



# PIDATO PENGUKUHAN

## PERAN KIMIA MEDISINAL DALAM PENGEMBANGAN OBAT ANTIKANKER

Prof. Dr. Suko Hardjono, M.S., Apt.



SITAS
NGGA
K
6/22
ik

Disampaikan pada  
Pengukuhan Jabatan Guru Besar dalam Bidang Ilmu Kimia Medisinal  
pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga di Surabaya

PIDATO PENGUKUHAN Peran Kimia Medisinal ... pada Hari Kamis, 20 Desember 2017

Suko Hardjono

**PERAN KIMIA MEDISINAL  
DALAM PENGEMBANGAN OBAT ANTIKANKER**

1990. KK.  
PB.06/22  
Suk  
P



Pidato

Disampaikan pada Pengukuhan Jabatan Guru Besar  
dalam Bidang Ilmu Kimia Medisinal  
pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga  
di Surabaya pada Hari Kamis, Tanggal 28 Desember 2017

Oleh

**SUKO HARDJONO**

*Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh*

*Yang terhormat,*

Ketua, Sekretaris, dan Anggota Majelis Wali Amanat Universitas Airlangga;

Rektor dan Para Wakil Rektor Universitas Airlangga;

Ketua, Sekretaris, Para Ketua Komisi dan Anggota Senat Akademik Universitas Airlangga;

Para Guru Besar Universitas Airlangga dan Guru Besar Tamu;

Para Dekan dan Wakil Dekan di Lingkungan Universitas Airlangga;

Para Ketua Lembaga, Badan, dan Pusat di Lingkungan Universitas Airlangga

Para kolega, Rekan, Keluarga, Undangan dan Hadirin yang saya muliakan.

Pada hari yang penuh berkah ini kami mengajak Bapak Ibu dan Hadirin semuanya untuk bersama-memanjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan hidayahNya, sehingga kita dapat berkumpul untuk mengikuti Sidang Universitas Airlangga dalam acara pengukuhan Guru Besar.

*Bapak Ibu dan Hadirin yang kami muliakan*

Perkenankanlah saya membacakan orasi ilmiah saya dalam Sidang yang sangat mulia ini.

*Bapak Ibu dan Hadirin yang kami muliakan*

### **Kimia Medisinal**

Dengan semakin berkembangnya pelayanan kesehatan di masyarakat, khususnya di bidang farmasi, maka diperlukan pula

peningkatan kompetensi seorang apoteker. Salah satu bidang ilmu yang harus dikuasai oleh seorang apoteker adalah kimia medisinal. Kimia medisinal merupakan bidang ilmu yang relatif baru, dan mulai diberikan pada pendidikan tinggi farmasi sekitar tahun 1990-an.

Menurut Burger (1970) kimia medisinal adalah ilmu pengetahuan yang merupakan cabang dari ilmu kimia dan biologi yang dipergunakan untuk memahami serta 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 kereaktifan kimia senyawa obat. Kimia medisinal melibatkan isolasi, karakterisasi dan sintesis senyawa yang digunakan dalam bidang kedokteran, untuk mencegah dan mengobati penyakit serta memelihara kesehatan. Menurut IUPAC (1998) kimia medisinal adalah ilmu pengetahuan yang mempelajari pencarian, penemuan, rancangan, identifikasi dan pembuatan senyawa aktif biologis (obat) studi metabolisme obat, interpretasi cara kerja obat pada tingkat molekuler, dan studi hubungan struktur-aktivitas, yaitu hubungan struktur kimia dan aktivitas farmakologis dari suatu seri senyawa. Menurut Nogrady dan Weaver (2005) kimia medisinal adalah ilmu terapan yang difokuskan pada rancangan atau penemuan senyawa entitas kimia baru (NCE's) dan melakukan optimasi senyawa tersebut, serta mengembangkan molekul obat yang berguna untuk proses pengobatan penyakit. Untuk mencapai hal tersebut, ahli kimia medisinal harus mampu merancang dan mensintesis molekul baru, memastikan bagaimana molekul tersebut berinteraksi reseptor (makromolekul biologis, seperti protein atau asam nukleat), menjelaskan hubungan antara struktur dan aktivitas biologis, menentukan penyerapan dan distribusi senyawa di seluruh tubuh dan mengevaluasi perubahan metabolismenya.

2

Silverman dan Holladay (2014) menyampaikan bahwa ruang lingkup kimia medisinal adalah sebagai berikut:

1. Isolasi senyawa dari alam atau sintesis molekul baru;
2. Investigasi hubungan struktur senyawa dari alam atau senyawa sintetik dengan aktivitas biologisnya;
3. Menjelaskan proses interaksi senyawa dengan reseptor dari berbagai variasi, termasuk enzim dan DNA;
4. Menentukan sifat-sifat absorpsi, transportasi, dan distribusi senyawa obat;
5. Studi perubahan transformasi metabolik, ekskresi dan toksisitas dari senyawa obat;
6. Studi rancangan obat yang rasional.

*Bapak Ibu dan Hadirin yang kami muliakan*

Kimia medisinal (*Medicinal Chemistry*) sering disebut dengan nama yang lain, seperti Kimia Farmasi (*Pharmaceutical Chemistry, Pharmaceutische Chemie, Arzneimittelforschung*), Farmakokimia (*Pharmacochimie, Farmacochemie*) dan Kimiaterapi (*Chimie Therapeutique*) (Siswandono, 2016).

Kimia medisinal merupakan multidisiplin keilmuan, yang melibatkan ilmu kimia komputasi, kimia fisik, kimia organik, kimia analitik, biologi molekuler, biofarmasi dan farmakokinetik, farmasetika, farmakognosi, farmakologi, toksikologi, mikrobiologi, biomedik, biokimia, statistik, dan teknik komputer untuk simulasi dan visualisasi (Beale dan Block, 2011). Mengingat keterlibatan berbagai bidang ilmu yang lain, maka pelajaran kimia medisinal di pendidikan tinggi farmasi biasanya diberikan pada semester enam dan/atau tujuh.

Pada Undang-undang Republik Indonesia Nomor 36 tahun 2009 tentang Kesehatan Pasal 1 ayat 1 disebutkan bahwa Praktik/Pekerjaan kefarmasian adalah pembuatan termasuk pengendalian

3

mutu Sediaan Farmasi, pengamanan, pengadaan, penyimpanan dan pendistribusian atau penyaluran obat, pengelolaan obat, pelayanan obat atas resep dokter, pelayanan informasi obat, serta pengembangan obat, bahan obat dan obat tradisional.

Apoteker merupakan salah satu tenaga kesehatan yang peran utamanya adalah melakukan Pelayanan Informasi Obat yang ditujukan kepada pasien, masyarakat, dan profesi kesehatan lain (dokter, dokter spesialis, dokter gigi, dokter gigi spesialis dll.) Untuk itu seorang apoteker harus dibekali dengan pengetahuan dan keahlian tentang biofarmasetika-farmakokinetika, farmakoterapi dan kimia medisinal. Dengan bekal keilmuan kimia medisinal seorang Apoteker dapat menjelaskan dan memilih obat terbaik dari senyawa seturunan atas dasar hubungan struktur-aktivitas.

Dari hal-hal di atas dapat disimpulkan bahwa Fungsi Kimia Medisinal bagi seorang Apoteker adalah sebagai berikut:

1. Menjelaskan tentang obat kepada sejawat kesehatan lain, ditinjau dari hubungan perubahan struktur, sifat kimia fisika dan aktivitas/toksisitas/stabilitas dari serangkaian turunan obat, tinjauan molekuler (3D) proses interaksi obat dengan reseptornya, dan untuk memilih obat terbaik dari suatu turunan senyawa.
2. Untuk penelitian pengembangan obat, yaitu merancang obat baru dengan aktivitas yang lebih baik, dengan biaya yang layak secara ekonomi, untuk mendapatkan obat dengan efek samping yang minimal (aman digunakan), bekerja lebih selektif, masa kerja lebih lama, dan meningkatkan kenyamanan pemakaian obat.
3. Menjelaskan sifat obat dan memprediksi sifat kimia fisika, ADME dan toksisitas suatu senyawa obat, serta memprediksi aktivitas obat, secara *in silico*, dengan menggunakan bantuan program komputer.

Kimia Medisinal merupakan mata kuliah wajib pada Pendidikan Tinggi Farmasi, dan merupakan salah satu mata kuliah spesifik yang hanya diajarkan di Fakultas Farmasi. Secara retrospektif kimia medisinal digunakan untuk menjelaskan hubungan struktur-aktivitas suatu seri turunan obat, dalam upaya untuk memilih obat terbaik dari suatu turunan senyawa, dan secara prospektif digunakan sebagai dasar untuk merancang, menemukan dan mengembangkan obat baru secara rasional.

*Bapak Ibu dan Hadirin yang kami muliakan*

### **Pengembangan Obat**

Dalam kaitan dengan pengembangan obat, beberapa ribu tahun yang lalu manusia telah menggunakan tanaman dan racun untuk pengobatan. Tetapi baru pada pertengahan abad ke sembilan belas manusia lebih serius untuk mengusahakan isolasi dan memurnikan bahan aktif yang terdapat pada tanaman. Dewasa ini salah satu proses pengembangan senyawa dalam usaha mendapatkan obat baru adalah melakukan rancangan modifikasi struktur dari senyawa induk yang sudah diketahui aktivitasnya. Pada umumnya senyawa yang akan dikembangkan mempunyai sifat yang kurang menguntungkan, seperti aktivitas yang lemah, kurang spesifik, efek samping besar, kurang stabil, masa kerja singkat, atau mempunyai bau dan rasa yang kurang menyenangkan.

Pengembangan obat pada awalnya bersifat coba-coba (*trial and error*), sehingga berbiaya sangat mahal. Untuk meminimalkan faktor coba-coba, dilakukan rancangan obat. Rancangan obat adalah usaha untuk mengembangkan obat yang telah ada, yang sudah diketahui struktur molekul dan aktivitas biologisnya, atas dasar penalaran yang sistemik dan rasional (Siswandono, 2014).

