

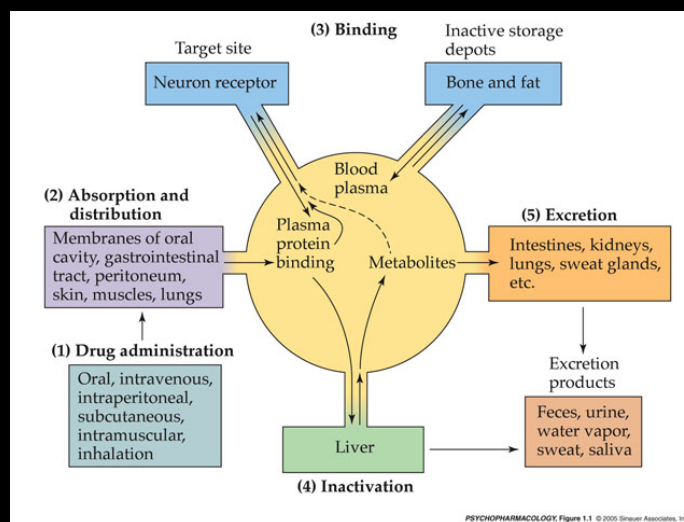
Nasib Obat dalam Tubuh (Farmakokinetika)



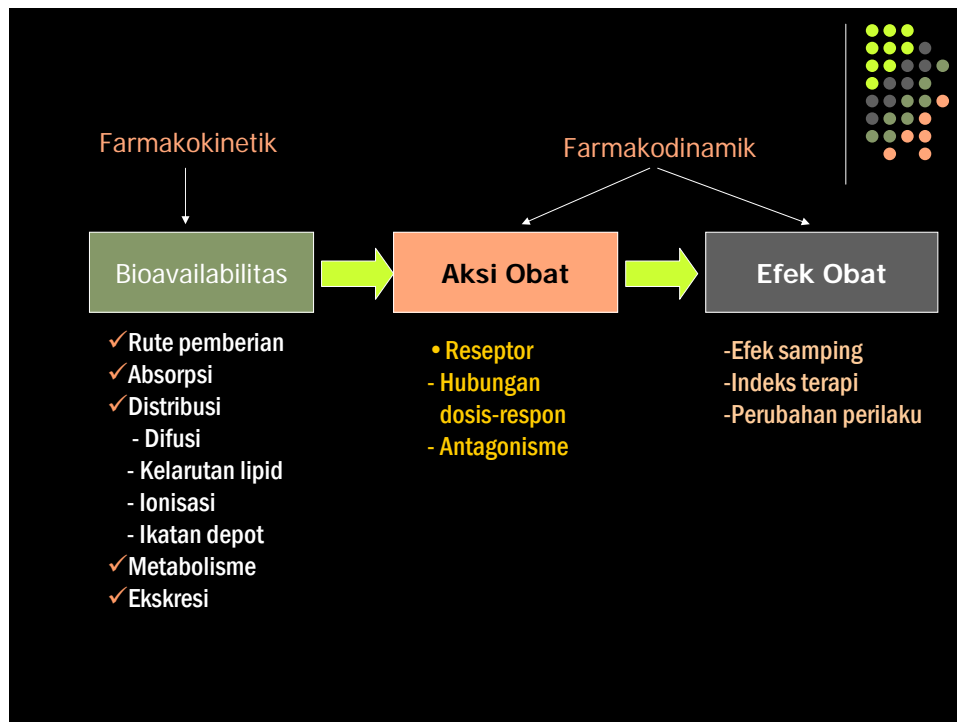
Apa yang terjadi pada obat setelah masuk ke tubuh kita ?



Pharmacokinetics: science that studies routes of administration, absorption* and distribution*, bioavailability, biotransformation, and excretion of drugs.



