

REKAYASA STRUKTUR MOLEKUL UNTUK PENGEMBANGAN SENYAWA OBAT BARU



Pidato Pengukuhan

Diucapkan pada peresmian penerimaan
jabatan Guru Besar dalam ilmu Kimia Medisinal
pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
di Surabaya, Senin 29 September 1997

g Arsip
rsitas Airlangga

07
E

Oleh :
Bambang Soekardjo

REKAYASA STRUKTUR MOLEKUL UNTUK PENGEMBANGAN SENYAWA OBAT BARU



Pidato Pengukuhan

Diucapkan pada peresmian penerimaan
jabatan Guru Besar dalam ilmu Kimia Medisinal
pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
di Surabaya, Senin 29 September 1997

Oleh :

Bambang Soekardjo

Assalamu'alaikum Warohmatullahi Wabarakatuh.

Yang terhormat,

Saudara Ketua dan Anggota Dewan Penjamin Universitas Airlangga

Saudara Rektor dan Perbekan Rektor Universitas Airlangga

Saudara-saudara Anggota Senat Universitas Airlangga

Saudara-saudara Pimpinan Fakultas dan Lembaga di lingkungan Universitas Airlangga

Para Teman Sejawat dan segenap Civitas Akademika Universitas Airlangga

Para Undangan dan Hadirin yang saya anggap

Perkenankanlah saya terlebih dahulu mengucapkan puji syukur kehadirat Allah SWT karena atas rahmatNya pada hari senin sehingga pada pagi hari yang berbahagia ini kita semua dapat hadir pada upacara peresmian penerimaan jabatan saya sebagai Guru Besar dalam Ilmu Kimia Medisinal pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Adalah merupakan suatu kehormatan bagi saya pada pagi hari ini mendapatkan kesempatan untuk menerima penerimaan jabatan Guru Besar dengan judul



REKAYASA STRUKTUR DAN TEKNIK UNTUK PENGEMBANGAN

Rekayasa struktur adalah salah satu disiplin ilmu yang sangat penting dalam merancang dan membangun suatu bangunan atau infrastruktur yang bertujuan untuk memenuhi kebutuhan manusia dengan aman, nyaman, dan efisien. Proses ini melibatkan berbagai faktor, termasuk material, metode konstruksi, dan lingkungan.

Pada masa ini, perkembangan teknologi dan material baru terus berkembang, yang menuntut para insinyur struktur untuk不断创新 (continuously innovate) dalam merancang dan membangun infrastruktur yang lebih kuat, tahan lama, dan ramah lingkungan.

Pada kesempatan ini, saya ingin menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung saya dalam perjalanan akademik dan profesional saya. Semoga dengan diangkatnya saya sebagai Guru Besar, saya dapat berkontribusi lebih besar dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di Universitas Airlangga.

(Al Baqarah, ayat 269)

Assalamu'alaikum Warohmatullaahi Wabarokaatuh.

Yang terhormat.

Saudara Ketua dan Anggauta Dewan Penyantun Universitas Airlangga

Saudara Rektor dan Pembantu Rektor Universitas Airlangga

Saudara-saudara Anggauta Senat Universitas Airlangga

Saudara-saudara Pimpinan Fakultas dan Lembaga di lingkungan Universitas Airlangga

Para Teman Sejawat dan segenap Sivitas Akademika Universitas Airlangga

Para Undangan dan Hadirin yang saya muliakan.

Perkenankanlah saya terlebih dahulu memanjatkan puji syukur kehadiran Allah SWT karena atas rahmatNya pada kita semua sehingga pada pagi hari yang berbahagia ini kita semua dapat hadir pada upacara peresmian penerimaan jabatan saya sebagai Guru Besar dalam ilmu Kimia Medisinal pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Adalah merupakan suatu kehormatan bagi saya pada pagi hari ini mendapatkan kesempatan menyampaikan pidato penerimaan jabatan Guru Besar dengan judul :

REKAYASA STRUKTUR MOLEKUL UNTUK PENGEMBANGAN SENYAWA OBAT BARU

Rekayasa struktur molekul merupakan salah satu langkah sangat penting dalam merancang obat baru (*drug design*). Ilmu merancang obat adalah ilmu yang bertujuan untuk mengembangkan senyawa obat baru atas dasar rekayasa struktur molekul dengan cara yang serasional mungkin dan menghindari faktor coba-coba (*trial and error*) sampai sekecil mungkin (Ariens, 1971).

