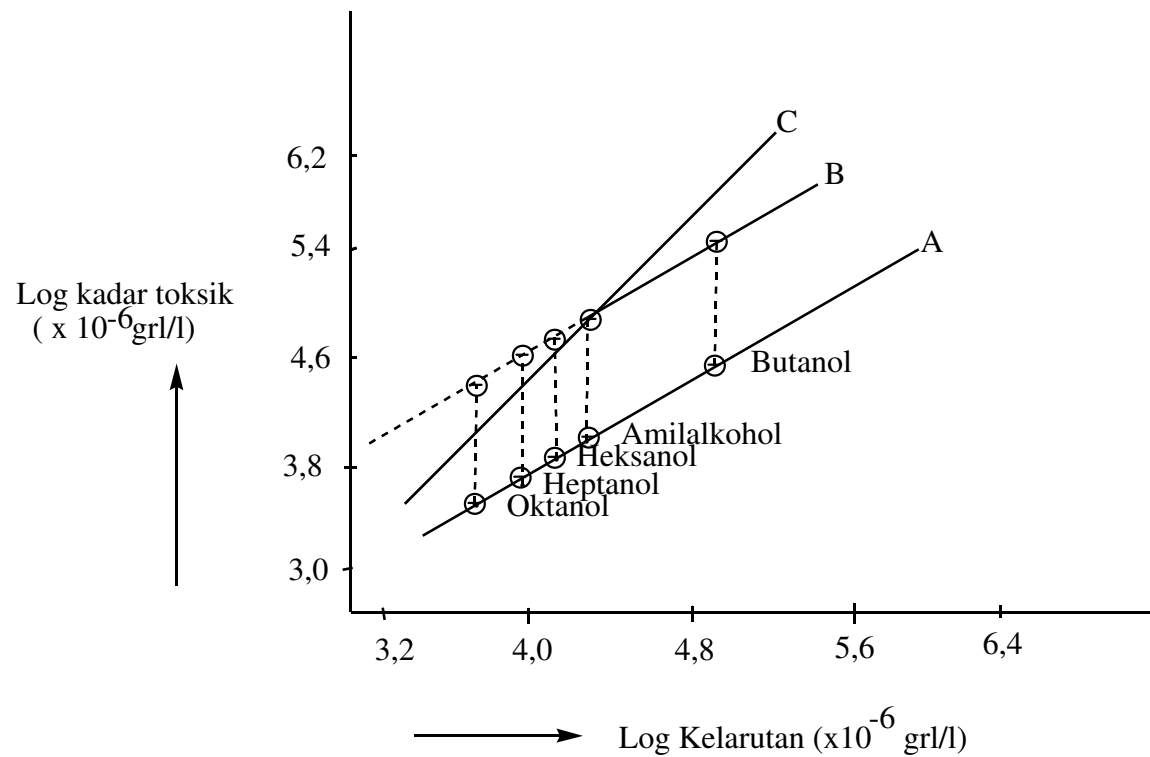
1. Senyawa berstruktur tidak Khas : Obat anestesi sistemik, Insektisida
2. Senyawa berstruktur Khas : O antikanker, antimalaria, antibiotika, adrenergik, antihistamin, diuretika

A. Aktivitas Biologis Senyawa Seri Homolog

- Suatu seny seri homolog sukar t'disosiasi
- Pbedaan str hanya menyangkut pbedaan jml & pjg rantai at C
- Ternyata intensitas efek biologisnya tgg pd jml at C
- Cth seny seri homolog :
 1. n-Alkohol, alkilresorsinol, alkilfenol & alkilkresol (antibakteri)
 2. Ester asam p-aminobenzoat (anestesi lokal)
 3. Alkil 4,4'-stilbenediol (hormon estrogen)

- Mkin pjg rantai at C, mkin b'+ bgn mol yg bsft non polar & tjadi p'ubahan SF: t.d., b'- klrt dlm air, ↑koef part lemak/air, teg permukaan & kekentalan
- Diikuti dgn ↑aktivitas biologis sampai tcapai aktivitas maks.
- If pjg rtai at C trus di↑kan, tjadi ↓aktivitas sec drastis
- Krn mkin b+jml at C, mkin b- klrt seny dlm air, b'arti klrt dlm CES jg b- Klrt seny dlm CES bhub dgn proses transpor O ke sisi kerja (site of action) or reseptor
- Oki klrt & koef part lemak/air mrpkn SF ptg dr seny seri homolog utk dpt mhsik aktivitas biologis