Dalam merancang obat baru dilakukan modifikasi struktur dengan cara mengubah struktur dari senyawa induk. Perubahan struktur dari suatu senyawa akan mengubah sifat fisikokimia termasuk sifat lipofilik, elektronik dan sterik dari senyawa tersebut. Perubahan sifat fisikokimia akan menyebabkan perubahan aktivitas masing-masing senyawa (Korolkovas, 1988; Hardjono, 2012; Siswando, 2014).

Struktur kimia suatu senyawa obat dapat menjelaskan sifat kimia fisika senyawa obat yang merupakan dasar penting untuk menjelaskan aktivitas biologis obat. Sifat kimia fisika atau fisikokimia obat terdiri dari sifat lipofilik, elektronik dan sterik. Ketiga sifat kimia fisika tersebut berperan penting untuk menimbulkan interaksi obat dengan reseptor yang akan menentukan aktivitas obat. Sifat lipofilik dan elektronik memegang peranan penting dalam transpor obat untuk mencapai reseptor, yaitu dalam proses absorpsi dan distribusi obat, sehingga kadar obat pada waktu mencapai reseptor cukup besar.

Hanya obat yang mempunyai struktur dengan spesifitas tinggi dapat berinteraksi dengan reseptor biologis dan menimbulkan aktivitas. Sifat sterik dan elektronik dari senyawa obat berperan dalam menunjang orientasi spesifik molekul pada permukaan reseptor dan kekuatan ikatan obat-reseptor.

Dengan demikian aktivitas biologis suatu obat dipengaruhi oleh sifat-sifat kimia fisika:

1. Sifat lipofilik/hidrofobik akan mempengaruhi kemampuan senyawa dalam menembus membran biologis yang akan berpengaruh terhadap distribusi obat ke reseptor;
2. Sifat elektronik akan mempengaruhi kekuatan ikatan obat dengan reseptor dan kemampuan senyawa dalam menembus membran biologis yang dipengaruhi oleh bentuk molekul obat;
3. Sifat sterik akan menentukan keserasian interaksi antara obat dengan reseptor.

Sifat-sifat lipofilik, elektronik dan sterik suatu gugus atau senyawa dapat dinyatakan dalam berbagai parameter sifat kimia fisika. Parameter lipofilik dinyatakan dengan  $\pi$ ,  $\log P$ ,  $ClogP$ ,  $tPSA$  dll., parameter elektronik dinyatakan dengan  $\sigma$ ,  $pK_a$ ,  $E_{total}$ ,  $E_{HOMO}$ ,  $E_{LEMO}$  dll., sedang parameter sterik dinyatakan dengan  $E_s$ ,  $B_1$ ,  $MR$ ,  $CMR$  dll. Ketiga parameter tersebut digunakan untuk menghubungkan secara kuantitatif struktur kimia dan aktivitas biologis obat, dengan bantuan statistik (regresi linier/nonlinier).

Salah satu peran Apoteker adalah melakukan pengembangan obat. Menurut Patrick (2013), langkah-langkah dalam pengembangan obat adalah sebagai berikut:

- (1) menemukan senyawa induk/penuntun dengan cara:
  - (a) memilih target penyakit,
  - (b) memilih target obatnya,
  - (c) mengkonfirmasi potensinya pada binatang, jaringan atau mikroorganisme,
  - (d) menemukan senyawa penuntun,
  - (e) mengisolasi atau memurnikan senyawa induk,
  - (f) menentukan struktur senyawa induk.
- (2) merancang obat dengan cara:
  - (a) mengkonfirmasi hubungan struktur-aktivitas,
  - (b) mengkonfirmasi gugus farmakofor,
  - (c) meningkatkan farmakodinamiknya,
  - (d) meningkatkan farmakokinetiknya.
- (3) pengembangan obat melalui cara:
  - (a) mematenkan senyawa obat yang didapat,
  - (b) melakukan uji preklinis,
  - (c) merancang proses manufaktur,
  - (d) melakukan uji klinis,
  - (e) mendaftarkan dan memasarkan obat baru.



*Bapak Ibu dan Hadirin yang kami muliakan*

Dalam rangka pengembangan obat maka untuk mengurangi faktor coba-coba, sehingga lebih ekonomis, maka sebelum disintesis diperlukan suatu metode untuk memprediksi sifat kimia fisika molekul obat dan gambaran interaksi senyawa obat dengan reseptor. Metode yang sekarang sedang dikembangkan adalah dengan melalui pendekatan pemodelan molekul (*molecular modeling*) (Schlick, 2010; Siswandono, 2016).

Pemodelan molekul merupakan suatu cabang ilmu kimia untuk mengevaluasi sifat molekul dan struktur, menggunakan kimia komputasi modern dan grafik molekul dengan teknik visualisasi tiga dimensi (IUPAC, 1998). Pemodelan molekul banyak digunakan dalam bidang kimia dan biologi komputasi untuk mempelajari sifat molekul dari sistem yang kecil (molekul obat) hingga molekul biologis yang besar (reseptor), serta untuk memahami aksi obat pada tingkat molekul dan atom melalui simulasi proses interaksi obat-reseptor (*docking*) dengan bantuan komputer. Teknik ini disebut *in silico* yang sangat penting dalam kimia medisinal untuk merancang, menemukan dan optimasi senyawa bioaktif dalam proses pengembangan obat (Hinchliffe, 2008; Siswandono, 2016)

Para peneliti di Departemen Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga telah melakukan pengembangan obat melalui modifikasi struktur senyawa induk, dengan langkah-langkah: (a) memilih senyawa induk dan target obat (b) mempelajari mekanisme kerjanya (c) memprediksi sifat fisikokimia, ADME, aktivitas dan toksisitasnya (d) mensintesis senyawa terpilih (e) uji aktivitas *in vitro* dan *in vivo*.

Beberapa penelitian untuk pengembangan obat melalui modifikasi struktur telah dilakukan di Departemen Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Dimulai oleh

Soekardjo yang melakukan modifikasi struktur turunan benzoil-*N*-ampisilin (1989) dan turunan benzoil-*N*-amoksisilin (1999) sebagai antibakteri, diikuti oleh Siswandono yang melakukan modifikasi struktur turunan benzoil- dan asilurea sebagai penekan sistem saraf pusat (1999) dan turunan benzoil-*N*-sefradin sebagai antibakteri (2002); dan kemudian Hardjono (2002) melakukan modifikasi struktur turunan benzoil-*N*-sefaleksin sebagai antibakteri.

*Bapak Ibu dan Hadirin yang kami muliakan*

### Obat Antikanker

Kanker adalah salah satu penyakit penyebab utama kematian di negara berkembang dan juga di seluruh dunia. Pada tahun 2012, kanker menjadi penyebab kematian sekitar 8,2 juta orang. Berdasarkan Data GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer (IARC) diketahui bahwa pada tahun 2012 terdapat 14.067.894 kasus baru kanker dan 8.201.575 kematian akibat kanker di seluruh dunia (Ferlay *et al.*, 2014). Penyebab terbesar kematian akibat kanker setiap tahunnya antara lain kanker paru, hati, perut, kolorektal, dan kanker payudara. Kanker payudara, kanker prostat, dan kanker paru merupakan jenis kanker dengan persentase kasus baru (setelah dikontrol dengan umur) tertinggi, yaitu sebesar 43,3%, 30,7%, dan 23,1%. Sementara itu, kanker paru dan kanker payudara merupakan penyebab kematian (setelah dikontrol dengan umur) tertinggi akibat kanker. Kanker paru ditemukan pada penduduk laki-laki sebesar 34,2%, sedangkan kematian akibat kanker paru pada penduduk laki-laki sebesar 30,0%. Pada penduduk perempuan, kanker payudara masih menempati urutan pertama kasus baru sebesar 43,3% dan kematian akibat kanker sebesar 12,9% (Torre *et al.*, 2015).

Tingginya kasus baru kanker dan sekitar 40% dari kematian akibat kanker berkaitan erat dengan faktor risiko kanker yang seharusnya dapat dicegah. Faktor risiko kanker terdiri dari faktor risiko perilaku dan pola makan (World Health Organization, 2007), diantaranya adalah:

1. Indeks massa tubuh tinggi;
2. Kurang konsumsi buah dan sayur;
3. Kurang aktivitas fisik;
4. Penggunaan rokok; dan
5. Konsumsi alkohol berlebihan.

Faktor risiko kanker lainnya, adalah akibat paparan senyawa karsinogen, diantaranya:

1. Karsinogen fisik, seperti radiasi senyawa radioaktif, sinar *ultra-violet (UV)*, sinar x dan radiasi ion;
2. Karsinogen kimiawi, seperti benzo(a)pyrene, 2-naftilamin, zat warna azo, dialkilnitrosamin, safrol, sikasin, alkaloida pirolisidin,  $\beta$ -asaron, dan asbes, serta formalin dan aflatoksin (kontaminan makanan); dan
3. Karsinogen biologis, seperti infeksi virus, bakteri dan parasit.

Faktor risiko yang terkait dengan penyebab utama kematian kanker adalah penggunaan tembakau (kanker paru-paru, kolorektal, lambung, dan hati), kelebihan berat badan atau obesitas dan kurangnya aktivitas fisik (kanker payudara dan kolorektal), dan infeksi (kanker liver, lambung, dan leher rahim). Sebagian besar kasus kanker dan kematian dapat dicegah meluas dengan menerapkan langkah-langkah pencegahan yang efektif, seperti pengendalian tembakau, vaksinasi, dan penggunaan tes deteksi dini.