Pada tahun 1910. Paul Ehrlich memperkenalkan arsfenamin untuk pengobatan sifilis. Arsfenamin dikembangkan dari zat warna azo dengan memodifikasi/merekayasa gugus azo (kromofor) dengan gugus arsen (toksikofor). Penalaran dan pelaksanaan rekayasa molekul pada arsfenamin dapat dinyatakan sebagai lahirnya ilmu Kimia Medisinal. (Sardjoko, 1994).

Pada sekitar tahun 1935. Gerald Domagk menemukan sulfanilamid yang diperolehnya dari hasil metabolisme senyawa prontosil rubrum, suatu zat warna azo, yang digunakan sebagai antibakteri. Dari sulfanilamid tersebut dikembangkan banyak turunan sulfonamida, antara lain sulfasetamid, sulfadiazin dan sulfametoksazol, untuk memperbaiki kekurangan yang ada pada sulfanilamid.

Burger menjelaskan bahwa ilmu Kimia Medisinal adalah ilmu pengetahuan yang merupakan cabang ilmu kimia yang bertujuan menemukan, merancang dan mengembangkan senyawa kimia untuk terapi. Ilmu ini berakar dari ilmu kimia dan biologi digunakan untuk memahami dan menjelaskan secara biokimia dari transpor dan mekanisme kerja obat. Sebagai dasar adalah penggunaan hubungan perubahan struktur kimia dengan aktivitas biologis dan menghubungkan perilaku biodinamik melalui sifat-sifat fisik dan reaktivitas kimia senyawa obat (Wolf, 1980).

Penemuan obat baru sebelum ilmu Kimia Medisinal berkembang membutuhkan eksplorasi lebih dari 5000 senyawa baru, dengan waktu penelitian kurang lebih 10 tahun dan mencapai biaya 120-150 juta poundsterling untuk satu macam obat yang berhasil digunakan (Burt, 1994). Dewasa ini penemuan "senyawa obat baru" sudah semakin langka karena mahal biaya penelitian, dan sudah diketemukannya obat untuk hampir semua penyakit.

Masalah yang masih terus menjadi tantangan penelitian adalah adanya efek toksik kronik, efek samping, problema modulasi farmakokinetik, stabilitas ataupun kekurangnyamanan pada saat penggunaan (iritasi, rasa pahit, bau tidak enak dll.). Resistensi kuman dan spektrum aktivitas juga merupakan masalah yang selalu akan terjadi pada penggunaan antibiotika.

Pengembangan struktur molekul senyawa obat dengan cara rekayasa struktur molekul bertujuan mendapatkan senyawa baru untuk mengatasi kekurangan-kekurangan dari senyawa obat yang sudah kita kenal. Senyawa obat yang masih mempunyai masalah dalam hal-hal tersebut di atas dapat diangkat sebagai senyawa penuntun (*lead compound*) untuk dilakukan rekayasa (modifikasi) struktur molekul sehingga diperoleh senyawa baru yang lebih baik, sesuai dengan keinginan/tuntutan pengobatan.

SENYAWA PENUNTUN (*LEAD COMPOUND*)

Senyawa penuntun merupakan senyawa dengan aktivitas biologis tertentu yang dapat dieksplorasi atau dieksploitasi menjadi senyawa-senyawa baru yang sesuai dengan keinginan perancang, sebagai tuntutan kebutuhan pengobatan masa kini dan masa depan. Senyawa penuntun harus sudah diketahui struktur molekul, mekanisme aksi, perilaku farmakokinetik ataupun sifat fisika dan kimianya. Senyawa penuntun dapat merupakan senyawa dari isolasi tanaman (kinin), jamur (benzilpenisilin), neurotransmitter (norepinephrin), hormon (estrogen), vitamin (B1), metabolit (PABA), substrat hasil antara pada proses biosintesis (asam tetra hidrofolat), proses metabolisme (asetilkolin) ataupun senyawa yang diproduksi karena adanya alergen (histamin) dan turunan-turunannya.