Gbr 13 Hub klrtn & aktivitas antibakteri n-alkohol primer thd kuman Bacillus typhosus (A) & Staphylococcus aureus (B)



- Dari grafik tlihat adanya "grs kejenuhan" (C).
- Seny di bwh grs kejenuhan menunjukkan bhw pd kdr tsb lrt jenuhnya can cause effect antibakteri
- Di atas grs kejenuhan seny tsb tdk memp klrt yg cukup utk mberi efek antibakteri
- Ttk potong antara grs aktifitas seny seri homolog & grs kejenuhan tgtg pd daya tahan bakteri
- Bakteri yg lbh kebal (resisten) need kdr lbh tinggi utk mbunuhnya, shg ttk potong tjadi lbh awal

■ Cth seri homolog:

1. Seri homolog n-alkohol

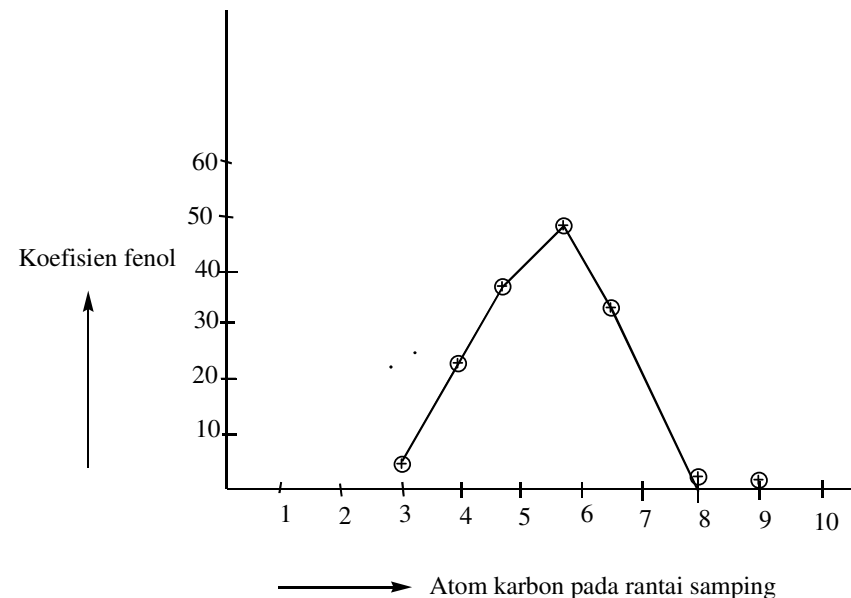
- Seri homolog n-alifatik alkohol primer, pd jml at C1 sampai C7 shaw aktivitas antibakteri thd *Bacillus typhosus* yg mkin meningkat & mcapai maks pd jml at C=8
- Pd jml at $C > 8$ aktivitas ↓ sec drastis
- Thd *Staphylococcus aureus* aktivitasnya mcapai maks pd jml at C=5

- Rantai alkohol yg bcabang: alkohol sekunder & tersier, memp klrt dlm air lbh bsr, nilai koef part lemak/air lbh rdh dbdg alkohol primer shg aktivitas antibakteri lbh kecil
- Cth: Aktivitas n-heksanol 2x > heksanol sekunder & 5x > heksanol tersier
- Adanya ik rkp \uparrow klrt dlm air & \downarrow aktivitas antibakteri
- Alkohol dgn BM bsr : setilalkohol, praktis tdk lrt dlm air shg tdk bkhasiatmsbg antibakteri

Gbr 14 Aktivitas antibakteri seri homolog 4-n-alkilresorsinol thd *Bacillus typhosus*

2. Seri homolog 4-n-alkilresorsinol

- Aktivitas antibakteri thd *Bacillus typhosus* reach max at jml at C=6
- Thd *Staphylococcus aureus* reached at C=9



3. Seri homolog ester asam vanilat

- Tabel 5. Hub str seri homolog ester asam vanilat & aktivitas antibakterinya thd *Staphylococcus aureus*

Ester asam vanilat	Koefisien Fenol thd <i>Staphylococcus aureus</i>
Metil	1,7
Etil	7,3
n-Propil	33,4
Isopropil	11,2