**key factors in the drug experience.*



Cara/jalur pemberian (Routes of administration)

- **Bagaimana dan di mana obat memasuki tubuh akan menentukan seberapa banyak obat mencapai tempat aksinya dan, pada gilirannya, menentukan besarnya efek**
- Jalur pemberian dapat mempengaruhi absorpsi obat
- Yang menentukan adalah :
 - Luas permukaan absorpsi
 - Banyaknya membran/barrier yang harus dilewati
 - Banyaknya obat yang terdegradasi
 - Jumlah ikatan dengan depot

Macam cara pemberian obat:

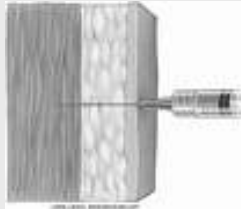
- Intravenous Injections (i.v.)
- Intramuscular Injections (i.m.)
- Subcutaneous Administration (s.c.)
- Intraperitoneal Injections (i.p.)
- Inhalation
- Oral Administration (p.o.)
- Other (e.g., Sublingual, Topical, Transdermal, etc.)



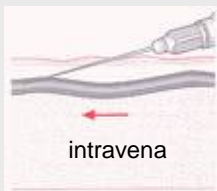
Injeksi subcutaneous



sublingual



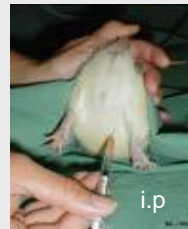
Injeksi intramuscular



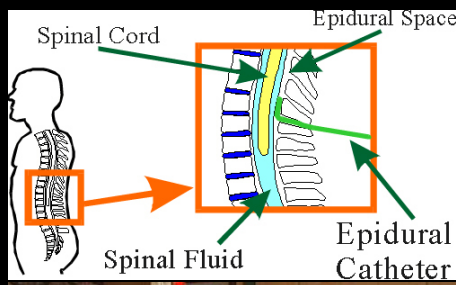
intravena



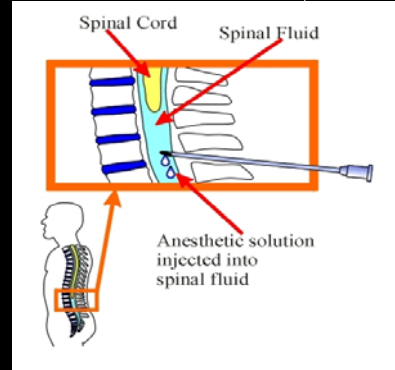
inhalasi



i.p



Anestesi epidural, pada ibu yang akan melahirkan



Anestesi spinal

Sebelum dapat memberikan efek, obat harus masuk ke dalam sirkulasi sistemik

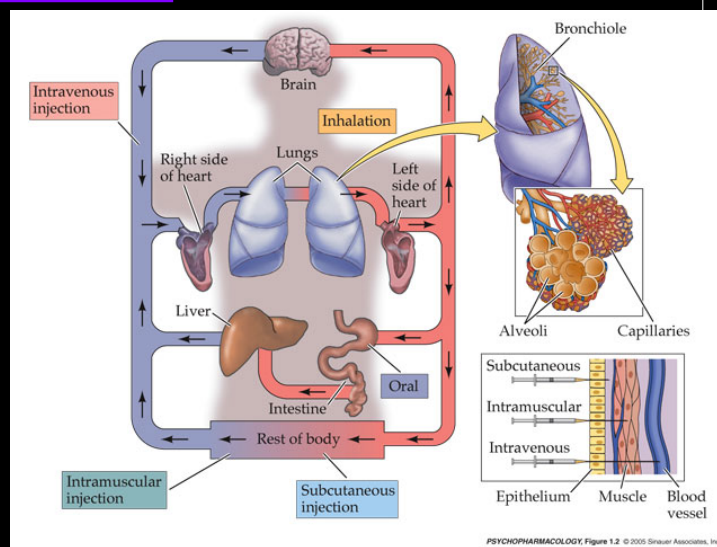
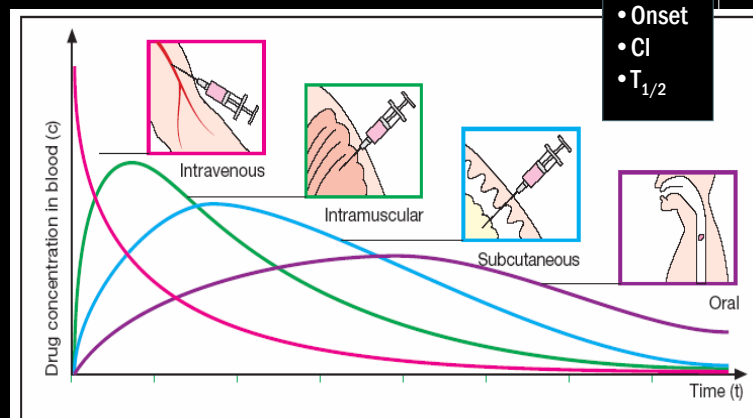