Dari interaksi antara molekul obat dengan reseptor dapat diketahui bagian dari struktur molekul yang merupakan bagian yang harus ada (gugus fungsi/gugus aktif) yang dapat berinteraksi dengan reseptor.

Rekayasa struktur molekul dari senyawa penuntun pada bagian ini akan menghasilkan senyawa agonis, agonis sebagian atau antagonis. Rekayasa pada bagian lain dari struktur molekul obat dapat digunakan untuk tujuan peningkatan stabilitas, modulasi proses farmakokinetik, atau tujuan-tujuan di luar interaksi molekul obat-reseptor.

REKAYASA STRUKTUR MOLEKUL SENYAWA OBAT

Rekayasa struktur molekul senyawa obat bertujuan untuk mengembangkan, menggali atau mempertajam potensi senyawa penuntun, yaitu :

1. Pengembangan untuk mendapatkan senyawa yang lebih poten aktivitasnya
2. Tujuan perubahan spektrum aktivitas dari agonis menjadi antagonis
3. Memisahkan spektrum aktivitas dari aktivitas efek samping
4. Lebih selektif terhadap spesies atau organ tertentu
5. Memperkecil efek toksik
6. Tujuan modulasi farmakokinetik : modulasi hubungan dosis-efek, modulasi waktu-kadar, modulasi distribusi obat pada berbagai kompartemen.

Rekayasa struktur molekul dilakukan dengan prinsip perubahan sifat fisika-kimia yang berperan menentukan aktivitas biologis. Sifat fisika-kimia tersebut adalah sifat lipofilik, sifat elektronik dan sifat sterik (Ariens, 1971).

Sifat lipofilik adalah sifat dari senyawa yang menentukan distribusi dalam sistem lemak-air yang dinyatakan dengan ukuran logaritma koefisien partisi ($\log P$) dalam sistem oktanol-air atau oktanol-dapar pH 7.4. Sifat lipofilik juga dapat dihitung dari rumus struktur molekul atas dasar tetapan hidrofob substituen (π) dari Hansch atau tetapan fragmen gugus dari Rekker (f) yang sudah ditabelkan (Rekker dan Mannhold, 1992).

Sifat elektronik adalah sifat dari senyawa dalam larutan air untuk membentuk ion atau molekul yang diukur dengan nilai tetapan disosiasi (pK , pK_a dan pK_b), juga sifat sebagai penarik atau pendorong elektron dari gugus yang dinyatakan dengan ukuran elektronik dari Hammett (σ).

Sifat sterik adalah sifat meruah (*bulky*) dari molekul senyawa berupa bentuk, ukuran dalam pandangan tiga dimensi (3D) yang dinyatakan dalam ukuran efek sterik dari Taft (E_s) atau ukuran molekul panjang terbesar, lebar terbesar dan lebar terkecil (L , $B1-4$) dari Verloop.

Sifat lipofilik dan elektronik terutama berperan pada proses-proses farmakokinetik (absorpsi, distribusi dan ekskresi) yang berhubungan dengan proses penembusan membran biologis, sedang sifat sterik terutama berperan pada proses farmakodinamik (proses interaksi molekul obat dengan reseptor) dan metabolisme senyawa.

HUBUNGAN KUANTITATIF PERUBAHAN STRUKTUR MOLEKUL DENGAN AKTIVITAS BIOLOGIS

Rekayasa struktur molekul dari senyawa penuntun dengan mengganti atom atau bagian molekul dengan atom lain atau gugus yang bervariasi sifat lipofilik dan elektroniknya, dengan pedoman dari Topliss, dapat digunakan untuk mendapatkan senyawa-senyawa baru yang kemungkinan mempunyai aktivitas lebih tinggi atau yang kurang toksik. (Taylor dan Kennewell, 1993)