4. Seri homolog ester asam p-hidroksibenzoat

Tabel 6. Hubungan struktur seri homolog ester asam p-hidroksibenzoat (PHB) dengan nilai koefisien partisi & aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*

Ester PHB	Koefisien partisi	Koefisien fenol terhadap <i>Staphylococcus aureus</i>
Metil	1,2	2,6
Etil	3,4	7,1
n-Propil	13	15
Isopropil	7,3	13
Alil	7,6	12
Butil	17	37
Benzil	119	83

B. Hub Koef Part dgn Efek Anestesi Sistemik

- Koef part pertama x dihub dgn akt bio O penekan SSP, yi efek hipnotik & anestesi, oleh Overton & Meyer (1899)
- Mrk mberi 3 postulat yg berhub dgn efek anestesi suatu seny, dikenal sbg teori lemak, sbb:
 1. Seny kimia yg tdk reaktif & mdh lrt dlm lemak: eter, hidrokarbon & hidrokarbon terhalogenasi, dpt mberi efek narkosis pd jrgn hidup sesuai dgn kemampuannya tdistribusi ke dlm jrng sel
 2. Efek tlht jls trtm pd sel-sel yg bnyk mgdg lemak
 3. Efisiensi anestesi or hipnotik tgtg pd koef part lemak/air or distr seny dlm fase lemak & fase air jrgn

- Dr postulat di atas disimpulkan bhw ada hub antara aktiv anestesi dgn koef part lemak/air
- Teori ini hanya mengemukakan afinitas suatu seny thd sisi kerja saja & tdk menunjukkan bgmn mknsm kerja biologisnya & jg tdk dpt mjlsk why suatu seny yg memp koef part lemak/air tinggi tdk selalu dpt menimbulkan efek anestesi
- Teori anestesi di atas kmd dilengkapi dgn teori anestesi sistemik lain, yg tdk bdsrk klrtm seny dlm lemak ttpi bdsrk SF yg lain yi ukuran mol & pbtkn mikrokristal hidrat

- **Wulf & Featherstone (1957)**, mengemukakan teori anestesi sistemik yg dikenal sbg teori ukuran molekul
- Bbrp bhn anestetika yg tdk reaktif, dpt mnblk efek anestesi sistemik krn ada hub mdsr antara sft mol dgn efek penekan SSP
- Mrk m'anggap bhw ada hub antara **tetapan volume mol** suatu seny dgn ada tidaknya potensi anestesi
- Tetapan vol mol dpt dicari melalui persamaan van der waals sbb:
- $(P+a/V^2) (V-b) = RT$
- a = tetapan kepolarisasian
- **b = tetapan volume molekul**

- Vol mol (b) oba-obat anestetik selalu $> 4,4$
- Cth: harga b utk :
 - nitrogen oksida = 4,4
 - xenon = 5,1
 - etilen = 5,7
 - siklopropan = 7,5
 - kloroform = 10,2
 - eter = 13,4

- Ruang lateral yg memisahkan mol-mol lemak & prot pd jrgn otak, sec normal ditempati oleh seny-seny yg ternyata memp harga $b < 4,4$
- Cth, harga b utk:
 - H₂O = 3,05
 - O₂ = 3,18
 - N₂ = 3,91
- Wulf & Featherstone menduga bhw obat-obat anestetika di atas dpt menduduki ruang lateral, menyebabkan pemisahan lapisan-lapisan lemak & mengubah str mol.
- P'ubahan ini m'akibatkan penekanan fungsi sel saraf shg timbul efek anestesi