Di antara faktor risiko penting penyakit kanker yang dapat dimodifikasi (World Health Organization, 2007) adalah:

1. Merokok, yang menyebabkan terjadinya sekitar 1,5 juta kematian akibat kanker setiap tahunnya (60% kematian terjadi di negara berpenghasilan rendah-menengah);
2. Kelebihan berat badan, obesitas dan kurangnya aktivitas fisik, yang menyebabkan 274.000 kematian akibat kanker setiap tahunnya;
3. Konsumsi alkohol berlebihan, yang menyebabkan sekitar 351.000 kematian akibat kanker setiap tahunnya;
4. Penularan human papilloma virus (HPV) melalui hubungan seksual, yang menyebabkan sekitar 235.000 kematian akibat kanker setiap tahunnya;
5. Polusi udara (di luar maupun di dalam ruangan), yang menyebabkan sekitar 71.000 kematian akibat kanker setiap tahunnya;
6. Karsinogen di lingkungan kerja, yang menyebabkan setidaknya 152.000 kematian akibat kanker setiap tahunnya.

Pada negara-negara di dunia, faktor risiko terbanyak penyebab kematian akibat kanker berbeda-beda. Faktor risiko penyebab kematian akibat kanker berbeda pada penduduk di negara berpenghasilan rendah-menengah dan negara berpenghasilan tinggi. Merokok merupakan faktor risiko terbesar penyebab kematian akibat kanker di dunia pada negara berpenghasilan rendah-menengah, maupun negara berpenghasilan tinggi. Pada penduduk di negara berpenghasilan rendah-menengah, konsumsi alkohol, rendahnya konsumsi buah dan sayur, serta infeksi virus human papilloma (HPV) menyebabkan lebih banyak kematian akibat kanker dibanding pada penduduk di negara berpenghasilan tinggi. Namun, merokok serta kelebihan berat badan dan obesitas merupakan faktor risiko yang lebih dominan pada penduduk di negara berpenghasilan tinggi.

Lebih dari 60% kasus baru dan sekitar 70% kematian akibat kanker di dunia setiap tahunnya terjadi di Afrika, Asia, Amerika Tengah dan Amerika Selatan. Diperkirakan kasus kanker tahunan akan meningkat dari jumlah 14 juta pada 2012 menjadi 22 juta dalam dua dekade berikutnya (World Health Organization, 2014).

Sebagai negara berkembang, di Indonesia penyakit kanker merupakan penyebab kematian pada urutan ke-5 setelah penyakit jantung, stroke, saluran pernafasan dan diare. Lebih kurang enam persen atau 13,2 juta jiwa penduduk Indonesia menderita penyakit kanker dan memerlukan pengobatan sejak dini (Kementerian Kesehatan RI, 2013).

*Bapak Ibu dan Hadirin yang kami muliakan*

### Penelitian Calon Obat Antikanker

Berdasar data di atas maka para peneliti di Departemen Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga tertarik untuk meneliti pengembangan obat antikanker.

Penelitian pengembangan obat antikanker tersebut dimulai oleh Poerwono, pada tahun 2010 yang melakukan penelitian modifikasi struktur turunan pinostrobin sebagai antitumor, yang diikuti oleh Hardjono (2012) dengan melakukan modifikasi struktur senyawa turunan 1-(benzoiloksi)urea dan ditentukan aktivitas sitotoksiknya terhadap sel HeLa. Beberapa penelitian tentang calon obat antikanker yang sudah dilakukan antara lain:

Diyah dan kawan-kawan (2013) melakukan modifikasi struktur senyawa baru *N, N'*-dialkilbenzoilurea untuk pengembangan obat antikanker dan modifikasi struktur turunan benzoil-*N, N'*-dietilurea dan ditentukan aktivitasnya terhadap sel kanker payudara MCF7 (2016), Widiandani dan kawan-kawan (2014)

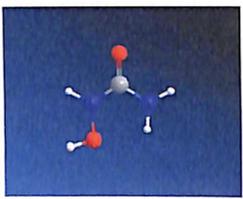
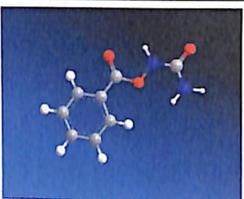
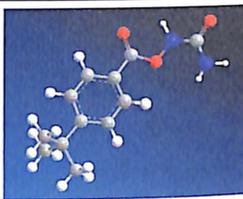
melakukan modifikasi struktur dan prediksi aktivitas antikanker senyawa baru turunan aliltiourea secara *in silico*, modifikasi struktur dan uji *in vitro* dalam rangka mendapatkan senyawa baru turunan *N*-(alilkarbamotioil) benzamida sebagai calon obat antikanker yang poten (2015) dan modifikasi struktur dan hubungan kuantitatif struktur-aktivitas sitotoksiknya turunan *N*-(alilkarbamotioil) benzamida pada sel kanker payudara, MCF-7/HER-2 (2017). Pada tahun 2015 Rudyanto dan kawan-kawan menentukan aktivitas antikanker *in vitro* beberapa turunan bensoksazin dan aminometil dari eugenol. Ekowati J. dan kawan-kawan (2015) meneliti Etil *p*-metoksisinamat dari *Kaemferia galanga* menghambat angiogenesis melalui interaksi dengan tirosin kinase. Suhud pada tahun 2015 melakukan modifikasi struktur senyawa 1-benzil-3-benzoilurea dan ditentukan aktivitasnya terhadap sel kanker payudara MCF7. Pada tahun 2016 Siswandono dan kawan-kawan telah melakukan penentuan aktivitas antikanker *in silico* dan *in vitro* beberapa senyawa turunan tiourea. Budiati dan kawan-kawan (2016) telah melakukan pengembangan senyawa turunan kuinazolin sebagai antikanker melalui mekanisme hambatan enzim siklooksigenase-2 secara *in silico* dan *in vitro*. Widiyana pada tahun 2017 meneliti tentang sintesis turunan 3-(benzilidenamino)-2-(2,4-diklorofenil)-kuinazolin-4(3H)-on dan uji aktivitas antikanker pada sel kanker payudara T47D.

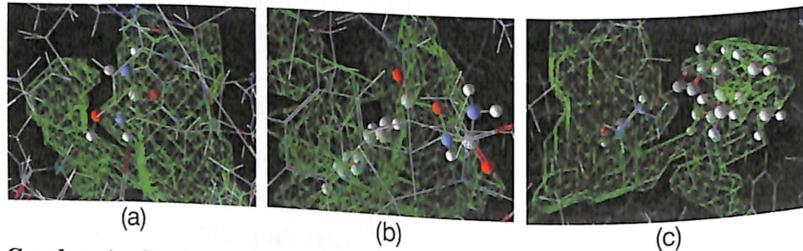
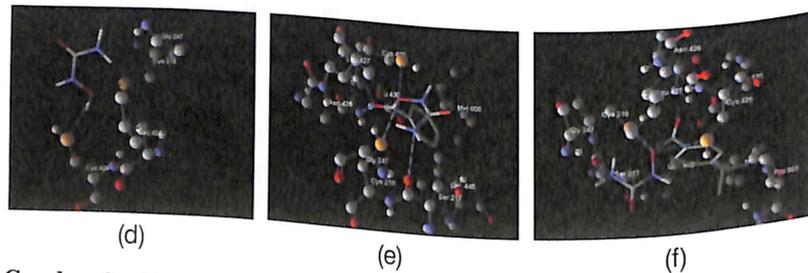
Berikut contoh hasil penelitian modifikasi struktur turunan 1-(benzoiloksi)urea sebagai antikanker yang dilakukan Hardjono (2012).

Hasil modifikasi struktur turunan 1-(benzoiloksi)urea dapat dilihat pada Tabel 1.

Dalam memprediksi aktivitas sitotoksiknya telah dilakukan uji *in silico* menggunakan program Molegro, hasilnya dapat dilihat pada Gambar 1 dan Gambar 2.

**Tabel 1.** Hasil modifikasi struktur turunan 1-(benzoiloksi) urea

		
<b>Hidroksiurea</b>	<b>1-(Benzoiloksi)urea</b>	<b>1-(4-<i>tert</i>-Butilbenzoiloksi) urea</b>
(Obat antikanker)	(Senyawa penuntun/induk)	(Modifikasi senyawa induk)
logP = -1,8	logP = 0,566	logP = 2,33
RS = - 43.3565 kcal/mol	RS = - 79.9432 kcal/mol	RS = - 91.4471 kcal/mol
IC <sub>50</sub> = 430,21 µg/mL	IC <sub>50</sub> = 76,38 µg/mL	IC <sub>50</sub> = 59,15 µg/mL

**Gambar 1.** Posisi a) hidroksiurea, b) 1-(benzoiloksi)urea, c) 1-(4-*tert*-butilbenzoiloksi) urea pada *cavity2* reseptor/sel target 2EUD**Gambar 2.** Ikatan Hidrogen antara 2EUD dengan Hidroksiurea (d), 1-(benzoiloksi) urea (e) dan 1-(4-*tert*-butilbenzoiloksi)urea (f), dalam gambar 3D.

Dari tabel 1 dapat dilihat bahwa obat antikanker yang masih digunakan, yaitu hidroksiurea sebagai target senyawa obat antikanker yang akan dikembangkan. Kemudian dicari senyawa penuntun atau senyawa induk yang akan dikembangkan lebih lanjut. Senyawa penuntun yang didapat adalah 1-(benzoiloksi) urea dengan alasan mempunyai nilai log P yang lebih besar daripada log P hidroksiurea. Semakin besar log P semakin mudah larut dalam lemak, dan semakin mudah menembus dinding sel. Kemudian senyawa penuntun dimodifikasi menjadi 1-(4-*tert*-butilbenzoiloksi)urea yang mempunyai nilai log P lebih besar dibanding 1-(benzoiloksi)urea.