Sejumlah senyawa dengan rekayasa struktur molekul yang didasarkan atas perubahan sifat lipofilik dan elektronik perlu disintesis dan dilakukan uji aktivitas, selanjutnya dilakukan studi hubungan secara kuantitatif antara struktur, sifat kimia fisika (sifat lipofilik, elektronik dan sterik) dengan aktivitas yang dihasilkan (*Quantitative Structure-Activity Relationships* = QSAR). Untuk mengetahui hubungan kuantitatif antara perubahan struktur dengan aktivitas biologis melalui sifat-sifat lipofilik, elektronik dan sterik dapat dilakukan dengan bantuan komputer menggunakan program Microstat, Abstat, PCN, QSAR, Minitab, Statgraph, SPSS atau yang lain. Ditentukan persamaan hubungan yang bermakna/ signifikan dengan tingkat korelasi (r) dan nilai kemaknaan korelasi (F) yang lebih besar, koefisien regresi (t) dan simpangan baku (SD) yang kecil. Dengan persamaan tersebut dapat diperkirakan/diprediksi sifat-sifat fisika kimia senyawa yang belum disintesis yang merupakan senyawa terbaik untuk tujuan aktivitas dari turunan yang diteliti (Hansch, 1971; Smith, 1988).

Perkembangan perhitungan hubungan kuantitatif struktur dengan aktivitas (HKSA) yang lebih baru tidak lagi melakukan sintesis banyak senyawa seperti pada analisis HKSA dari Hansch, tetapi dilakukan dengan *molecular graphics* dan *molecular modelling* dalam tiga dimensi dengan menggunakan komputer, sekaligus menghitung perubahan sifat lipofilik, elektronik dan sterik dari gugus/atom yang direkayasa (Geerestein, 1993).

Beberapa contoh hasil rekayasa struktur molekul yang menunjukkan peningkatan aktivitas, perluasan aktivitas, peningkatan stabilitas, penyerapan dalam saluran cerna yang lebih baik, kadar dalam darah yang lebih lama bertahan dan efek samping yang lebih kecil diuraikan di bawah ini.

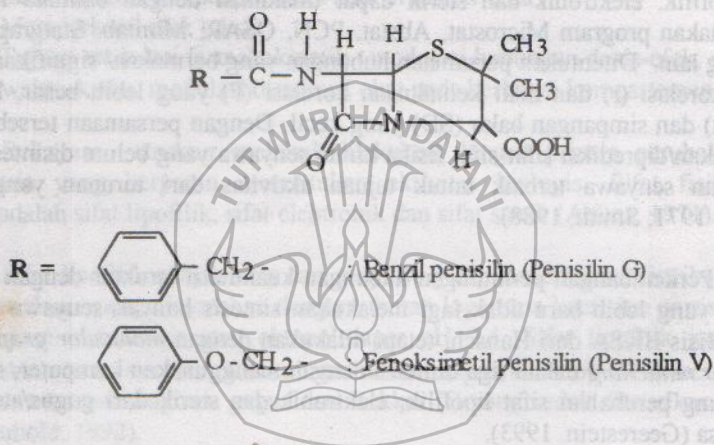
Hadirin yang saya muliakan,

PENEMUAN BENZIL PENISILIN SEBAGAI SENYAWA PENUNTUN

Pada tahun 1929, Alexander Fleming menemukan adanya hambatan pertumbuhan koloni stafilokokus yang dibuatnya karena tercemar jamur *Penicillium notatum*. Penemuan ini tidak segera dapat diambil manfaatnya, karena kesulitan dalam isolasi dan produksi dalam jumlah yang cukup banyak senyawa aktifnya untuk pemakaian klinik. Masalah tersebut baru dapat dipecahkan sepuluh tahun kemudian oleh Florey dan Chain.

Penggunaan penisilin hasil ekstraksi dari jamur *Penicillium* sp. tersebut masih sangat mahal. Semenjak berhasilnya isolasi asam-6-amino penisilinat (6-APA) dari fermentasi *Penicillium chrysogenum* dan ditemukannya tehnik pemecahan enzimatik dari Penisilin G dan Penisilin V yang biayanya lebih murah, maka mulai berkembang secara pesat semisintesis turunan penisilin dengan tujuan meningkatkan aktivitas (Lyn, 1965).