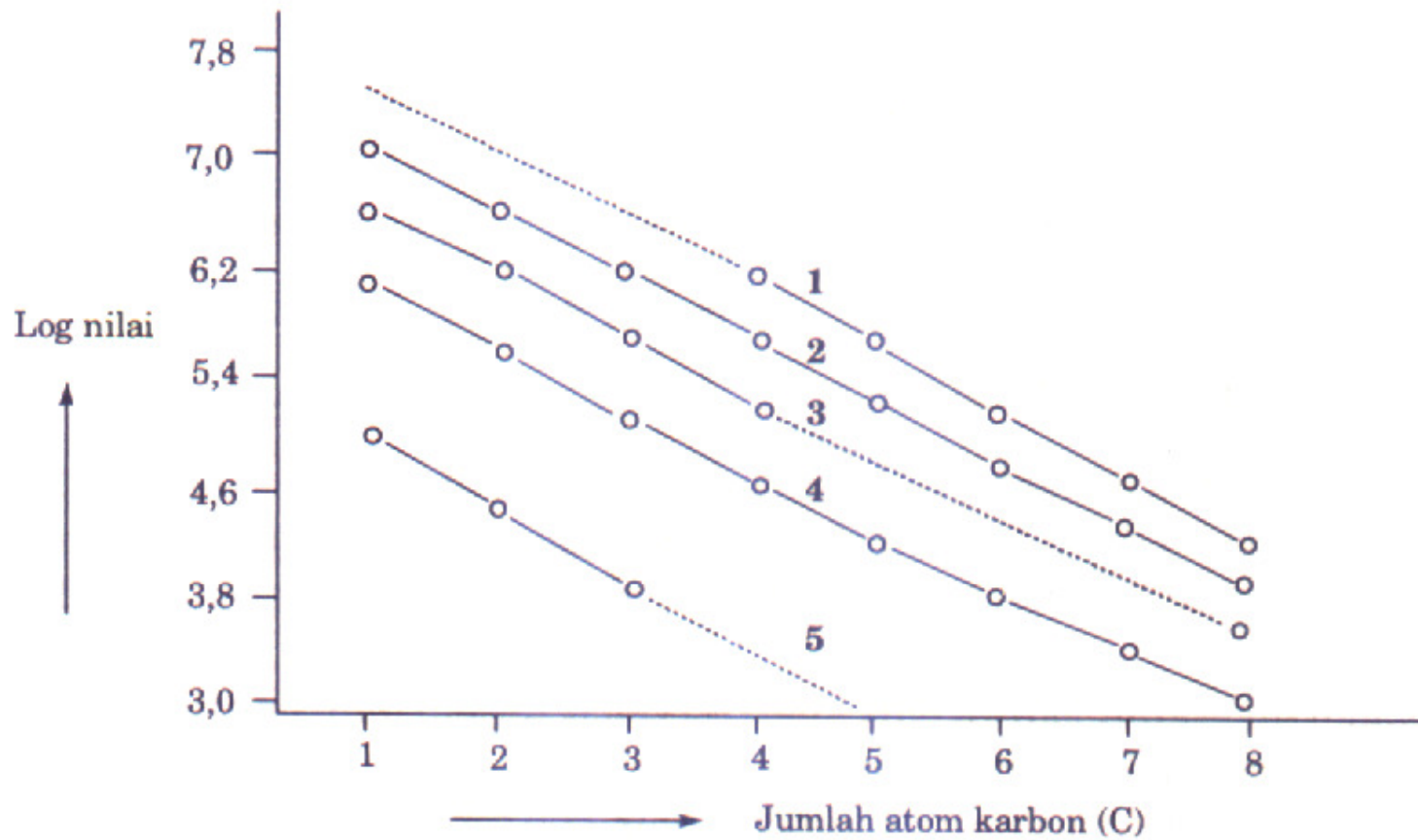
- Teori Pauling (1961), teori anestesi yg penekanannya tdk pd fase lemak SSP, ttpi pd fase air, dikenal dgn **teori klatrat** or **teori air**
- O anestetik yg brp gas or lrt mdh m'uap, bsft inert: xenon & kloroform, memp potensi sama, hanya bbeda pd kemampuan utk mcapai reseptor
- Pd perc in vitro, xenon & kloroform dlm lingk air dpt mbtk mikrokristal hidrat (klatrat) yg stabil

- Pauling m'anggap, pd in vivo, xenon & kloroform akan m'duduki ruang-ruang yg b'isi mol air, kmd
- bersama-sama dgn r'tai spg protein & zat tlrt lain m'ubah str media air yg mengelilinginya shg lbh t'organisasi & distabilkan oleh ik Van Der Waals, mbtk mikrokrystal hidrat
- Mikrokrystal hidrat yg stabil ini dpt menyebabkan prbhn daya hantar rangsangan elektrik yg diperlukan utk memelihara kesadaran mental shg timbul efek anestesi

C. Prinsip Ferguson

- Banyak seny kimia dgn str bbeda ttpi memp SF sama: eter, kloroform, nitrogen oksida, dpt mnblk efek narkosis (anestesi sistemik)
- Ini shaw bhw SF lbh bperan dbdg SK
- Dr perc dik bhw efek anestesi akan sgr tjadi & dp'tahankan pd tkt yg sama asalkan ada cad O dlm cairan tbh
- If cad hbs mk efek anestesi sgr b'akhir
- Ini shaw bhw ada keseimbangan kdr O pd fase eksternal (CES) & biofase (reseptor)
- Pd banyak seny seri homolog aktif ↑sesuai dgn ↑ jml at C