Dengan log P saja tidak cukup untuk mensintesis senyawa yang dimodifikasi, oleh karena itu perlu diprediksi aktivitasnya yang ditunjukkan oleh nilai RS (= *Rerank Score*). RS adalah suatu nilai yang menunjukkan energi ikatan antara obat atau ligan dengan reseptor. Semakin kecil nilai RS semakin kecil energi ikatan yang dibutuhkan. Semakin kecil energi ikatan, maka semakin stabil pula ikatan obat dengan reseptor sehingga dapat diprediksi obat tersebut semakin tinggi aktivitasnya.

Pada tabel 1 dapat dilihat bahwa nilai RS dari 1-(4-*tert*-butilbenzoiloksi)urea lebih kecil daripada 1-(benzoiloksi)urea dan lebih kecil daripada hidroksiurea. Artinya dapat diprediksi bahwa 1-(4-*tert*-butilbenzoiloksi)urea mempunyai aktivitas lebih tinggi daripada 1-(benzoiloksi)urea, dan lebih tinggi aktivitas sitotoksiknya dibanding hidroksiurea. Setelah diprediksi aktivitasnya sitotoksiknya senyawa tersebut disintesis, dimurnikan dan dikarakterisasi strukturnya. Apabila telah dipastikan kebenaran senyawa hasil sintesis kemudian diuji aktivitasnya secara *in vitro* dengan sel HeLa, suatu sel kanker yang didapat dari sel epitel kanker leher rahim seorang wanita penderita kanker leher rahim bernama Henrietta Lacks yang meninggal akibat

kanker pada tahun 1951 (<http://ccrcfarmasiugm.wordpress.com/ensiklopedia/ensiklopedia-kanker/sel-hela>).

Hasil uji aktivitas sitotoksik dapat dilihat pada tabel 1, yaitu nilai IC<sub>50</sub>. IC<sub>50</sub> adalah kadar senyawa yang dapat membunuh setengah dari jumlah sel kanker. Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa 1-(4-*tert*-butilbenzoioksi)urea mempunyai IC<sub>50</sub> = 59,15 µg/mL, senyawa penuntun 1-(benzoioksi)urea mempunyai IC<sub>50</sub> = 76,38 µg/mL, sedangkan sebagai pembanding, obat antikanker hidroksiurea mempunyai IC<sub>50</sub> = 430,21 µg/mL.

Berarti secara *in vitro* 1-(4-*tert*-butilbenzoioksi)urea mempunyai aktivitas lebih tinggi daripada 1-(benzoioksi)urea, dan lebih tinggi aktivitas sitotoksiknya dibanding hidroksiurea.

*Bapak Ibu dan Hadirin yang kami muliakan*

Sebelum mensintesis suatu senyawa tidak cukup hanya dengan memprediksi aktivitasnya, melainkan juga harus memprediksi sifat fisikokimia, sifat farmakokinetik dan toksisitasnya. Hardjono pada tahun 2016 melakukan penelitian dengan memprediksi sifat fisikokimia, sifat farmakokinetika, toksisitas dan aktivitas 23 senyawa turunan *N*-benzoyl-*N'*-(4-fluorophenyl)thiourea. Hasil penelitian dapat dilihat pada Tabel 2 dan Tabel 3. Pada tabel 2 dapat dilihat hasil prediksi toksisitas dan aktivitas sitotoksik.

Untuk menentukan toksisitas senyawa dapat dilakukan dengan uji *Ames Toxicity*. Uji *Ames Toxicity* adalah metode yang digunakan secara luas untuk menilai potensi mutagenik senyawa dengan menggunakan bakteri. Hasil uji positif menunjukkan bahwa senyawa tersebut bersifat mutagenik dan oleh karena itu dapat bertindak sebagai karsinogen. Dari Tabel 2 dapat dilihat bahwa 6 (enam) turunan *N*-benzoyl-*N'*-(4-fluorofenil)tiourea, yaitu senyawa No. 7, 13, 15, 16, 17, 18, dan 19 diprediksi menimbulkan efek mutagenik. Senyawa pembanding (No. 24) juga diprediksi menimbulkan efek mutagenik.

**Tabel 2.** Prediksi toksisitas, dan aktivitas sitotoksik (*Rank Score*) senyawa turunan *N*-benzoyl-*N'*-(4-fluorofenil)tiourea, (Hardjono, 2016, dengan modifikasi).

No	Nama senyawa	Toksistas		Aktivitas	
		Ames Toxicity	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Ames Toxicity	Rank Score
1	<i>N</i> -Benzoyl- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Tidak	2885	Tidak	-116,17 ± 0,66
2	<i>N</i> -(4-Metilbenzoyl)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Tidak	2885	Tidak	-123,64 ± 1,89
3	<i>N</i> -(4-Propilbenzoyl)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Tidak	2885	Tidak	-133,88 ± 1,75
4	<i>N</i> -(4- <i>tert</i> -Butilbenzoyl)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Tidak	2885	Tidak	-133,25 ± 1,96
5	<i>N</i> -(4-Pentilbenzoyl)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Tidak	2885	Tidak	-139,05 ± 1,38
6	<i>N</i> -(4-Heksilbenzoyl)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Tidak	2885	Tidak	-147,46 ± 3,31
7	<i>N</i> -(4-Hidroksibenzoil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Ya	2885	Ya	-122,88 ± 0,32
8	<i>N</i> -(4-Metoksibenzoil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Tidak	2885	Tidak	-124,81 ± 0,44
9	<i>N</i> -(4-Etoksibenzoil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Tidak	2885	Tidak	-139,88 ± 3,82
10	<i>N</i> -(4-Butoksibenzoil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Tidak	2885	Tidak	-145,74 ± 4,26
11	<i>N</i> -(4-Heksiloksibenzoil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Tidak	2850	Tidak	-128,32 ± 2,37
12	<i>N</i> -(4-Klorometilbenzoil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Tidak	2885	Tidak	-131,49 ± 2,24
13	<i>N</i> -(4-Fluorosulfonilbenzoil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Ya	2885	Ya	-122,92 ± 0,17
14	<i>N</i> -(4-Iodobenzoyl)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Tidak	2885	Tidak	-124,41 ± 4,12
15	<i>N</i> -(4-Nitrobenzoil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Ya	2850	Ya	-122,18 ± 2,36
16	<i>N</i> -(4-Aminobenzoil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Ya	2885	Ya	-128,53 ± 1,99
17	<i>N</i> -(4-Dimetilaminobenzoil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Tidak	2885	Tidak	-127,45 ± 0,51
18	<i>N</i> -(4-Sianobenzoil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Ya	2885	Ya	-129,06 ± 2,02
19	<i>N</i> -(4-Isosianatobenzoil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Ya	2885	Ya	-152,83 ± 0,59
20	<i>N</i> -(4-Fenilazobenzoil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Tidak	2885	Tidak	-133,31 ± 1,49
21	<i>N</i> -(4-Asetoksibenzoil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Tidak	2850	Tidak	-132,33 ± 1,63
22	<i>N</i> -(4-Trifluoroasetilbenzoil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Tidak	2850	Tidak	-140,29 ± 2,56
23	<i>N</i> -(4-Trifluorometoksibenzoil)- <i>N'</i> -(4-fluorofenil)tiourea	Tidak	2885	Tidak	-133,54 ± 3,56
24	Senyawa pembanding	Ya	1000	Ya	-99,78 ± 0,42



Untuk melengkapi prediksi toksisitas senyawa turunan *N*-benzoil-*N'*-(4-fluorofenil)-tiourea dilakukan uji *in silico* toksisitas per oral pada *rodent* ( $LD_{50}$ ) dan klasifikasi toksisitas senyawa berdasarkan *Globally Harmonized System* (GSH) dengan menggunakan *Protox online tool*.  $LD_{50}$  adalah jumlah senyawa yang diberikan yang dapat menyebabkan kematian 50% kelompok hewan coba. Dari Tabel 2 dapat dilihat bahwa prediksi nilai  $LD_{50}$  pada *rodent* dari senyawa-senyawa turunan *N*-benzoil-*N'*-(4-fluorofenil)tiourea berkisar antara 2850 sampai 2885 mg/kg, dan termasuk kelas toksisitas 5 GSH yang berarti senyawa mempunyai efek toksisitas akut yang rendah. Bila dilihat pada tabulasi kelas toksisitas dari Hodge dan Sterner (1949) pada dosis tersebut termasuk kelas toksisitas 4, yang berarti toksisitasnya relatif rendah.

Dari Tabel 2 dapat dilihat bahwa nilai *Rerank Score* (*RS*) dari senyawa turunan *N*-benzoil-*N'*-(4-fluorofenil)tiourea berkisar antara -116,17 sampai -152,83 kkal/mol, dan dari nilai-nilai tersebut dapat diprediksi aktivitas senyawa. Nilai *RS* dari senyawa pembanding 4I5\_601 (No. 24) adalah -99,78 kkal/mol, yang berarti semua senyawa yang diteliti diprediksi mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap enzim Sirtuin1 yang lebih tinggi dibanding senyawa pembanding maupun senyawa induk *N*-benzoil-*N'*-(4-fluorofenil)tiourea ( $RS = -116,17$  kkal/mol). Senyawa No. 19 yaitu *N*-(4-fenilazobenzoil)-*N'*-(4-fluorofenil)-tiourea mempunyai energi ikatan atau nilai *RS* paling kecil yaitu -152,83, yang berarti senyawa tersebut diprediksi mempunyai aktivitas sitotoksik yang paling tinggi.

Secara umum diketahui bahwa sebagian besar reaksi metabolik akan melibatkan proses oksidasi. Sitokrom P450 adalah enzim detoksifikasi penting dalam tubuh, dan terutama ditemukan di hati. Bekerja dengan cara mengoksidasi senyawa organik asing, termasuk obat, dan memfasilitasi ekskresi senyawa tersebut. Inhibitor enzim ini, seperti jus *grapefruit*, dapat mempengaruhi metabolisme obat sehingga dikontraindikasikan terhadap enzim

**Tabel 3.** Prediksi *in silico* sifat farmakokinetik (ADME) senyawa turunan *N*-benzoil-*N'*-(4-fluorofenil)tiourea, (Hardjono, 2016, dengan modifikasi).