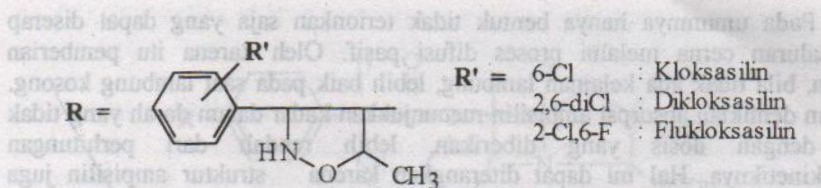
Benzil penisilin merupakan senyawa aktif yang terdapat pada jamur *Penicillium notatum*, sangat aktif terhadap bakteri Gram-positif. Penggunaannya terbatas karena benzil penisilin tidak aktif bila diberikan secara oral, pemberian harus secara parenteral atau setempat. Ketidakaktifan benzil penisilin pada pemberian oral disebabkan senyawa terurai oleh asam lambung pada cincin β -laktam sehingga tidak dapat mengikat reseptor (enzim transpeptidase) pada bakteri. Benzil penisilin juga tidak memberikan aktivitas yang baik terhadap bakteri Gram-negatif dan bakteri Gram-positif yang menghasilkan β -laktamase (Hoover, 1983).



PENGEMBANGAN TURUNAN BENZIL PENISILIN

Pengembangan turunan benzil penisilin untuk maksud meningkatkan stabilitas cincin β -laktam terhadap asam lambung agar dapat diberikan secara oral, dilakukan dengan rekayasa struktur molekul pada rantai samping gugus amida. Penambahan atom atau gugus yang bersifat elektronegatif akan menstabilkan cincin β -laktam dari serangan nukleofilik. Hasil rekayasa struktur benzil penisilin untuk maksud tersebut adalah fenoksimetil penisilin (penisilin V).

Rekayasa struktur molekul benzil penisilin untuk maksud meningkatkan aktivitas terhadap bakteri Gram-positif yang menghasilkan enzim β -laktamase, dilakukan dengan mengganti gugus benzil dengan cincin aromatik atau heterosiklik pada C- α untuk halang ruang interaksi dengan enzim β -laktamase. Hasil rekayasa tersebut adalah kloksasilin, dikloksasilin dan flukloksasilin.



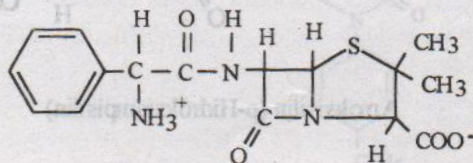
Rekayasa struktur molekul benzil penisilin untuk maksud meningkatkan aktivitas terhadap bakteri Gram-negatif dilakukan dengan substitusi satu atom H pada gugus benzil dengan gugus amino pada posisi dekstro. Hasil rekayasa tersebut adalah d- α -aminobenzilpenisilin atau ampisilin. Ampisilin di samping aktivitas yang meningkat terhadap beberapa bakteri Gram-negatif bentuk basil (*E. coli*, kebanyakan *Salmonella* sp., *Shigella* sp. dan *Proteus mirabilis*), juga lebih stabil terhadap asam lambung. (Foye, 1989)

PENGEMBANGAN TURUNAN AMPISILIN

Ampisilin merupakan turunan penisilin yang mempunyai aktivitas yang baik terhadap bakteri Gram-positif dan beberapa bakteri Gram-negatif serta stabil terhadap pengaruh asam lambung. Ampisilin mempunyai beberapa kekurangan, yaitu serapan dalam saluran cerna yang tidak maksimal, tidak aktif terhadap beberapa bakteri Gram-negatif seperti *Pseudomonas aeruginosa* dan dapat dihidrolisis oleh enzim β -laktamase yang dihasilkan oleh bakteri Gram-positif dan bakteri Gram-negatif. Dengan kekurangan di atas ampisilin dapat diangkat sebagai senyawa penuntun untuk dilakukan rekayasa struktur molekul dengan tujuan mengatasi kekurangan tersebut (Bambang Soekardjo, 1997). ✓