- Fuhner (1904): utk mcapai aktiv sama, agta seri homolog yg lbh tinggi need kdr lbh rdh sesuai persamaan deret ukur:
- $1/3^1, 1/3^2, 1/3^3, 1/3^4, \dots, 1/3^n$
- Cth: seri homolog O penekan SSP: trn alkohol, keton, amin, ester, uretan, hidrokarbon
- Prbhn SF ttt dr suatu seri homolog: tek uap, klrt dlm air, teg permukaan & distr dlm plrt yg saling tdk campur, kdg-kdg jg sesuai dgn persamaan deret ukur
- Nilai log sft-sft fisik n-alkohol primer if dihub dgn jml at C tnyata mberi hub yg linier, dpt dlht pd Gbr 15



- Gbr 15. Hub sft-sft n-alkohol primer dgn jml atom C

Keterangan:

1. Klrtm dlm air ($\text{mol} \times 10^{-6}/\text{l}$)
2. Kdr toksis thd *Bacillus typhosus* ($\text{mol} \times 10^{-6}/\text{l}$)
3. Kdr yg diprlukan utk mnrnk teg permukaan air mjadi 50 dynes/cm ($\text{mol} \times 10^{-6}/\text{l}$)
4. Tek uap pd 25°C ($\text{mm} \times 10^4$)
5. Koef part air/minyak biji kapas ($\times 10^{-3}$)

- SF sec umum mlbtk distr pd bbrp macam fase
- Contoh:
 - a. klrt, mlbtk distr ant padatan or cairan & lrt jnhnya
 - b. Teg permukaan, mlbtk distr ant lrt & permukaan
 - c. Tek uap, mlbtk distr ant cairan & uap

- Prbhn log koef distr ($\log K$) mlbtk sft-sft di atas, hub tsb dinyatakan melalui persamaan sbb:
- $\text{Log } K = (F_2^\circ - F_1^\circ) / RT$
- $F_2^\circ - F_1^\circ =$ pbedaan parsial molal energi bebas seny dlm keadaan baku, pd fase 1 dan fase 2
- Pd seny seri homolog, tiap p+an ggs CH_2 akan mberikan p+an yg tetap pd nilai $F_2^\circ - F_1^\circ$

- Mnrt Ferguson, kdr molar toksik sgt ditentukan oleh keseimbangan distr pd fase-fase yg heterogen, yi fase eksternal, yg kdr seny dpt diukur, dan biofase
- Ferguson menyatakan bhw sbnr tdk prlu menentukan kdr obt dlm biofase (reseptor) krn pd keadaan kesetimbangan kecendr O utk meninggalkan biofase & fase eksternal is sama, walau kdr O dlm tiap fase bbeda
- Kecendr O utk meninggalkan fase disebut **aktivitas termodinamik**
- Utk mjlsk kecendr O dlm meninggalkan biofase & fase eksternal, derajat kejenuhan msg-msg fase mrpkn pdkt yg cukup beralasan

- Cth hub aktivitas biologis O dgn aktivitas termodinamik:
 1. Seri homolog n-alkohol primer, kdr antibakteri thd *Bacillus typhosus* bervariasi antr 0,0034 – 10,8 mol/l, sdg aktiv termodinamiknya berkisar antara 0,33 – 0,88
 2. O penekan SSP yg brp gas or uap: nitrogen oksida, etil klorida, kloroform, asetilen, dietil formaldehid & eter, kdr isonarkotik bervariasi antr 0,5 – 100%, sdg aktiv termodinamiknya bkisar antr 0,01 – 0,07

D. Model Kerja Obat

- Bdsrk model kerja farmakologinya, sec umum O dibagi mjadi dua golongan, yi:
 1. Senyawa berstruktur tidak khas : Obat anestesi sistemik & Insektisida
 2. Senyawa berstruktur khas : O antikanker, antimalaria, antibiotika, adrenergik, antihistamin, diuretika

