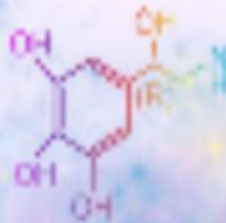


Kimia Medisinal



Hubungan Struktur Dengan Aktivitas Biologis
Senyawa Obat Analgetik

Nurul Amanah, Aderia Dang Meka



Kimia Medisinal
Hubungan Struktur Dengan
Aktivitas Biologis Senyawa
Obat Analgetik

Kimia Medisinal

Hubungan Struktur Dengan

Aktivitas Biologis Senyawa

Obat Analgetik

Nurul Amanah
Aderia Dang Meka



Kimia Medisinal

Hubungan Struktur Dengan Aktivitas

Biologis Senyawa Obat Analgetik

Penulis:
Nurul Amanah
Aderia Dang Meka

Editor:
Erik Santoso

Layouter :
Tim Kreatif PRCI

Cover:
Rusli

Cetakan Pertama : Januari 2025

Hak Cipta 2025, pada Penulis. Diterbitkan pertama kali oleh:

Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia
ANGGOTA IKAPI JAWA BARAT

Pondok Karisma Residence Jalan Raflesia VI D.151
Panglayungan, Cipedes Tasikmalaya – 085223186009

Website : www.rcipress.rcipublisher.org
E-mail : rumahcemerlangindonesia@gmail.com

Copyright © 2024 by Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia
All Right Reserved

- Cet. I – : Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia, 2025
; 14,8 x 21 cm
ISBN

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak buku ini dalam bentuk dan dengan
cara apapun tanpa izin tertulis dari penulis dan penerbit

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang
Hak Cipta Pasal 72

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang Hak Cipta
Pasal 72

Barang siapa dengan sengaja melanggar dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam pasal ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling sedikit 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp.1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).

Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran hak cipta terkait sebagai dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan rahmat dan karunia-Nya, sehingga buku dengan judul *Kimia Medisinal: Hubungan Struktur dengan Aktivitas Biologis Senyawa Obat Analgetik* ini dapat diselesaikan dengan baik. Buku ini hadir sebagai bentuk kontribusi penulis dalam memberikan pemahaman yang komprehensif mengenai hubungan struktur kimia suatu senyawa dengan aktivitas biologisnya, khususnya dalam konteks senyawa obat yang berperan sebagai analgetik.

Rasa nyeri merupakan salah satu keluhan utama yang sering dihadapi dalam praktik medis. Penemuan dan pengembangan senyawa obat analgetik yang efektif dan aman menjadi tantangan penting dalam bidang kimia medisinal. Oleh karena itu, pemahaman mendalam mengenai interaksi antara struktur molekul senyawa dengan target biologisnya sangat diperlukan untuk mendukung inovasi dalam pengembangan obat analgetik.

Buku ini disusun dengan harapan dapat menjadi referensi yang bermanfaat bagi mahasiswa, dosen, peneliti, dan praktisi di bidang farmasi, kimia, dan biomedis. Adapun isi buku ini meliputi kajian teoritis dan praktis mengenai aspek-aspek struktur kimia, mekanisme aksi biologis, serta relevansi farmakologi senyawa obat yang berperan dalam pengelolaan nyeri. Penulis juga menyertakan contoh-contoh aplikasi senyawa obat analgetik yang telah digunakan secara klinis, disertai dengan pembahasan mengenai peluang dan tantangan dalam pengembangan senyawa baru.

Dalam proses penyusunan buku ini, penulis menyadari bahwa keberhasilan tidak terlepas dari bantuan dan dukungan banyak pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan inspirasi, masukan, dan dukungan, baik secara langsung maupun tidak langsung, dalam penyusunan buku ini.

Penulis menyadari bahwa buku ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk penyempurnaan edisi-edisi berikutnya. Semoga buku ini dapat memberikan manfaat dan wawasan baru bagi pembaca, serta menjadi salah satu referensi yang berkontribusi dalam perkembangan ilmu pengetahuan di bidang kimia medisinal.