No Senyawa	Absorpsi		Distribusi		Metabolisme		Ekskresi	
	Intestinal absorption (human) (%)	Skin Permeability (log Kp, cm/h)	VD <sub>ss</sub> (human) (log L/kg)	BBB permeability (logBB)	CYP2D6 substrate	CYP2D6 inhibitor	Total Clearance (log ml/min/kg)	Renal OCT2 substrate
1.	92,46	-2,77	-0,37	0,25	Tidak	Tidak	-0,43	Tidak
2.	92,26	-2,78	-0,34	0,26	Tidak	Tidak	-0,48	Tidak
3.	91,73	-2,79	-0,22	0,23	Tidak	Tidak	-0,49	Tidak
4.	91,51	-2,79	-0,30	0,30	Tidak	Tidak	-0,54	Tidak
5.	90,90	-2,80	-0,10	0,20	Tidak	Tidak	-0,49	Tidak
6.	90,48	-2,80	-0,04	0,18	Tidak	Tidak	-0,46	Tidak
7.	89,58	-3,23	-0,56	0,02	Tidak	Tidak	-0,55	Tidak
8.	92,46	-3,06	-0,51	0,12	Tidak	Tidak	-0,40	Tidak
9.	92,04	-3,05	-0,44	0,10	Tidak	Tidak	-0,45	Tidak
10.	91,20	-3,00	-0,31	0,07	Tidak	Tidak	-0,38	Tidak
11.	90,36	-2,94	-0,19	0,04	Tidak	Tidak	-0,33	Tidak
12.	91,08	-2,61	-0,36	0,23	Tidak	Tidak	-0,48	Tidak
13.	91,36	-3,25	-0,92	-0,89	Tidak	Tidak	-0,56	Tidak
14.	91,37	-2,82	-0,39	0,24	Tidak	Tidak	-0,87	Tidak
15.	91,01	-2,82	-0,69	-0,65	Tidak	Tidak	-0,41	Tidak
16.	89,81	-3,10	-0,47	-0,04	Tidak	Tidak	-0,66	Tidak
17.	92,86	-2,94	-0,36	0,20	Tidak	Tidak	-0,45	Tidak
18.	92,63	-3,06	-0,49	-0,01	Tidak	Tidak	-0,46	Tidak
19.	91,92	-3,20	-0,64	-0,53	Tidak	Tidak	-0,50	Tidak
20.	88,72	-2,95	-0,60	-0,02	Tidak	Tidak	-0,48	Tidak
21.	92,60	-3,29	-0,71	-0,07	Tidak	Tidak	-0,63	Tidak
22.	89,73	-3,11	-0,70	0,04	Tidak	Tidak	-0,41	Tidak
23.	88,98	-3,04	-0,69	0,12	Tidak	Tidak	-0,51	Tidak
24.	92,42	-2,98	0,08	0,08	Tidak	Tidak	-0,10	Tidak

**Keterangan:** VD<sub>ss</sub>: Steady State of Volume Distribution, BBB: Blood Brain Barrier, CYP2D6: Cytochrome P2D6, Renal OCT2: Renal Organic Cation Transporter 2.

sitokrom P450. Oleh karena itu penting untuk menilai kemampuan senyawa yang dapat menghambat sitokrom P450, yang dalam penelitian ini diwakili oleh isoform sitokrom P2D6 (CYP2D6). Dari Tabel 3 dapat dilihat bahwa semua senyawa turunan *N*-benzoil-*N'*-(4-fluorofenil)tiourea tidak mempengaruhi atau menghambat enzim CYP2D6, sehingga dapat diprediksi senyawa turunan tersebut cenderung dimetabolisme oleh enzim P450.

Untuk memprediksi proses ekskresi senyawa dapat dilakukan dengan mengukur tetapan *Total Clearance* (CLTOT) dan *Renal Organic Cation Transporter 2* (OCT2) *substrate*. CLTOT merupakan kombinasi dari *hepatic clearance* (metabolisme di hati dan empedu) dan *renal clearance* (ekskresi melalui ginjal). Hal ini terkait dengan bioavailabilitas, dan penting untuk menentukan tingkat dosis dalam mencapai konsentrasi *steady-state*. Dari Tabel 3 dapat dilihat bahwa nilai CLTOT dari senyawa turunan *N*-benzoil-*N'*-(4-fluorofenil)tiourea berkisar antara -0,10 sampai -0,87, dan dari nilai-nilai tersebut dapat diprediksi kecepatan ekskresi senyawa.

*Organic Cation Transporter 2* adalah transporter pada ginjal yang memegang peran penting dalam disposisi dan *clearance* obat-obatan dan senyawa endogen. Substrat OCT2 juga berpotensi menimbulkan interaksi sampingan bila diberikan bersama-sama dengan inhibitor OCT2. Dari Tabel 3 dapat dilihat bahwa semua senyawa turunan *N*-benzoil-*N'*-(4-fluorofenil)tiourea tidak mempengaruhi substrat OCT2, sehingga dapat diprediksi senyawa turunan tersebut bukan merupakan substrat OCT2.

*Bapak Ibu dan Hadirin yang kami muliakan*

### Masukan

Dalam pengembangan obat, langkah awal yang penting dilakukan adalah (a) memilih target (b) mempelajari mekanisme kerjanya (c) memprediksi sifat fisikokimia, ADME, aktivitas dan

toksistasnya (d) mensintesis senyawa terpilih (e) uji aktivitas *in vitro* dan *in vivo*. Dengan demikian diperlukan sumber daya yang kompeten, komputer yang canggih, program *in silico* yang lengkap, bahan dan alat untuk sintesis, alat analisa kimia yang canggih dan alat serta metode penetapan aktivitas *in vitro* dan *in vivo* yang lengkap.

Menurut pengamatan saya kita di Indonesia ini bisa meningkatkan peran kimia medisinal dalam pengembangan obat karena mempunyai kekuatan, antara lain:

1. Adanya ahli kimia medisinal yang kompeten di beberapa perguruan tinggi;
2. Pustaka tentang Kimia Medisinal yang mudah didapatkan;
3. Para peneliti banyak melakukan penelitian tentang pengembangan obat;
4. Kemudahan untuk mendapatkan komputer yang memenuhi persyaratan;
5. Kemudahan untuk mendapatkan beberapa program *in silico* melalui internet.
6. Banyak senyawa aktif/senyawa induk yang bisa diperoleh dari alam, semi sintesis dan sintesis.

Dari pengamatan maupun pengalaman selama ini maka terdapat beberapa kelemahan atau kekurangan, antara lain:

1. Belum semua perguruan tinggi farmasi memperdalam ilmu kimia medisinal;
2. Mahalnya harga alat analisis kimia yang diperlukan;
3. Belum semua perguruan tinggi mempunyai alat canggih untuk analisis kimia;
4. Bahan dasar dan pelarut yang dibutuhkan dalam sintesis masih harus mendatangkan dari luar negeri dan harganya mahal;
5. Sewa program *in silico* yang mahal;
6. Proses mendatangkan bahan dasar dan pelarut yang diperlukan belum lancar.

Dengan memperhatikan kekuatan dan kelemahan di atas, kami memberikan masukan sebagai berikut:

1. Kimia medisinal merupakan cabang ilmu yang harus diajarkan dan diperdalam pada pendidikan tinggi farmasi;
2. Untuk menunjang penelitian pengembangan obat di perguruan tinggi perlu adanya alat-alat sintesis yang baik, program *in silico* yang terkini serta peralatan analisis kimia yang canggih;
3. Pemerintah hendaknya mempermudah perizinan dan menurunkan biaya untuk memasukkan bahan kimia yang diperlukan;
4. Pemerintah hendaknya memperkuat industri bahan kimia di dalam negeri, untuk mengurangi ketergantungan terhadap impor.

*Bapak Ibu dan Hadirin yang kami muliakan*

Mengakhiri orasi saya, sekali lagi saya panjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT karena hanya atas ijinNya sehingga saya bisa menyelesaikan orasi yang merupakan persyaratan untuk menggunakan jabatan tertinggi dan terhormat ini.

Pada kesempatan yang berbahagia ini, perkenankanlah saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya dan setulus-tulusnya kepada:

Bapak Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia, **Prof. H. Mohamad Nasir, Ph.D., Ak.** yang telah mengizinkan saya untuk menyandang jabatan Guru Besar, serta Direktur Jenderal Sumber Daya Ilmu Pengetahuan dan Pendidikan Tinggi Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi, Bapak **Prof. Ali Ghufron Mukti, dr., M.Sc., Ph.D** serta Direktur Jenderal Pembelajaran dan Kemahasiswaan Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi, Bapak **Prof. Intan Achmad., Ph.D.**

Bapak Rektor Universitas Airlangga, **Prof. Dr. Moh. Nasich, SE., MT., Ak., CMA**, yang telah mengusulkan saya untuk mendapatkan jabatan Guru Besar, beserta Wakil Rektor I, **Prof. Djoko Santoso, dr., Ph.D., Sp.PD, KGH., Finasim**, Wakil Rektor II, **Dr. Muhammad Madyan, SE., M.Fin**, Wakil Rektor III, **Prof. Moh. Amin Alamsyah, Ir., drh., Ph.D.** dan Wakil Rektor IV, **Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D., Apt.** Ketua Senat Akademik Universitas Airlangga, **Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr., M.Sc., Sp.PD., K-R., Finasim.**, sekretaris, **Iman Prihandono, SH., MH. LLM., Ph.D.**, dan anggota Senat Akademik Universitas Airlangga, yang telah mempertimbangkan saya untuk bisa mendapatkan jabatan Guru Besar

Ibu Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, **Dr. Umi Athiyah, MS., Apt.** yang telah mengajukan usulan agar saya bisa diproses lebih lanjut untuk mendapatkan jabatan Guru Besar, beserta Wakil Dekan I, **Dr. Riesta Primaharinastiti, M.Si, Apt.**, Wakil Dekan II, **Dr. Dwi Setyawan, S.Si., M.Si., Apt.**, Wakil Dekan III, **Dewi Melani Harijadi, S.Si., M.Phil., Ph.D., Apt.** Ketua Departemen Kimia Farmasi, **Drs. Marcellino Rudyanto, M.Si., Ph.D., Apt.**, Ketua Badan Perwakilan Fakultas, **Prof. Dr. Sugijanto, MS., Apt** beserta sekretaris dan anggota Badan Perwakilan Fakultas, yang telah mempertimbangkan usulan jabatan Guru Besar saya.