1. Senyawa berstruktur tidak khas
 - Seny berstr tdk khas is seny dgn str kimia bervariasi, tdk b'interaksi dgn reseptor khas & aktiv biologisnya tdk sec lgsng dipengaruhi oleh str kimia ttpi lbh dipengaruhi oleh SFK: derajat ionisasi, klrt, aktiv termodinamik, teg permukaan & redoks potensial
 - Tlht bhw efek biologis tjadi krn tkumpulnya O pd daerah ptg dr sel shg menyebabkan ketidakaturan rtai proses metabolisme

- Seny berstr tdk khas shaw aktiv fisik dgn karakteristik sbb:
 - a. Efek biologis berhub lgsg dgn aktiv termodinamik & utk menimbulkan efek need dosis relatif bsr
 - b. Walau pbedaan str kimia bsr, asal memp aktiv tmodnmk sama , akan mberikan efek yg sama pula
 - c. Ada kesetimbangan kdr O dlm biofase & fase eksternal
 - d. If tjadi kesetimbangan, aktiv tmodnmk msg- msg fase hrs sama
 - e. P'ukuran aktiv tmodnmk pd fase eksternal jg mcerminkan aktiv tmdnmk biofase

f. Akti tmodnmk (a) dr O yg brp gas or uap
dpt dhtng melalui pers : $a = P1/Ps$

$P1$ = tekanan parsial seny dlm lrt yg
diperlukan utk menimbulkan efek
biologis

Ps = tek uap jenuh senyawa

Aktiv tmodnmk (a) dr O yg brp lrt dpt dhtg
melalui pers : $a = St/So$

St = kdr molar seny yg diperlukan utk
menimbulkan efek biologis

So = klrt senyawa

- Krn hrg Ps & So tetap, mk dmgnkn mntukn & m'amati prbhn Pt & So.
 - If seny memp tek parsial tinggi or kdr dlm fase ektnl tinggi, mk pbdgn Pt/Ps atau St/So besar, biasanya antr 1 – 0,01
 - Ini b'arti bhw seny ddistr k slrh orgnm tanpa diikat sec tetap dlm sel & keseimbangan tjadi pd fase ekstnl & biofase
 - Dmkn pula sbknnya if pbdgn Pt/Ps or S1/So rdh, biasanya krg dr 0,01, seny akan t'ikat pd resptor ttt dlm sel orgnm & keseimbangan tjadi ddlm sel
- g. Seny dgn derajat kejenuhan sama, memp aktiv trmodnmk sama shg derajat efek biologis sama pula. Oki lrt jnh dr seny dgn str yg bbeda dpt mberi efek biologis sama

- Cth seny bstr tdk khas
- 1. **Obat anestetik sistemik** yg brupa gas or uap: etil klorida, asetilen, nitrogen oksida, eter & kloroform
 - Kdr isoanestesinya bervariasi antara 0,05-100%
 - Aktiv trmodnmk bervariasi ant 0,01-0,05 (lihat Tabel 7)

■ Tabel 7. Hub kdr isoanestesi bbrp obat anestesi, berupa uap or gas, dgn aktiv trmodnmk, pd manusia (pd suhu 37° C)

Nama gas/uap	P uap (Ps) mm.	Kdr anestesi (% vol)	P parsial (Pt) mm.	(a) (Pt/Ps)
Nitrogen oksida	59,3	100	760	0,01
Etilen	49,5	80	610	0,01
Asetilen	51,7	65	495	0,01
Etil klorida	1,78	5	38	0,02
Etil eter	830	5	38	0,05
Vinil eter	760	4	30	0,01
Etil bromida	725	1,9	14	0,02
Kloroform	324	0,5	4	0,01

2. Insektisida yg mdh menguap & bakterisida tertentu : timol, fenol, kresol, n-alkohol & resorsinol (Tabel 8)

- Tabel 8. Hub kdr bakterisid bbrp insektisida yg mdh m'up thd *Salmonella typhosa* dgn aktiv trmdnmk

Nama obat	kdr bakterisid (St), molar	klrt (So) molar, 25 C	(a) (St/So)
Timol	0,0022	0,0057	0,38
Oktanol	0,0034	0,0040	0,88
O-Kresol	0,039	0,23	0,17
Fenol	0,097	0,90	0,11
Anilin	0,17	0,40	0,44
Sikloheksanol	0,18	0,38	0,47
Metilpropilketon	0,39	0,70	0,56
Metiletiketone	1,25	3,13	0,40
Butiraldehid	0,39	0,51	0,76
Propaldehid	1,08	2,88	0,37
Resorsinol	3,09	6,08	0,54
Aseton	3,89	-	0,40
Metanol	10,8	-	0,33