Daftar Isi

Cover.....	i
Tim Penyusun.....	ii
Kata Pengantar.....	iii
Daftar Isi.....	iv
Daftar Gambar.....	v
Pendahuluan.....	1
Pengertian Analgesik.....	4
Penggolongan Analgesik Non Narkotik.....	7
Penggolongan Analgesik Narkotik.....	58
Kesimpulan	71
Daftar Pustaka.....	72

Daftar Gambar

Gambar 1.1 Struktur Kimia	1
Gambar 1.2 Kimia Medisinal.....	3
Gambar 1.3 Struktur 1,1-dietil-3-(4-okso-2-fenilkuinazolin- 3(4H)-il).....	6
Gambar 1.4 Struktur Quinazolin.....	6
Gambar 2.1 Penggolongan Analgetik Non Narkotik.....	8
Gambar 2.2 Struktur Turunan Anilin dan p-amonifenol.....	14
Gambar 2.3 Struktur Turunan 5-pirazolon.....	15
Gambar 2.4 Struktur Turunan Asam Salisilat.....	21
Gambar 2.5 Struktur Diflunisal.....	23
Gambar 2.6 Struktur Karbetil Salisilat.....	23
Gambar 2.7 Struktur Aspirin.....	24
Gambar 2.8 5-Pirazolidindion.....	25
Gambar 2.9 Mekanisme Gugus Enol.....	26
Gambar 2.10 Struktur Allupurinol.....	28
Gambar 2.11 Struktur Probenecid.....	28
Gambar 2.12 Struktur Turunan Asam N-Antranilat.....	29
Gambar 2.13 Struktur Turunan Arilasetat.....	33
Gambar 2.14 Hubungan Struktur dan Aktivitas.....	35
Gambar 2.15 Struktur Turunan Heteroarilasetat.....	39
Gambar 2.16 Hubungan Struktur dan Aktivitas.....	42
Gambar 2.17 Contoh Hubungan Struktur dan Aktivitas.....	44
Gambar 2.18 Struktur Benzidamin HCl.....	48
Gambar 2.19 Struktur Tinoridin.....	49
Gambar 2.20 Struktur Asam Niflumet.....	50
Gambar 2.21 Struktur Nimesulid.....	51
Gambar 2.22 Struktur Fenazopiridin.....	52
Gambar 2.23 Struktur Lenunomid.....	53



Daftar Gambar

Gambar 2.24 Struktur Asam Hialuronat.....	57
Gambar 3.1 Struktur Turunan Morfin.....	61
Gambar 3.2 Hubungan Struktur Kimia dengan Aktivitas Senyawa Turunan Morfin.....	62
Gambar 3.3 Struktur Umum dan Gugus Hidroksi Fenol.....	63
Gambar 3.4 Struktur Morfin.....	64
Gambar 3.5 Struktur Kodein.....	65
Gambar 3.6 Struktur Heroin.....	66
Gambar 3.7 Turunan Mepiridine.....	67
Gambar 3.8 Difeknosilat.....	68
Gambar 3.9 Loperamid.....	69
Gambar 3.10 Turunan Metadon.....	69

Pendahuluan

Menurut International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) kimia medisinal adalah bidang ilmu yang menggabungkan pengetahuan dari kedokteran, biologi, kimia, biologi, dan farmasi. Yang mempelajari senyawa biologis aktif, menggali bioaktivitas pada tingkat molekuler serta menetapkan hubungan struktur-aktivitas (SARs). Kimia medisinal merupakan bidang ilmu yang dinamis dan lintas disiplin yang melibatkan desain, sintesis, dan optimisasi senyawa biologis aktif untuk penemuan obat baru, yang membutuhkan pemahaman mendalam tentang prinsip-prinsip kedokteran, biologi, kimia, biologi, dan farmasi serta kemampuan untuk menetapkan hubungan struktur aktivitas sehingga mendorong kemajuan dalam pengembangan obat (Duca et al., 2021).