Ketua dan anggota penilai angka kredit, baik di tingkat Universitas maupun Fakultas Farmasi, yang telah menilai pengajuan jabatan Guru Besar saya. Direktur Sumber Daya bapak **Purnawan Basundoro, SS., MHum** dan jajarannya baik di tingkat universitas sampai di Fakultas Farmasi, yang telah membantu kelancaran proses pengajuan jabatan Guru Besar saya.

Semua Guru Besar dan Guru Besar Tamu yang telah menyempatkan hadir pada acara yang mulia ini, di tengah-

tengah suasana libur panjang, yang mestinya dinikmati bersama keluarga.

**Ibu Prof. Dr. Widji Suratni, Apt., DEA** yang dengan sabar dan tidak henti-hentinya untuk memotivasi, mendorong dan membimbing saya dalam proses pengajuan jabatan Guru Besar saya.

**Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt** sebagai promotor saya yang dengan telaten telah mendorong dan membimbing saya saat menempuh pendidikan doktor. Dalam proses pengajuan jabatan Guru Besar saya, beliaulah yang tidak henti-hentinya memotivasi saya agar tetap semangat. **Prof. Dr. Purwanto, Apt** dan **Prof. Drs. Win Darmanto, M.Si., PhD** sebagai ko-promotor saya, yang telah memberikan arahan saat saya menyusun disertasi saya.

Semua guru-guru saya di Sekolah Rakyat Genengsari Kabupaten Pasuruan, Sekolah Menengah Pertama Negeri I Malang, Sekolah Menengah Atas Negeri III Malang serta Guru-guru saya ketika saya menempuh pendidikan Sarjana, Profesi, Magister dan Doktor, yang telah memberikan bekal yang sangat banyak sehingga saya bisa mendarmabaktikan hidup saya untuk masyarakat, bangsa dan negara.

Para pendidik di Laboratorium Kimia Medisinal, baik yang masih aktif maupun yang sudah purna tugas, almarhum bapak **Drs. Ida Bagus Pasha, Apt., Prof. Dr. Bambang Soekardjo SU, Prof. Dr. Purwanto, Apt., Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt., Drs. Robby Sondakh, MS., Apt., Dr. Bambang Tri Purwanto, MS., Apt., Ir., Rully Susilowati, MS., Dr. Nuzul Wahyuning Diah, MSi., Apt** dan **Dr. Tri Widiandani, S.Si., SpFRS, Apt.** Atas kerja samanya yang baik dan yang telah memberikan kelonggaran kepada saya untuk studi lanjut dan mengikuti berbagai kegiatan di luar kampus. Tenaga kependidikan, **Tukijo, Sutanto** dan **Angga, AMD** yang sangat membantu di

saat kami bertugas membimbing mahasiswa dalam praktikum dan ketika melakukan penelitian.

Semua teman-teman saya **Spensa 68** (alumni SMPN 1 Malang lulusan 68), **7147** (alumni SMA3 Malang lulusan 71), **Alfas** (Alumni Farmasi Airlangga Surabaya) dan alumni Universitas Airlangga, serta teman-teman seperjuangan saya ketika saya menempuh pendidikan Magister dan pendidikan Doktor, terima kasih atas kebersamaannya.

Para Pengurus **Ikatan Alumni Universitas Airlangga**, baik Pusat, Wilayah, Cabang dan Komisariat FFUA, yang telah bersama-sama membesarkan organisasi dan selalu mendukung keberhasilan almamater tercinta. Segenap Pengurus Pusat, Daerah Jawa Timur dan Cabang Surabaya, **Ikatan Apoteker Indonesia**, atas kegigihannya dalam menegakkan profesi Apoteker di masyarakat.

Terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua saya yang sangat saya banggakan, almarhum bapak **M. Wiyotodarsono** dan **almarhum ibu Sribanun**, melalui beliau berdualah saya bisa hadir di dunia ini, beliau berdualah yang telah menjaga saya sejak lahir sampai dewasa, yang telah memberikan nasehat dan tauladan. Saya tahu beliau berdua setiap malam selalu memanjatkan doa agar putra-putranya bisa menjadi orang yang bermanfaat untuk sesama, bangsa dan negara. Semoga beliau berdua mendapatkan tempat terbaik di sisi Allah, SWT, diampuni segala kesalahan dan dosanya serta diterima semua amal ibadahnya. Aamiin.

Kepada kedua mertua saya almarhum bapak **Samadi Darmosoedirdjo** dan almarhum ibu **Dewi Surjati**, yang telah menjaga anak-anak saya ketika mereka masih kecil, sehingga saya bisa bebas berkarya untuk anak bangsa. Beliau berdua telah memberikan tauladan yang sangat baik buat kami sekeluarga. Semoga beliau berdua mendapatkan tempat terbaik di sisi Allah,

SWT, diampuni segala kesalahan dan dosanya serta diterima semua amal ibadahnya. Aamiin.

Kepada kedua kakak saya beserta keluarga besarnya, almarhum kanda **Drs. Soedarminto** dan kanda **Istilah**, almarhum kanda **Drs. Djoko Hargono, Apt** dan kanda **Hariningsih**, atas persaudaraan yang sangat erat. Beliau berempat telah memberikan tauladan yang baik kepada saya sehingga saya bisa seperti sekarang ini. Kepada Saudara ipar saya beserta keluarga besarnya, almarhum kanda **Prof. R.Iskandar, drg., Sp.Pros(K)** dan kanda **Prof. Soejatmi Samadi, drg. SpKG(K)**, almarhum kanda **Ir. Martedjo Samadi** dan almarhumah kanda **Purbaniati**, almarhum kanda **Drs. B.H. Hadiwardjo, APU** dan almarhumah kanda **Ir. Hadiati Samadi**, almarhum kanda **Martojo**. dan almarhumah kanda **Wurjani Samadi**, kanda **Ir Soemarno** dan kanda **Tri Martini Samadi, dr., SpBK**, almarhum kanda **Ir. Karsono** dan kanda **Ir. Widyastuti Samadi, MS**, almarhum **Drs. Soedjito, Apt.** dan **Karlina Samadi, drg., Sp.KG(K)** atas doa dan persaudaraannya yang sangat erat selama ini. Khusus kepada saudaraku almarhum **Drs. Soedjito, Apt.** dan **Karlina Samadi, drg.,Sp.KG(K)** terima kasih atas dorongan dan dukungannya selama ini.

Kepada isteri tercinta **Dra. Harlina Samadi, Apt.** yang dengan setia telah menemani saya dalam suka dan duka selama 37 tahun, yang telah memberi kebebasan kepada saya untuk mengembangkan karier, selalu mendukung setiap langkah saya, selalu mengingatkan apabila saya mulai agak membelok dari jalan yang saya rencanakan. Isteri yang selalu perhatian suami dan anak cucunya. Kepada anak-anak kami **Rian Satrianto, ST.** dan isterinya **Rina Ratnasari, A.Md., Rina Andayani, ST., MT** dan suaminya **Viand Cahya Dwi Putra,ST,MT.**, serta **Riza Wicaksono, SE** dan isterinya **Eriene Bunga Andhita, SH.**, yang sangat membanggakan kami dan tidak merepotkan sehingga

saya bisa bebas berkarya tanpa banyak memikirkan mereka. Cucu-cucu kami tersayang **Fabian Adinata, Adrian Irawan, Aida Kireina Hapsari, Achmad Billal Adiansyah, Alesha Ashalina** dan **Dirandra Satriaji**. Mereka dengan kelucuannya telah sangat menghibur di saat lelah dan banyak fikiran. Semoga kalian semua selalu mendapat bimbingan dan petunjuk serta lindungan dari Allah SWT. Aamiin

Kepada semua Panitia Pengukuhan yang dikomandani oleh **Dr. Bambang Tri Purwanto, MS., Apt.** saya sampaikan terima kasih dan penghargaan atas kerja samanya, yang dalam waktu singkat telah menyiapkan dan melaksanakan acara ini sehingga bisa berjalan dengan lancar, tertib dan aman.

Akhirnya kepada Bapak Ibu dan hadirin yang saya muliakan, saya menyampaikan penghargaan atas kesabarannya untuk mendengarkan orasi saya. Semoga Allah SWT memberikan balasan kepada Bapak Ibu sekalian. Mohon maaf apabila ada tutur kata dan tindakan saya yang kurang berkenan.

*Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.*

## DAFTAR PUSTAKA

- Budiati T., Sulistyowaty M.I., Hardjono S., *Pengembangan Senyawa Turunan Kuinazolin Sebagai Antikanker Melalui Mekanisme Hambatan Enzim Siklooksigenase-2 Secara In Silico dan In Vitro*, PUPT 2016.
- Diyah, N.W. 2016. *Modifikasi Struktur Turunan Benzoil-N,N'-diethylurea dan Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas in silico pada p38 MAPK dan Antikanker in vitro Terhadap Sel Kanker Payudara MCF7*, Disertasi, Surabaya: Universitas Airlangga.
- Diyah, N.W., Siswandono, Ekowati, J., 2013. *Modifikasi Struktur Senyawa Baru N, N'-Dialkilbenzoilurea untuk Pengembangan Obat Antikanker*, BOPTN 2016.
- Ekowati J., Hardjono S., Hamid I., S., 2015, Etil p-metoksisinamat dari Kaemferia galanga menghambat angiogenesis melalui interaksi dengan tirosin kinase, PUPT
- Hardjono, S., Soekardjo B., Purwanta M., Susilowati R., Sondakh R., Puwanto B.T. 2002, *Sintesis Senyawa Baru Turunan Benzoil-N-Sefaleksin untuk Meningkatkan Aktivitas Antibakteri terhadap Pseudomonas aeruginosa*, RUT VIII, LIPI.
- Hardjono, S. 2012. *Modifikasi Struktur 1-(benzoiloksi)urea dan Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Sitotoksiknya*. Disertasi. Surabaya:Universitas Airlangga.
- Hardjono, S. 2016. *Prediksi Sifat Farmakokinetik, Toksisitas dan Aktivitas Sitotoksik Turunan N-Benzoil-N'-(4-fluorofenil)tiourea Sebagai Calon Obat Antikanker Melalui Pemodelan Molekul*, Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia, Vol.14, No.2, 246-255.
- Hinchliffe A, 2008. *Molecular Modeling for Beginners*. 2<sup>nd</sup> ed., Chichester: John Wiley and Sons Ltd.
- Hodge HC and Sterner JH, 1949, Tabulation of Toxicity Classes, *Journal American Industrial Hygiene Association Quarterly*, Vol. 10, Issue 4, pp. 93-96. Published online: 09 Jan 2008.
- Ekowati J., Hardjono S., Hamid I., S., 2015, Etil p-metoksisinamat dari Kaemferia galanga menghambat angiogenesis melalui interaksi dengan tirosin kinase, PUPT
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., and Bray, F. 2014. Cancer Incidence And Mortality Worldwide: Sources, Methods And Major Patterns In GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, vol. 136, pp. E359–E386.
- International Agency for Research on Cancer. 2013. *GLOBOCAN 2012*. Section of Cancer Information. Lyon: IARC.
- Kementerian Kesehatan RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas 2013)*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Lemke, T.L., Williams, D.A., Roche, V.F. and Zito, S.W. (ed.). 2013. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. 7<sup>th</sup> ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Poerwono H., Sasaki S., Hattori Y., Higashiyama K., 2010, *Efficient microwave-assisted prenylation of pinostrobin and biological evaluation of its derivative as antitumor agents*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (2010) 2086-2089.
- Republik Indonesia, Undang-undang tentang Kesehatan, UU nomor 36 tahun 2009.
- Rudyanto M., Syahrani A., Widiandani T., 2015, *Aktivitas Antikanker In Vitro beberapa Turunan Bensoksazin dan Aminometil dari Eugenol*, PUPT 2015.
- Schlick T, 2010. *Molecular Modeling and Simulation, An Interdisciplinary Guide*. 2<sup>nd</sup> ed., New York: Springer Science+Business Media

- Silverman R,B. and Holladay, M.W., 2014, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 3<sup>rd</sup> ed., Amsterdam, Elseiver Inc.
- Siswandono, 1999, *Sintesis Senyawa Baru Turunan Benzoil- dan Asilurea untuk Meningkatkan Aktivasnya sebagai Penekan Sistem Saraf Pusat*, RUT VI, LIPI.
- Siswandono, 2002, *Sintesis Senyawa Baru Turunan Benzoil-N-Sefradin untuk Meningkatkan Aktivitas terhadap Bakteri Gram-positif dan Gram negatif*, Hibah Bersaing, DIKTI.
- Siswandono, 1999, *Modifikasi Struktur dan Hubungan Struktur Aktivitas Senyawa-senyawa Baru Turunan Benzoilurea*, Desertasi, Surabaya: Universitas Airlangga.
- Siswandono, 2014, *Pengembangan Obat Baru*, Surabaya: Airlangga University Press.
- Siswandono, 2016, *Kimia Medisinal I dan II*, Surabaya: Airlangga University Press.
- Siswandono, Widiandani T., Hardjono S., 2016, *Aktivitas Antikanker In Silico dan In Vitro Beberapa Senyawa Turunan Tiourea*, Hibah Percepatan Publikasi, FFUA.
- Soekardjo B., 1989, *Sintesis dan hubungan struktur dengan aktivitas in vitro dari suatu seri turunan benzoil-N-ampisilin*. Desertasi Doktor, tidak dipublikasikan, Universitas Airlangga, Surabaya.
- Soekardjo B., 1999, *Sintesis Senyawa Baru Turunan Benzoil-N-amoksisilin untuk Meningkatkan Aktivitas terhadap Bakteri Gram-positif dan Gram negatif*, RUT VI, LIPI.
- Suhud, F. 2015. *Modifikasi Struktur 1-Benzil-3-benzoilurea Dalam Upaya Peningkatan Aktivitas Antikanker In Vitro Terhadap Kultur Sel MCF7*. Disertasi. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-Teulent, J. and Jemal, A. 2015. Global Cancer Statistics 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol.65, pp. 87–108.
- Widiandani T., Siswandono, 2014, *Modifikasi Struktur dan Prediksi Aktivitas Senyawa baru turunan Aliltiourea Secara In Silico*, Hibah Riset Fakultas dana BOPTN.
- Widiandani T., Siswandono, Lusiana Arifianti, 2015, *Modifikasi Struktur dan Uji In Vitro Dalam Rangka Mendapatkan Senyawa Baru Turunan N-(alilkarbamotioil)benzamida Sebagai Calon Obat Antikanker Yang Poten*, Risbin Iptekdok Balibangkes.
- Widiandani, 2017, *Modifikasi Struktur N-(alilkarbamotioil) benzamida dan Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Sitotoksiknya pada Sel Kanker Payudara, MCF-7/HER-2*, Disertasi, Surabaya: Universitas Airlangga.
- Widiyana, A.P., 2017, *Sintesis senyawa-senyawa 3-(benzilidenamino)-2-(2,4,-diklorofenil)-kuinazolin-4(3H)-on dan uji aktivitas antikanker pada ter sel kanker payudara T47D* (Widiyana A.P., 2017).
- World Health Organization. 2007. *Cancer Control, Knowledge into Action, WHO Guide for Effective Programmes*.
- World Health Organization. 2014. *Cancer Country Profiles*.

## RIWAYAT HDUP

### IDENTITAS DIRI

Nama Lengkap : Prof. Dr. Suko Hardjono, MS., Apt.  
NIP : 19520928 198103 1001  
Tempat dan Tanggal lahir : Malang, 28 September 1952  
Agama : Islam  
Alamat Kantor : Fakultas Farmasi  
Universitas Airlangga  
Jl. Darmawangsa Dalam Surabaya  
Alamat Rumah : Jl. Pucang Anom 7/49, Surabaya  
Telepon Kantor : 031-5030710  
No Hp. : 0818311345  
Email : Suko-h@ff.unair.ac.id dan  
suko.hardjono@yahoo.com  
Nama Isteri : Dra. Harlina Samadi, Apt.  
Nama Anak dan cucu : 1. Rian Satrianto, ST. dan  
Rina Ratnasari, A.Md  
- Fabian Adinata  
- Adrian Irawan  
2. Rina Andayani, ST., MT dan  
Viand Cahya Dwi Putra, ST, MT.  
- Aida Kireina Hapsari  
- Achmad Billal Adiansyah  
3. Riza Wicaksono, SE dan  
Eriene Bunga Andhita, SH  
- Alesha Ashalina  
- Dirandra Satriaji

**RIWAYAT PENDIDIKAN**

Tahun 1965	SR Genengsari	Kab. Pasuruan
Tahun 1968	SMPN 1	Malang
Tahun 1971	SMAN 3	Malang
Tahun 1980	Fakultas Farmasi Unair (S1)	Surabaya
Tahun 1981	Fakultas Farmasi Unair (Apt)	Surabaya
Tahun 1988	Fakultas Pascasarjana Unair (S2)	Surabaya
Tahun 2012	Fakultas Sain dan Teknologi Unair (S3)	Surabaya

**RIWAYAT JABATAN FUNGSIONAL**

1 Maret 1981	: Asisten Ahli Madya (Calon Pegawai Negeri)
1 Mei 1982	: Asisten Ahli Madya (Pegawai Negeri Sipil)
1 Oktober 1987	: Lektor Muda
1 April 1988	: Lektor Madya
1 Juli 1999	: Lektor
1 April 2004	: Lektor Kepala
1 September 2017	: Guru Besar

**RIWAYAT JABATAN STRUKTURAL**

Tahun 1990 - 1994	Sekretaris Jurusan	Fakultas Farmasi Univ. Airlangga
Tahun 1992 - 1995	Pembantu Dekan III	Fakultas Farmasi Univ. Airlangga
Tahun 1995 - 1998	Pembantu Dekan III	Fakultas Farmasi Univ. Airlangga
Tahun 2002 - 2006	Pembantu Rektor III	Universitas Airlangga

**PENELITIAN**

- Hardjono, S.**, Soekardjo B., Purwanta M., Susilowati R., Sondakh R., Puwanto B.T. 2002, *Sintesis Senyawa Baru Turunan Benzoil-N-Sefaleksin untuk Meningkatkan Aktivitas Antibakteri terhadap Pseudomonas aeruginosa*, RUT VIII, LIPI.
- Hardjono, S.** 2012. *Modifikasi Struktur 1-(benzoiloksi)urea dan Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Sitotoksiknya*. Disertasi. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Widiandani T, **Hardjono S**, Studi *in silico* senyawa baru turunan parasetamol untuk meningkatkan aktivitas analgesik , SK Rektor No 5542/UN3/KR/ 2013, tgl. 29 April 2013
- Siswandono, Widiandani T., **Hardjono S.**, 2016, *Aktivitas Antikanker In Silico dan In Vitro Beberapa Senyawa Turunan Tiourea*, Hibah Percepatan Publikasi, FFUA.