REKAYASA STRUKTUR MOLEKUL AMPISILIN UNTUK MENINGKATKAN SERAPAN DALAM SALURAN CERNA

Ampisilin akan lebih baik diserap dalam saluran cerna pada pH asam, yaitu pada lambung (pH = 1-3) atau duodenum bagian atas dan pada keadaan perut masih kosong (Gubert dan kawan-kawan, 1987). Dilihat struktur molekulnya, ampisilin merupakan asam dengan gugus karboksilat pada atom C-6 dari cincin tiasolidin. Dalam suasana asam, ampisilin terdapat dalam bentuk tidak terionkan (-COOH), sedang dalam suasana basa, ampisilin lebih banyak dalam bentuk terionkan (-COO⁻).

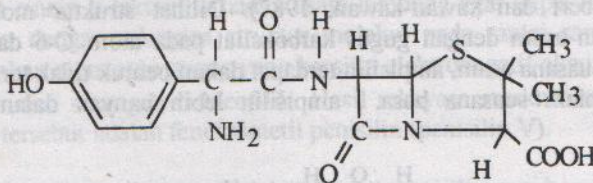
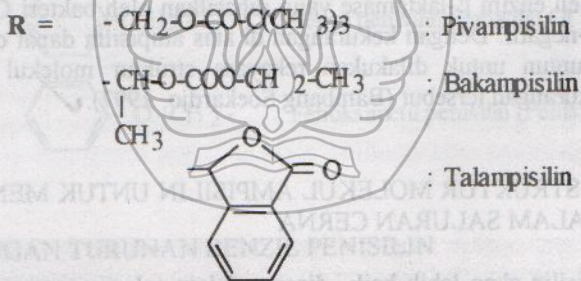


Bentuk ion ampisilin

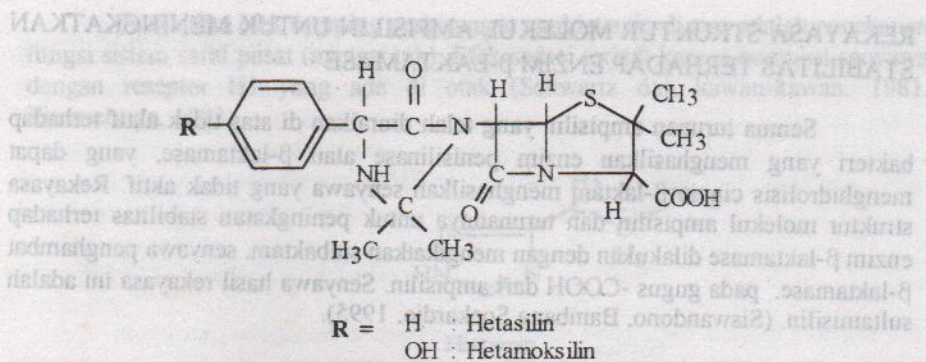
Pada umumnya hanya bentuk tidak terionkan saja yang dapat diserap dalam saluran cerna melalui proses difusi pasif. Oleh karena itu pemberian ampisilin, bila tidak ada kelainan lambung, lebih baik pada saat lambung kosong. Meskipun demikian absorpsi ampisilin menunjukkan kadar dalam darah yang tidak sesuai dengan dosis yang diberikan, lebih rendah dari perhitungan farmakokinetiknya. Hal ini dapat diterangkan karena struktur ampisilin juga mengandung gugus -NH_2 pada rantai samping gugus benzil, yang pada lingkungan asam akan membentuk ion (NH_3^+). Jadi absorpsi ampisilin dalam saluran cerna tidak pernah maksimal karena terjadi bentuk kation dan anion yang tidak dapat diserap dalam saluran cerna. (Korolkovas, 1988)

Untuk meningkatkan serapan dalam saluran cerna dapat dilakukan rekayasa struktur molekul dengan tujuan memperkecil kemungkinan terjadinya ionisasi ampisilin dalam saluran cerna dan meningkatkan lipofilitas, yaitu dengan :

1. Mengesterkan gugus -COOH , seperti pada bakampisilin, talampisilin dan pivampisilin.
2. Memperkecil kemampuan ionisasi pada gugus -NH_2 , seperti pada amoksisilin, hetasilin dan turunan asil-N-aminobenzilpenisilin.
3. Mengesterkan gugus -COOH dan memperkecil kemampuan ionisasi pada gugus -NH_2 , seperti pada senyawa ester dari amoksisilin, hetasilin dan hetamoksisilin.