TABLE 1.1 Advantages and Disadvantages of Selected Routes of Drug Administration

| Route of administration | Advantages | Disadvantages |
|-------------------------|---|--|
| Oral (PO) | Safe; self-administered; economical; no needle-related complications | Slow and highly variable absorption; subject to first-pass metabolism; less predictable blood levels |
| Intravenous (IV) | Most rapid; most accurate blood concentration | Overdose danger; cannot be readily reversed; requires sterile needles and medical technique |
| Intramuscular (IM) | Slow and even absorption | Localized irritation at site of injection; needs sterile equipment |
| Subcutaneous (SC) | Slow and prolonged absorption | Variable absorption depending on blood flow |
| Inhalation | Large absorption surface; very rapid onset; no injection equipment needed | Irritation of nasal passages; small particles inhaled may damage lungs |
| Topical | Localized action and effects; easy to self-administer | May be absorbed into general circulation |
| Transdermal | Controlled and prolonged absorption | Local irritation; useful only for lipid soluble drugs |
| Epidural | Bypasses blood-brain barrier; very rapid effect on CNS | Not reversible; needs trained anesthesiologist; possible nerve damage |

PSYCHOPHARMACOLOGY, Table 1.1 © 2005 Sinauer Associates, Inc.

Routes of administration

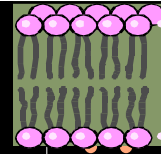


- $C_p \text{ max}$
- T_{max}
- Onset
- Cl
- $T_{1/2}$

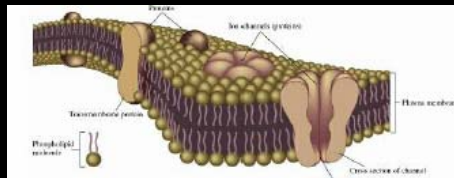
B. Mode of application and time course of drug concentration

Time course of drug blood levels depends on route of administration. They are also associated with differential duration of drug effect.

Absorpsi Obat



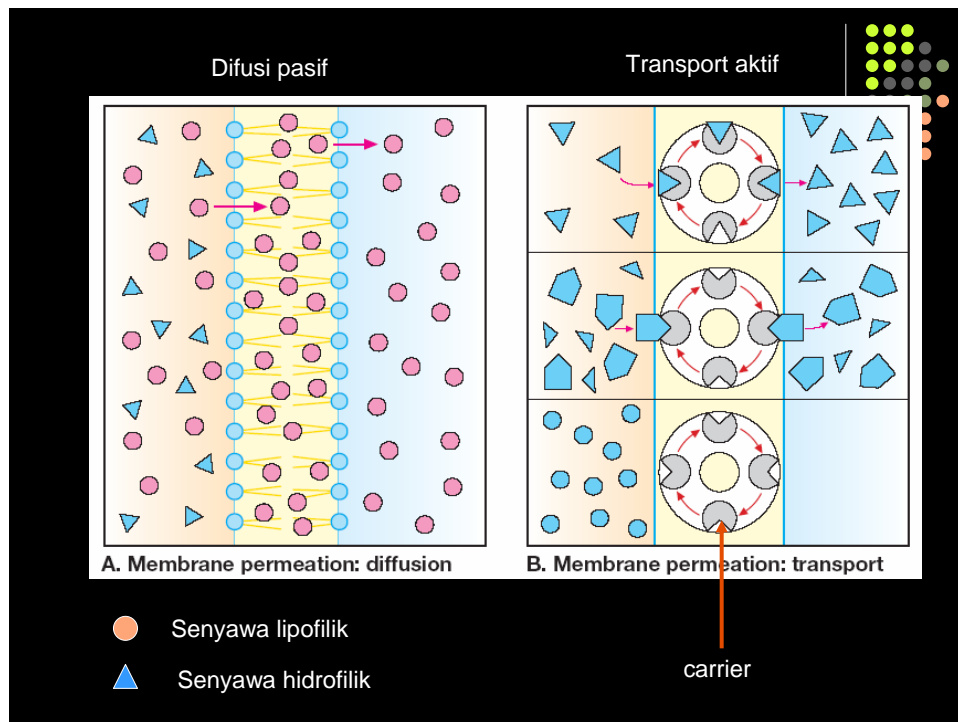
- Adalah perpindahan obat dari tempat pemberian menuju ke sirkulasi darah dan target aksinya
- Untuk memasuki aliran sistemik/pembuluh darah → obat harus dapat **melintasi membran**/barrier → merupakan faktor terpenting bagi obat untuk mencapai tempat aksinya (misal: otak, jantung, anggota badan lain)
- Obat harus dapat melewati berbagai membran sel (misalnya sel usus halus, pembuluh darah, sel glia di otak, sel saraf)