**KARYA ILMIAH BERUPA BUKU**

- Hardjono S.**, Diyah W.D, 2016, *Keseimbangan Fasa*, Airlangga University Press
- Hardjono S.**, Siswandono, Diyah W.D., *Obat Antikanker*, 2016, Airlangga University Press
- Hardjono S.**, 2017, *Apoteker Profesional dan Bertanggung Jawab*, Hardjono S., Airlangga University Press

**KARYA ILMIAH BERUPA JURNAL INTERNASIONAL**

- Hardjono S.**, Siswodihardjo S., Pramono P. Darmanto W, *Quantitative Structure-Cytotoxic Activity Relationship 1-(Benzoyloxy)-urea and Its Derivative*, Current Drug Discovery Technologies, Vol.13 no 2, 2016,

- Hardjono S.**, Siswodihardjo S., Pramono P. Darmanto W. 2017, *Correlation Between In Silico And In Vitro Results Of 1-(Benzoyloxy)Urea And Its Derivatives As Potential Anti-Cancer Drugs*, Chemistry and Chemical and Technology Vol.11, No.1, 19-24, 2017
- Budiati T., **Hardjono S.**, Sulistyowati M.I. 2016, *Synthesis and Molecular Docking Study of 4-Chlorophenylquinazoline-4-[3h]-One Derivatives as COX-2 inhibitor*, International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. Vol.8 (12), 1605-1609, Des. 2016
- Nasyanka A.L., Siswandono, **Hardjono S.**, 2017, *Docking, Synthesis, and Cytotoxic activity of N-4-methoxybenzoyl-N-(4-fluorophenyl)thiourea and HeLa cell line*, Thai Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 41, No 3, 1-4 (2017)
- Siswandono, Widiandani T., **Hardjono S.**, 2017, *Docking and Cytotoxicity Test on Human Breast Cancer Cell Line (T47d) of N-(Allylcarbamoithiyl)-3-chlorobenzamide and N-(Allylcarbamoithiyl)-3,4-dichlorobenzamide*, Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, Volume 8, Issue 2017 (March-April)
- Widiyana A.P., Putra G.S. Sulistyowai M.I., **Hardjono S.**, Budiati T., 2017, *Synthesis, Method Optimization of 2,3-Disubstitutedquinazolin-4(3H)-One, Derivatives*, Journal of Chemical and Pharmaceutical research, 9(8) 24-28.

### KARYA ILMIAH BERUPA JURNAL NASIONAL/ PROSIDING

- Ekowati J., **Hardjono S.**, Hamis I.W. 2015, *Ethyl p-methoxycinnamate from Kaemferia galanga inhibits angiogenesis through tyrosine kinase*, Universa Medisina Vol. 34 no. 1, Januari-April 2015,

- Hardjono S.**, 2016, *Permodelan Molekul, Sintesis dan Penentuan Aktivitas Antineoplastik 1-(4-Trifluoro-metilbenzoiloksi)urea* Jurnal Ilmiah Kefarmasian Indonesia Vol. 14 No. 1 Edisi April 2016.
- Widiandani T., Purwanto., **Hardjono S.**, Nurbiantoro S., Pengaruh penambahan kulit pisang Cavendish (*Musa Cavendishii*) terhadap kualitas minyak kelapa murni yang mengalami pemanasan ulang Majalah Farmasi Airlangga (Airlangga Journal of Pharmacy) Vol.7 No.1, April 2009
- Widiandani T., Dyah N.W., Susilowati R., Puwanto B.T., **Hardjono S.**, Purwanto, 2012, *Upaya peningkatan kualitas minyak kelapa yang dibuat dari Cocos nucifera L. dengan berbagai metode kimiawi dan fisik*, e-Journal Dept. Kimia Farmasi : e-jurnal Berkala Ilmiah Kimia Farmasi edisi Desember 2012
- Widiandani T., Siswandono, **Hardjono S.**, Istifada, Risma Zahra, 2013, Uji aktivitas analgesik senyawa baru turunan parasetamol pada mencit (*Mus mus-culus*) dengan metode Hot Plate. e-Jurnal : Berkala Ilmiah Kimia Farmasi Vol. 2 No. 2 November 2013
- Hardjono S.**, 2013, Perbandingan aktivitas sitotoksik senyawa 1-(4-klorobenzoil-oksi)urea dan 1-(4-metilbenzoiloksi)urea otoksik, Pharma Scientia , Vol.2 No 2, Desember 2013
- Hardjono S.**, Sintesis dan uji aktivitas anti-kanker 1-(2-klorobenzoil-oksi)urea dan 1-(4-klorobenzoiloksi)urea. e-Jurnal : Berkala Ilmiah Kimia Farmasi Vol. 2 No. 1 Juni 2013
- Widiandani T., Siswandono, **Hardjono S.**, Sondakh R., Istifada, Risma Zahra, 2013, Docking dan modifikasi struktur senyawa baru turunan parasetamol e-Jurnal : Berkala Ilmiah Kimia Farmasi Vol. 2 No. 1 Juni 2013

**Hardjono S.**, 2016, *Uji In Silico Turunan 1-(Benzoiloksi) urea Sebagai Calon Obat Antikanker*. Prosiding 1<sup>st</sup> Annual Pharmacy Conference, 2016

**Hardjono S.**, 2014, Upaya untuk menghasilkan 1-(4-Bromobenzoyloxy)Urea sebagai calon obat antikanker, e-Jurnal: Berkala Ilmiah Kimia Farmasi, Vol. 3 No. 1 Juni 2014.

**Hardjono, S.**, 2014, Efforts to produce 1-(Benzoyloxy)Urea as anticancer drug candidate Proceeding The 1<sup>st</sup> International on Phar-maceutics & Pharma-ceutical Sciences 2014

**Hardjono S.**, 2016, *Structure Modification And Molecular Modeling Of 1-(Benzoyl-oxy)Urea Derivatives As Anticancer Drug Candidates*. Prosiding 1<sup>st</sup> International Conference on Medicine and Health Sciences.

**Hardjono S.**, 2016, Prediksi sifat Farmakokinetik, Toksisitas, dan Aktivitas Sitotoksik Turunan N- Bensoil-N'-(4-fluororofenil) tiourea sebagai Calon Obat Antikanker melalui Pemodelan Molekul, Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia, Vol 14, No 2, September 2016.

### PENGABDIAN MASYARAKAT

Pelatihan Cara Mengenali dan mendeteksi Bahan Tambahan Makanan : ST Wakil Dekan II FF UA no. 3705/H3.1.5/KP/ 2012, tgl. 17 Desember 2012

Penyuluhan Pangan Fungsional sebagai Penunjang Terapi non Farmakologis bagi Penderita Diabetes Melitus : SK Rektor Unair no. 5542/ UN3/KR/2013, tgl. 29 April 2013

Penyuluhan Pangan Fungsi-onal Sebagai Penunjang Terapi Non-Farmakologis bagi Penderita Diabetes Melitus : ST Wakil Dekan II FF UA no. 994/UN3.1.5/KP/2014, tgl. 08 Oktober 2014

Pelatihan Pembuatan VCO Secara Enzimatis Menggunakan Daging Buah Nanas (Ananas comosus L.Merr) : SK Dekan FF UA no. 96/ UN3.1.5/2015, tgl. 15 April 2015

Penggunaan Bahan Tambahan Pangan sebagai Upaya Penjaminan Keamanan Pangan : SK Dekan FF UA no. 72/ UN3.1.5/2016, tgl. 21 April 2016

Pelatihan Cara Mengenali dan mendeteksi Bahan Tambahan Makanan : ST Wakil Dekan II FF UA no. 3705/H3.1.5/KP/2012, tgl. 17 Desember 2012

Penyuluhan Pangan Fungsional sebagai Penunjang Terapi non Farmakologis bagi Penderita Diabetes Melitus : SK Rektor Unair no. 5542/ UN3/KR/2013, tgl. 29 April 2013

### KEANGGOTAAN PROFESI

Tahun 1981 - 2009 : Anggota Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia (ISFI)

Tahun 1982 - 1990 : Sekretaris II ISFI Jatim

Tahun 1990 - 2000 : Ketua ISFI Jatim

Tahun 2000 - 2005 : Wakil Ketua ISFI Pusat

Tahun 2005 - 2010 : Pengurus ISFI Pusat

Tahun 2009 - Sekarang : Anggota Ikatan Apoteker Indonesia (IAI)

Tahun 2014 - 2018 : Wakil Ketua Majelis Etik dan Disiplin Apoteker Indonesia (MEDAI) IAI Jatim.

### PERAN DI BIDANG KEMAHASISWAAN NASIONAL

- Tahun 2002 : Ketua Panitia Pekan Ilmiah Nasional XV  
 Tahun 2003 : Ketua Panitia Pelayaran Kebangsaan III  
 Tahun 2004 : Ketua Panitia Pelayaran Kebangsaan IV  
 Tahun 2004 : Ketua Bidan pada POM Asean 12  
 Tahun 2004 - 2017 : Juri Pemilihan Mahasiswa Berprestasi  
 Tingkat Nasional  
 Tahun 2007 : Panitia Pengarah Kegiatan Dialog  
 Kebangsaan Dikti  
 Tahun 2008 : Pemandu Kegiatan Dialog Kebangsaan  
 Dikti  
 Tahun 2010 - 2012 : Pemonev Kegiatan Muhibah seni  
 Tahun 2010 - 2012 : Anggota Tim Program Bidikmisi

### PENGHARGAAN

- Tahun 1992 : Dosen Teladan III Fakultas Farmasi Universitas  
 Airlangga dari Rektor  
 Tahun 2002 : Satyalancana Karya Satya XXX Tahun dari  
 Presiden  
 Tahun 2017 : Sebagai Pembina Kegiatan Mahasiswa Teladan  
 (*Lifetime Achivement* bidang kemahasiswaan) dari  
 Dirjen Belmawa Kemristekdikti.