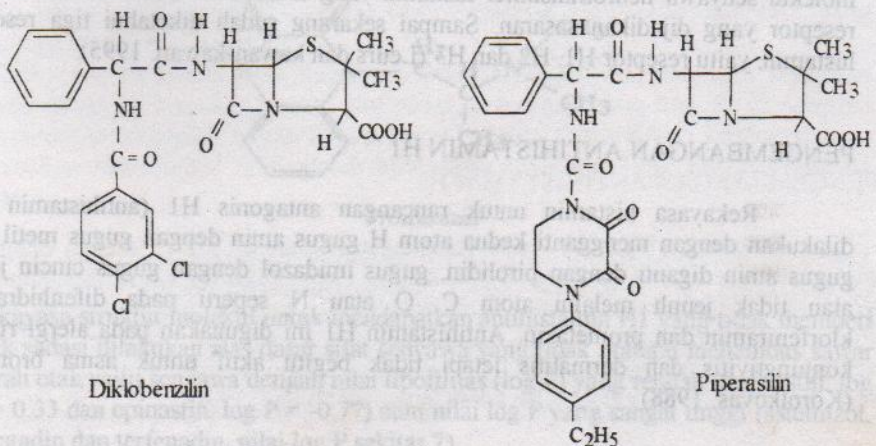
Amoksisilin (p-Hidroksiampisilin)



Hadirin yang saya muliakan.

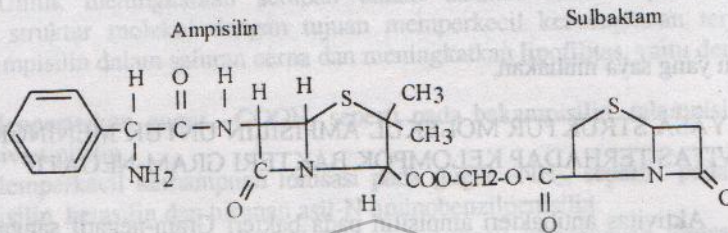
REKAYASA STRUKTUR MOLEKUL AMPISILIN UNTUK MENINGKATKAN AKTIVITAS TERHADAP KELOMPOK BAKTERI GRAM-NEGATIF

Aktivitas antibakteri ampicilin pada bakteri Gram-negatif sangat terbatas seperti pada *E. coli*, kebanyakan *Salmonella*, *Shigella* dan *Proteus*. Terhadap *P. aeruginosa*, *Serratia*, *Providentia* dan *Citrobacter*, bakteri yang juga menginfeksi saluran cerna, tidak menunjukkan aktivitas. Untuk meningkatkan aktivitas terhadap kelompok bakteri tersebut dilakukan rekayasa pada gugus $-NH_2$ sehingga senyawa menjadi lebih bersifat asam, yaitu dengan asilasi dengan gugus yang kompleks. Senyawa hasil rekayasa tersebut adalah turunan asil-N-aminobenzilpenisilin (piperasilin, apalsilin, timoksilin, pirbenisilin dan diklobenzilin). Senyawa tersebut mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *P. aeruginosa* 2 sampai 40 kali lebih kuat dari karbenisilin atau sulbenisilin yang sudah biasa digunakan.