- Pd seri homolog n-alkohol primer, kdr antibakteri dr metanol sampai oktanol bksr antr 10,8 – 0,0034 molar, sedang
- Aktiv trmdnmknya bksr antr 0,33 – 0,88
- Dgn mbdg nilai St & So dari metanol & oktanol dpt diketahui bhw O yg b'aktiv tinggi ternyata memp klrt dlm air rdh

2. Senyawa berstruktur khas

- Senyawa berstruktur khas is seny yg mberikan efek dgn mengikat reseptor atau aseptor yg khas
- Mknme kerjanya dpt via salah satu cara :
 - a. Bkerja pd enzim, yi dgn cara p'aktifan, p'hbtn or p'aktifan kmbali enzim-enzim tbh
 - b. Bkerja sbg antagonis, sec antagonis kimia, fungsional, farmakologis or antagonis metabolik
 - c. Menekan fungsi gen, yi dgn m'hbt biosintesis asam nukleat or sintesis protein
 - d. Bkerja pd membran, yi dgn m'ubah m.sel & mpengaruhi sistem p'angkutan m.sel

■ Aktiv biol seny bstr khas tdk tgtg pd aktiv trmdnmk (nilai $\alpha < 0,01$), ttpi lbh tgtg pd str kimia yg khas

- Kereaktifan kimia
- Bentuk, ukuran
- P'aturan stereokimia mol
- Distr ggs fungsional
- Efek induksi & resonansi
- Distr elektronik & interaksi dgn reseptor

memp peran
yg menentu
kan utk tjadi
nya aktivitas
biologis

- Seny bstr khas memp karakteristik sbb:
 - a. Efektif pd kdr rdh
 - b. Mlbatk kesetimbangan kdr O dlm biofase & fase eksternal
 - c. Mlbatk ik kimia yg lbh kuat dbdg ik pa seny yg berst tdk khas
 - d. Pd keadaan kst'bangan ativ biol maks
 - e. SFK sama bperan dlm mnentuk efek biol
 - f. Sec umum memp str dsr karakteristik yg btjwb thd efek biol seny analog
 - g. Sdkt prbhn str dpt mp'aruhi sec drastis ativ biol O

Cth O bstr khas : O antikanker, antimalaria, antibiotika, adrenergik, antihistamin, diuretika

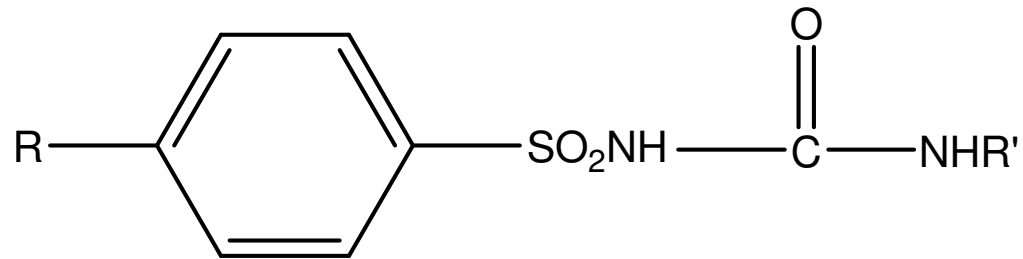
Tabel 9. Aktivitas biologis dihubungkan dgn sistem cincin

Sistem cincin	Nama Obat	Aktivitas biologis
Indol & sistem yg berkaitan	Ergotamin	Simpatolitik
	Asam lisergat dietilamid	Psikotomimetik
	Serotonin	Presor
	Reserpin	Antihipertensi
Isokuinolin	Emetin	Emetik
	Papaverin	Vasodilator
	Morfin	Narkotik analgesik
	Tubokurarin	Efek kurare
Fenotiazin	Fenotiazin	Anthelmintik
	Fenopropazin	Antiparkinson
	Prometazin	Antihistamin
	Klorpromazin	Transquilizer
Purin	Kafein	Analeptik
	Asam folat	Vitamin
	Ametopterin	Antileukemia
	6-Merkaptopurin	Antikanker