Mekanisme perpindahan/transport obat



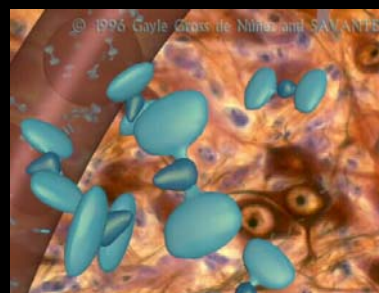
- **Difusi pasif:**
Perpindahan obat/senyawa dari kompartemen yang berkonsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah → merupakan mekanisme transport sebagian besar obat
- **Transport aktif**
Perpindahan obat/senyawa dari kompartemen yang berkonsentrasi rendah ke konsentrasi tinggi → membutuhkan **energi** dan **protein pembawa/carrier** → mekanisme transport obat-obat tertentu



Difusi pasif:

Tergantung pada:

- ukuran dan bentuk molekul obat
- kelarutan obat dalam lemak
- derajat ionisasi obat

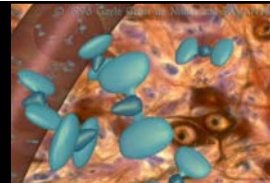


Pengaruh kelarutan obat dalam lipid



- Membran sel tersusun oleh molekul lipid (lemak)
- Akibatnya, obat yang dapat larut dalam lipid (*lipid soluble*) akan berdifusi melalui membran lebih mudah dibandingkan obat yang larut dalam air (*water soluble*)
- Kelarutan obat dalam lipid dinyatakan sebagai **Koefisien Partisi (P)**
→ angka yang menunjukkan perbandingan kelarutan obat dalam lipid dan air
- P = rasio obat yang tidak terionkan yang terdistribusi pada fase air dan lipid pada keadaan kesetimbangan (equilibrium).
 - $P_{o/w} = (C_{oil}/C_{water})_{equilibrium}$
- P > 1 : lipofilik; P < 1 : hidrofilik
- Dengan demikian, faktor utama kelarutan dalam lipid adalah **derajat ionisasi**

Derajat ionisasi



Adalah banyaknya obat yang terionkan (menjadi bermuatan) ketika dilarutkan dalam air

Faktor penentu utama ionisasi:

- Sifat asam-basa obat : asam lemah atau basa lemah
(sebagian besar obat adalah asam lemah atau basa lemah)
- Sifat asam-basa cairan solven (pelarut)-nya : asam atau basa
(obat yang bersifat **asam lemah** akan lebih terionisasi pada suasana **basa**, sedangkan obat yang bersifat **basa lemah** akan terionisasi pada suasana **asam**)

Contoh obat dan sifat keasamannya

Basa

- Diazepam
- Klordiazepoksid
- Trimetoprim
- Morfin
- Norepinefrin
- Dopamin
- Propranolol
- Amfetamin
- Klorokuin



Makin basa

Asam

- Levodopa
- Penisilin
- Aspirin
- Metotreksat
- Sulfametoksazol
- Klorotiazid
- Fenobarbital
- Fenitoin
- Asam askorbat

Makin asam



Aturan:

- Molekul akan menjadi kurang bermuatan (tidak terionisasi) jika berada pada suasana pH yang sama, dan akan lebih bermuatan jika berada di pH yang berbeda
- Semakin bermuatan, suatu molekul akan semakin sulit menembus membran
- Semakin kurang bermuatan, suatu molekul akan lebih mudah menembus membran
- Dapat menjadi prediktor terhadap sifat absorpsi obat
- Contoh:
Aspirin (bersifat asam lemah) akan lebih mudah terabsorpsi di lambung atau usus ?
Mengapa ?