Gambar 1.1 Struktur Kimia

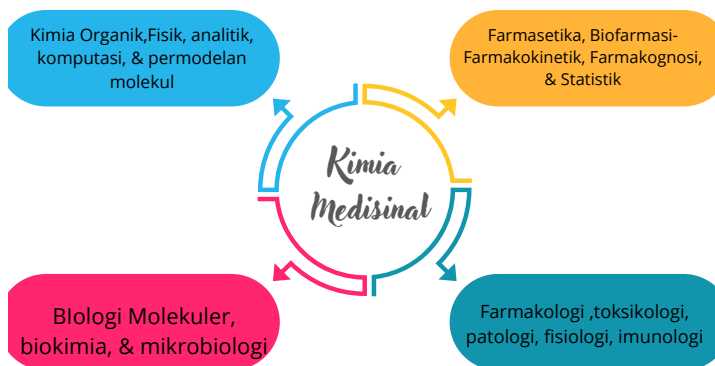
Menurut Taylor dan Kennewell (1993) kimia medisinal merupakan studi kimiawi senyawa obat yang dapat memberikan efek menguntungkan dalam sistem kehidupan, serta melibatkan studi hubungan struktur kimia senyawa dengan aktivitas biologis serta mekanisme cara kerja senyawa pada sistem biologis. Memiliki tujuan untuk mencapai efek pengobatan yang maksimal dan meminimalkan efek samping yang tidak diinginkan.

Menurut IUPAC (1998) kimia medisinal merupakan ilmu yang mempelajari pencarian, penemuan, desain, identifikasi, dan pembuatan senyawa biologis yang aktif obat, studi metabolisme obat, interpretasi mekanisme kerja obat pada tingkat molekul, dan studi hubungan struktur aktivitas, yaitu hubungan struktur kimia dan aktivitas farmakologis dari serangkaian senyawa.

Menurut Nogrady dan Weaver (2005) kimia medisinal merupakan ilmu terapan yang difokuskan pada rancangan atau penemuan senyawa entitas kimia baru (NCE's) serta melakukan optimasi senyawa tersebut, mengembangkan molekul obat yang berguna untuk proses pengobatan penyakit. Dalam mencapai tujuan tersebut, ahli kimia medisinal harus mampu merancang dan mensintesis molekul-molekul baru. Serta memahami interaksi molekul-molekul tersebut dengan reseptor (makromolekul biologis seperti protein atau asam nukleat), menjelaskan hubungan antara struktur dan aktivitas biologis, menilai penyerapan dan distribusi senyawa di seluruh tubuh, serta mengevaluasi perubahan metabolitnya.

Hubungan kimia medisinal dengan cabang ilmu lain, yaitu :

Kimia medisinal melibatkan berbagai disiplin ilmu seperti kimia komputasi, kimia fisik, kimia organik, kimia analitik, biologi molekuler, biofarmasi, farmakokinetik, farmasetika, farmakognosi, farmakologi, toksikologi, mikrobiologi, biomedis, biokimia, statistik, dan teknik komputer untuk simulasi dan visualisasi (Beale dan Block, 2011).



Gambar 1.2 Kimia Medisinal

Pengertian Analgesik

Analgesik adalah obat yang digunakan untuk pengelolaan dan pengobatan nyeri. Menurut International Association for the Study of Pain (IASP), nyeri didefinisikan sebagai pengalaman negatif (pikiran dan/atau) yang berhubungan dengan kerusakan jaringan. Klasifikasi obat resep dibagi menjadi dua kategori: obat opioid/narkotika dan obat non-narkotika. Obat pereda nyeri opioid merupakan kelompok obat yang memiliki khasiat mirip dengan opium dan morfin. Kelompok obat ini diresepkan untuk mengurangi atau menghilangkan rasa sakit seperti patah tulang dan kanker. Misalnya: fentanil, kodein, metadon. Obat-obatan non-narkotika dalam kedokteran disebut analgesik perifer.