- Dr tabel 9 tlht bhw :
- sistem cincin yg sama dpt mn'bulk efek biol yg bmcm-mcm
- pbedaan sist cincin dpt mn'bulk efek biol yg bbeda
- Sbg cth: trn fenotiazin dpt mhslk efek anthelmintik, antiparkinson, antihistamin, transquilizer & antiemetik
- Jd sbnr sulit mrmlk efek biol hanya bdsrk satu sft mol saja
- Oki ggs kimia yg trkat dlm sist cincin jg hrs mnunjang SFK dr mol
- Pd seny bstr khas sdkt prbhn str kimia dpt bp'ngaruh thd aktiv biol

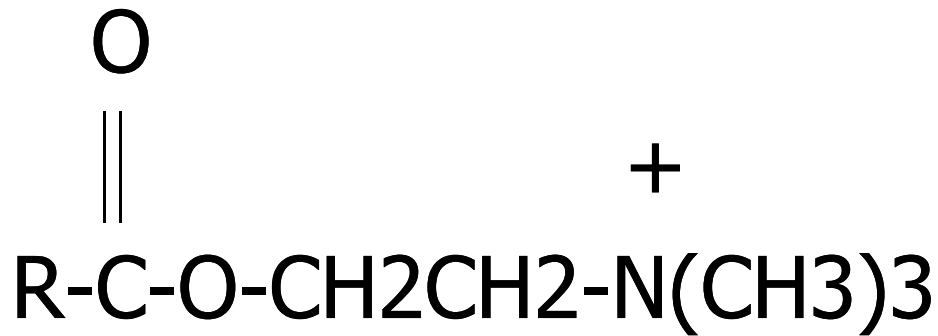
1. Obat diabetes trn Sulfonamida

Contoh:



<u>R</u>	<u>R'</u>	
CH ₃	n-C ₄ H ₉	: Tolbutamid – hipoglikemik, masa kerja pendek
Cl	n-C ₃ H ₇	: Klorpropamid – hipoglikemik, masa kerja panjang

2. Senyawa kolinergik

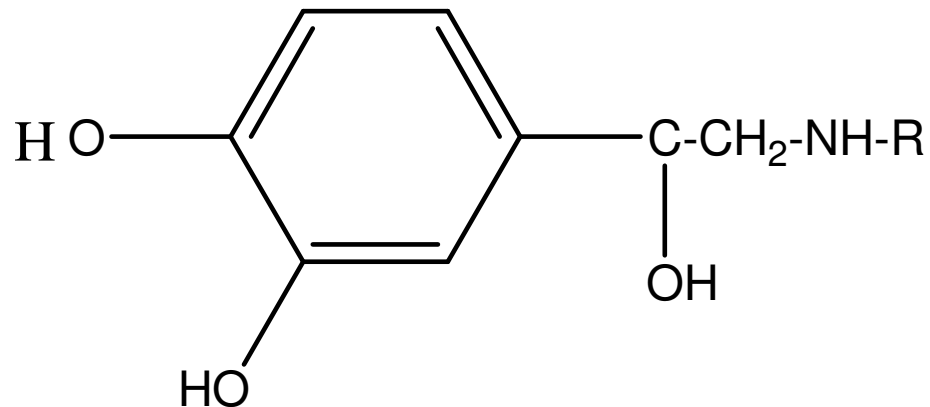


R

CH₃ : Asetilkolin: kolinergik, masa kerja pendek

NH₂ : Karbamikolin : kolinergik, masa kerja panjang

3. Turunan feniletilamin



R

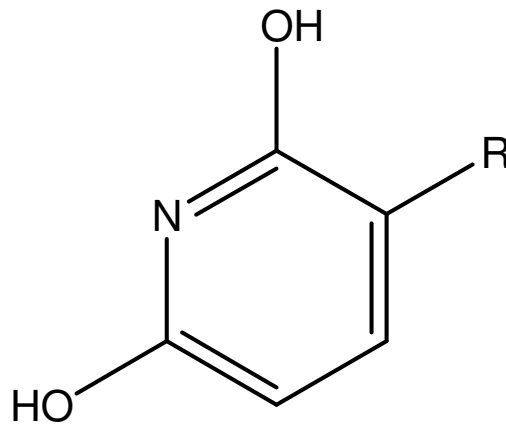
CH₃

: Epinefrin, menaikkan tekanan darah

CH(CH₃)₂

: Isoproterenol, menurunkan tekanan darah

4. Obat antikanker turunan pirimidin



R

CH₃ : Timin, metabolit normal

F : 5 Fluorourasil, antimetabolit