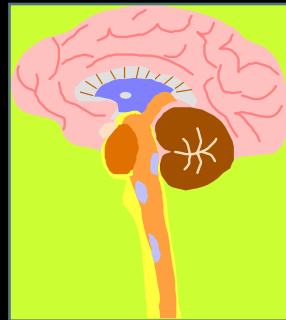
Absorpsi pada Blood-Brain Barrier (sawar darah otak)

Khusus untuk obat-obat yang tempat aksinya ada di otak, ia harus dapat menembus sawar darah otak

Guna sawar darah otak : melindungi otak dari bahan-bahan yang mungkin berbahaya

Agar dapat menembus sawar darah otak, suatu obat harus :

- ✓ Tetap tidak terionkan pada pH darah
- ✓ Memiliki koefisien partisi yang tinggi (larut dalam lipid)
- ✓ Atau, menggunakan bantuan suatu mekanisme transport (misalnya: L-DOPA)



Contoh :

| Psychoactive drugs | |
|--------------------|------------------------------------|
| CNS stimulants | Amphetamine Cocaine Nicotine |
| CNS depressants | Barbiturates Alcohol |
| Analgesics | Morphine Codeine |
| Hallucinogens | Mescaline LSD Psilocybin |
| Psychotherapeutics | Prozac Thorazine |

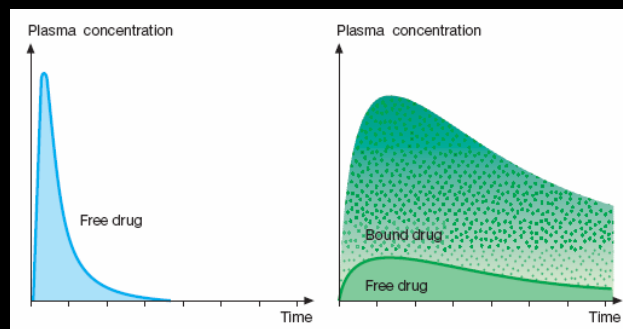
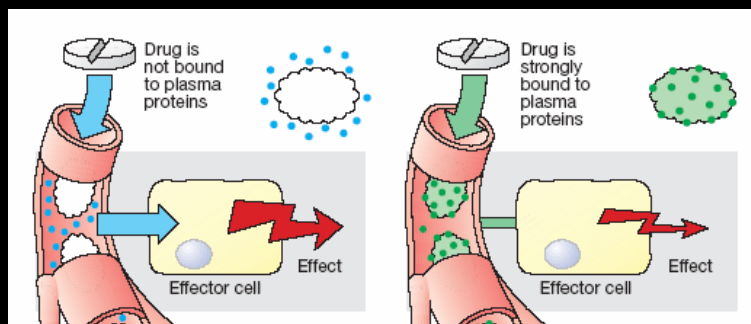
PSYCHOPHARMACOLOGY, Book 1.3 © 2000 Sinauer Associates, Inc.

Distribusi -- Ikatan depot

- Adalah ikatan suatu obat dengan suatu bagian tidak aktif, seperti albumin (pada darah), otot, tulang, lemak, atau liver.

Perlu diingat bahwa:

- Efek suatu obat tergantung kepada konsentrasi obat di tempat aksinya (reseptor)
- Hanya obat dalam **bentuk bebas** (tidak terikat) yang dapat dengan bekerja di tempat aksinya menghasilkan efek
- Obat terikat dan tidak terikat berada dalam kesetimbangan dalam darah, digambarkan dgn persamaan sbb:



Efek ikatan depot terhadap efek terapi



TABLE 1.4 Effects of Drug Depot Binding on Therapeutic Outcome

| Depot-binding characteristics | Therapeutic outcome |
|--|---|
| Rapid binding to depots before reaching target tissue | Slower onset and reduced effects |
| Individual differences in amount of binding | Varying effects: High binding means less free drug, so some people seem to need higher doses Low binding means more free drug, so these individuals seem more sensitive |
| Competition among drugs for depot-binding sites | Higher-than-expected blood levels of the displaced drug, possibly causing greater side effects, even toxicity |
| Bound drug is not metabolized | Drug remains in the body for prolonged action |
| Binding to depots follows the rapid action at targets (redistribution) | Rapid termination of drug action |