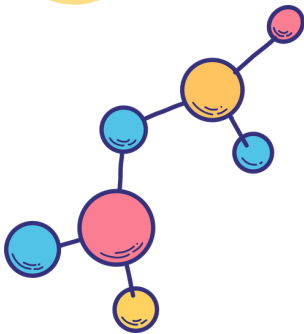
Obat pereda nyeri (non narkotika) adalah kelompok obat pereda nyeri yang meliputi obat non narkotika dan obat non narkotika. Penggunaan obat-obatan intravena atau non-narkotika dapat menghilangkan atau mengurangi rasa sakit tanpa mempengaruhi sistem saraf atau menurunkan tingkat kesadaran. Obat pereda nyeri alami ini juga tidak menimbulkan efek samping bagi penggunaannya (Mita dan Husni, 2017). Obat pereda nyeri dibagi menjadi beberapa golongan, yaitu: parasetamol, salisilat, (asetasol, salisilamida, dan benorilat), penghambat Prostaglandin (NSAID) ibuprofen, derivate-derivat antranilat (mefenamilat, asam niflumet glafenin, floktafenin, derivate-derivat pirazolinon (aminofenazon, isoprofil penazon, isopro- filaminofenazon), lainnya benzydamin. Obat golongan analgesic narkotik berupa, asetaminofen dan fenasetin. Obat golongan anti-inflamasi nonsteroid berupa aspirin dan salisilat lain, derivate asam propionate, asam indolasetat, derivate oksikam, fenamat, fenilbutazon (Mita, S.R., Husni, 2017).

Efek analgesik dengan mengikat situs reseptor spesifik di dalam otak dan tulang belakang menyebabkan euforia dan kantuk. Menurut Beckett dan Casey, terdapat tiga area reseptor morfin terhadap timbulnya kerja analgesik, yaitu :

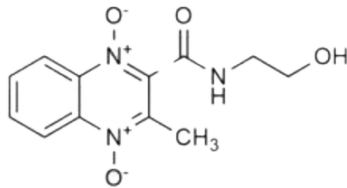
Struktur planar yang menghubungkan cincin aromatik zat melalui ikatan van der Waals

Situs anionik, mampu berinteraksi dengan muatan positif bahan kimia

Lubang dengan orientasi yang benar untuk menampung segmen -CH₂-CH₂- dari tumpukan cincin piperidin di depan bidang yang berisi cincin wewangian. . dan pusat utama.

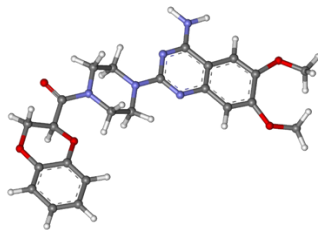


Turunan tiourea dengan cincin quinazolin memiliki aktivitas analgesik. Salah satu turunan tiourea yang memiliki cincin quinazolin adalah 1,1-diethyl-3-(4-oxo-2-phenylquinazolin-3(4H)-yl)-thiourea diberikan pada tikus albino Wistar dengan konsentrasi 10 µg /ml Diuji. dan 20 µg/ml (Alagarsamy dkk., 2002).



Gambar 1.3 Struktur 1,1-diethyl-3-(4-okso-2-fenilkuinazolin- 3(4H)-il)-tiourea

Senyawa farmasi yang ada di pasaran berada di dalam a cincin. Terdapat quinazolin dengan aktivitas berbeda antara lain doxazosin, prazosin HCl, bonazosin HCl dan terazosin yang digunakan sebagai antihipertensi (Siswandono dan Soekardjo, 2000).