Metabolisme (biotransformasi)



Suatu proses kimia di mana suatu obat diubah di dalam tubuh → menjadi suatu metabolitnya

Organ metabolisme utama : liver/hepar

Hasil metabolisme bisa :

- Lebih atau kurang aktif, inaktif, atau tidak berubah, dalam kaitannya dengan aktivitasnya → umumnya menjadi bentuk yang kurang aktif

First-Pass Metabolism



- ❖ Obat yang digunakan secara oral akan melalui **liver/hepar** sebelum masuk ke dalam darah menuju ke daerah lain dari tubuh (mis. Otak, jantung, paru-paru, jaringan lainnya)
- ❖ Di dalam liver terdapat enzim khusus (yaitu sitokrom **P450**) yang akan mengubah obat menjadi bentuk metabolitnya
- ❖ Metabolit umumnya menjadi **lebih larut dalam air** (polar) dan akan dengan cepat diekskresikan keluar tubuh (melalui urin, feses, keringat, dll.)
- ❖ Hal ini akan secara dramatik mempengaruhi kadar obat dalam plasma → obat-obat yang mengalami *first pass metabolism* akan kurang bioavailabilitasnya → efek berkurang

Type Metabolisme

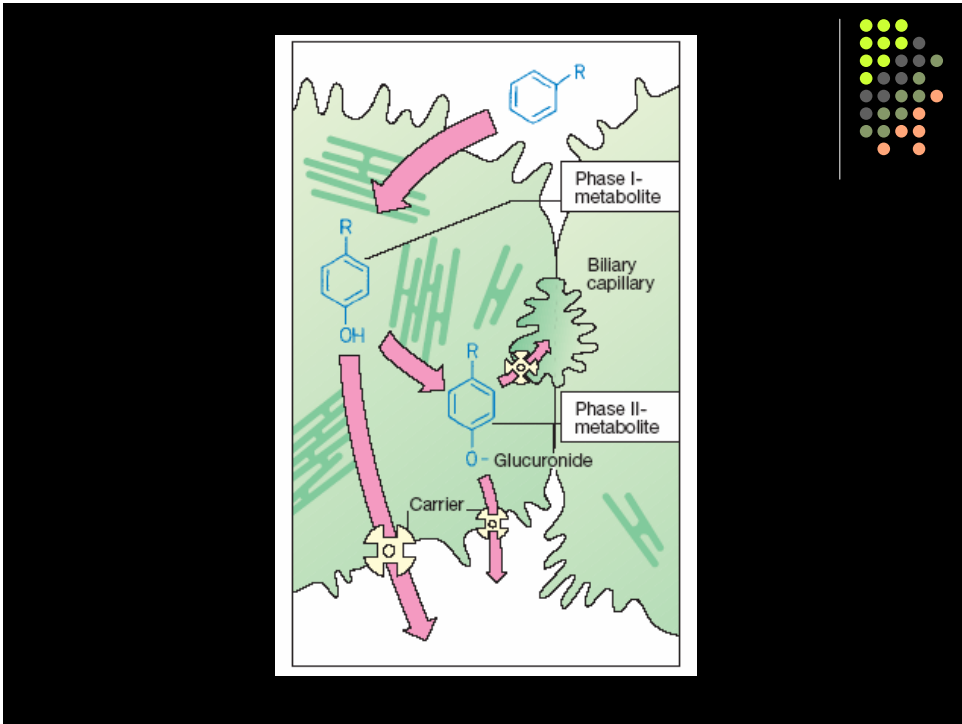


Nonsynthetic Reactions (Reaksi Fase I)

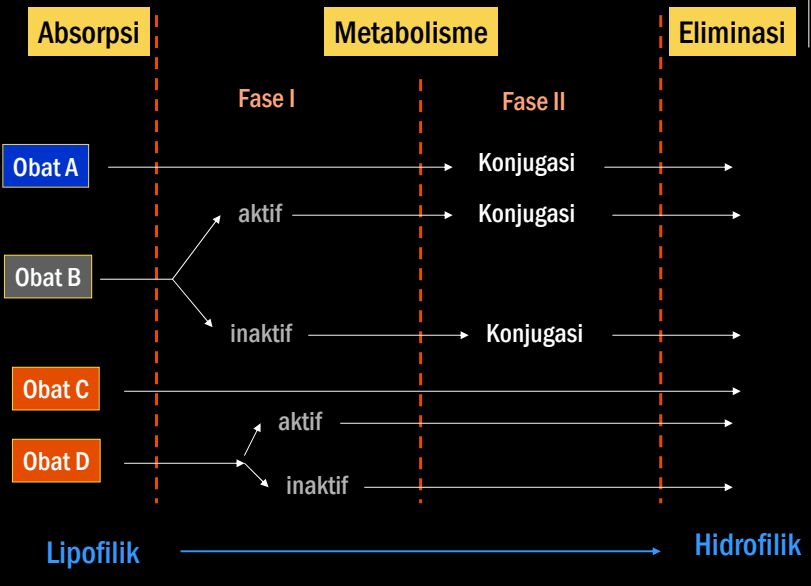
- **Oxidasi, reduksi, hydrolysis, alkilasi, dealkilasi**
- ✓ Metabolitnya bisa lebih aktif/tidak dari pada senyawa asalnya
- ✓ Umumnya tidak dieliminasi dari tubuh kecuali dengan adanya metabolisme lebih lanjut

Synthetic Reactions (Reaksi Fase II)

- ✓ **Konjugasi (glukoronidasi, sulfatasi)**
- ✓ Penggabungan suatu obat dengan suatu molekul lain
- ✓ Metabolitnya pada umumnya lebih larut dalam air dan mudah diekskresikan



Skema metabolisme obat



Faktor yang mempengaruhi metabolisme obat

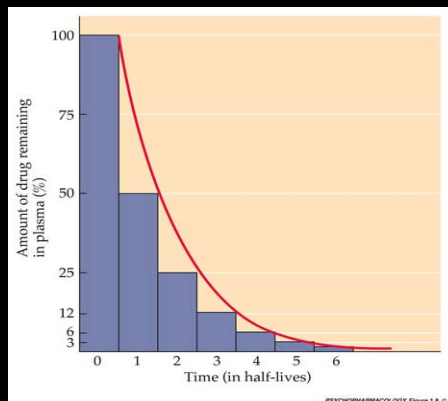


1. **Induksi enzim:** dapat meningkatkan kecepatan biotransformasi dirinya sendiri, atau obat lain yang dimetabolisme oleh enzim yang sama → dapat menyebabkan toleransi
2. **Inhibisi enzim:** kebalikan dari induksi enzim, biotransformasi obat diperlambat → bioavailabilitas meningkat → efek menjadi lebih besar dan lebih lama
3. **Kompetisi (interaksi obat) :** terjadi pada obat yang dimetabolisir oleh sistem enzim yang sama (contoh : alcohol dan barbiturates)
4. **Perbedaan individu:** karena adanya genetic polymorphisms, seseorang mungkin memiliki kecepatan metabolisme berbeda untuk obat yang sama

Eliminasi/ekskresi



- Obat akan dieliminasi dari dalam tubuh dalam bentuk metabolitnya atau bentuk tidak berubah
- Organ ekskresi utama adalah ginjal → urin
- Namun bisa juga melalui : paru-paru, keringat, air liur, feses, ASI



$T_{1/2}$ (half-life) : waktu yang dibutuhkan obat sehingga konsentrasinya dalam darah menjadi separonya

TABLE 1.5 Half-Life of Some Common Drugs

| Drug | Trade/Street name | Half-life |
|----------------------|-------------------|---------------|
| Cocaine | Coke, Big C, snow | 0.5–1.5 hours |
| Nicotine | Tobacco | 2 hours |
| THC | Marijuana | 20–30 hours |
| Acetylsalicylic acid | Aspirin | 3–4 hours |
| Ibuprofen | Advil | 3–4 hours |
| Naproxen | Aleve | 12 hours |
| Sertraline | Zoloft | 2–3 days |
| Fluoxetine | Prozac | 7–9 days |
| Morphine | Morphine | 1.5–2 hours |

PSYCHOPHARMACOLOGY, Table 1.5 © 2005 Sinauer Associates, Inc.

**Bagaimana obat bekerja
menghasilkan efek ?**

See you next week!