Gambar 1.4 Struktur Quinazolin

PENGGOLONGAN NON-NARKOTIKA:

Analgesik non-narkotik digunakan untuk meredakan **rasa nyeri** ringan hingga sedang. Obat ini bekerja pada sistem saraf tepi yang mempengaruhi tanpa kesadaran atau menimbulkan ketergantungan. Analgesik non-narkotik bekerja di sistem saraf pusat dan perifer. Obat dalam kategori ini meningkatkan efek obat penekan sistem saraf pusat.

1. *Analgetik*

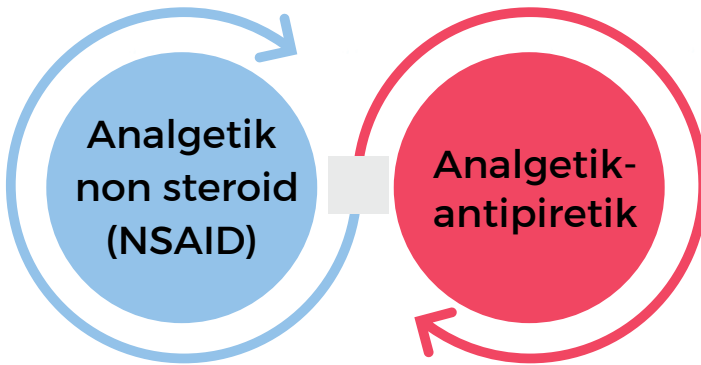
Memblok pembentukan prostaglandin dengan cara menghambat **enzim COX**, sehingga mengurangi produksi mediator nyeri. Sebagai efek samping yang paling umum terjadi dari analgetik golongan ini adalah **gangguan saluran cerna, pendarahan saluran cerna, kerusakan hati, ginjal, retensi udara, dan retensi natrium**. Efek samping ini umumnya terjadi pada penggunaan jangka panjang atau dosis tinggi (Mutschler, 1991 dalam Taba, 2016). Biasanya, obat yang memiliki tiga cara kerja yaitu sebagai analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik termasuk dalam kelompok obat **Anti Inflamasi Non Steroid (AINS)**.

2. Antipiretik

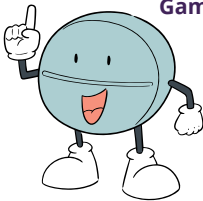


Menghambat enzim siklooksigenase (COX) serta menurunkan kadar PGE(2) di hipotalamus yang berperan dalam biosintesis prostaglandin, dapat menghambat demam dengan menghambat enzim siklooksigenase.

Analgesik Non Narkotik tebagi menjadi :



Gambar 2.1 Penggolongan Analgesik Non Narkotik



Analgetik-antipietik



**Turunan anilin &
p-aminofenol**

**Turunan 5-
pirazonon**

Analgetik-Antipiretik

Obat golongan ini digunakan untuk pengobatan simptomatik, yaitu hanya meringankan gejala penyakit, tidak menyembuhkan atau menghilangkan penyebab penyakit. Berdasarkan struktur kimianya Obat analgetik-antipiretika dibagi menjadi dua kelompok yaitu turunan anilin dan para-aminofenol, serta turunan 5-pirazonon.



1. Turunan anilin & para-aminofenol

Turunan anilin dan p-aminofenol, seperti asetaminofen, asetanilid, dan fenasetin, memiliki aktivitas analgesik-antipiretik yang setara dengan aspirin, tetapi tidak memiliki efek antiinflamasi dan antirematik. Turunan ini digunakan untuk mengurangi rasa nyeri kepala dan nyeri pada otot atau sendi, serta sebagai obat penurun panas yang efektif. Efek samping yang mungkin muncul meliputi methemoglobin dan kerusakan hati.

Hubungan Struktur dan Aktivitas

a.

Anilin

Anilin memiliki efek antipiretik yang tinggi tetapi juga memiliki toksisitas yang tinggi karena menyebabkan methemoglobin, bentuk hemoglobin yang tidak berfungsi sebagai pembawa oksigen.