REKAYASA STRUKTUR MOLEKUL AMPISILIN UNTUK MENINGKATKAN STABILITAS TERHADAP ENZIM β -LAKTAMASE

Semua turunan ampisilin yang telah diuraikan di atas tidak aktif terhadap bakteri yang menghasilkan enzim penisilinase atau β -laktamase, yang dapat menghidrolisis cincin β -laktam menghasilkan senyawa yang tidak aktif. Rekayasa struktur molekul ampisilin dan turunannya untuk peningkatan stabilitas terhadap enzim β -laktamase dilakukan dengan mengikatkan sulbaktam, senyawa penghambat β -laktamase, pada gugus -COOH dari ampisilin. Senyawa hasil rekayasa ini adalah sultamisin. (Siswandono, Bambang Soekardjo, 1995).



Hadirin yang terhormat.

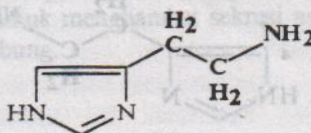
PENGEMBANGAN ANTAGONIS HISTAMIN

Pengembangan antagonis histamin dilakukan dari rekayasa struktur molekul senyawa neurotransmitter histamin yang didasarkan atas interaksi dengan reseptor yang dijadikan sasaran. Sampai sekarang sudah diketahui tiga reseptor histamin, yaitu reseptor H₁, H₂ dan H₃ (Leurs dan kawan-kawan, 1995).

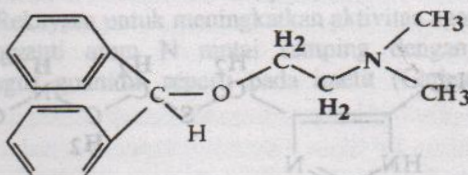
PENGEMBANGAN ANTIHISTAMIN H₁

Rekayasa histamin untuk rancangan antagonis H₁ (antihistamin H₁) dilakukan dengan mengganti kedua atom H gugus amin dengan gugus metil atau gugus amin diganti dengan pirolidin, gugus imidazol dengan gugus cincin jenuh atau tidak jenuh melalui atom C, O atau N seperti pada difenhidramin, klorfeniramin dan prometazin. Antihistamin H₁ ini digunakan pada alergi rinitis, konjungtivitis dan dermatitis tetapi tidak begitu aktif untuk asma bronkial. (Korolkovas, 1988)

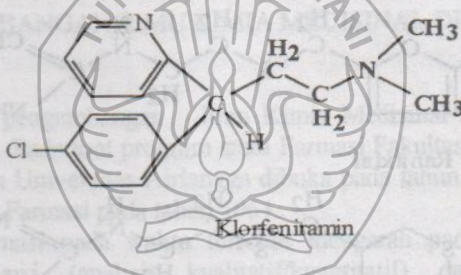
Salah satu efek samping penggunaan antihistamin di atas adalah penekanan fungsi sistem saraf pusat (mengantuk). Efek sedasi terjadi karena interaksi senyawa dengan reseptor H₁ yang ada di otak (Schwartz dan kawan-kawan, 1981. Timmerman, 1992).



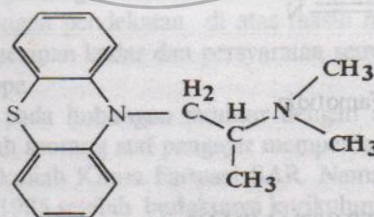
Histamin



Difenhidramin



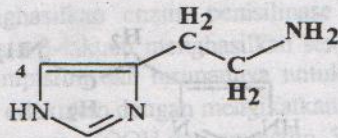
Klorfeniramin



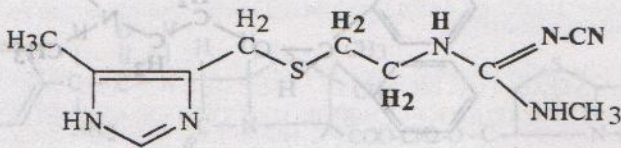
Prometazin

Rekayasa struktur molekul untuk mendapatkan antihistamin H₁ yang tidak memberi efek sedasi dilakukan atas dasar sifat senyawa yang tidak mampu menembus sawar darah otak yaitu senyawa dengan nilai lipofilitas (log P) yang rendah (acrivastin, log P = 0.33 dan epinastin, log P = -0.77) atau nilai log P yang sangat tinggi (astemizol, loratadin dan terfenadin, nilai log P sekitar 7).

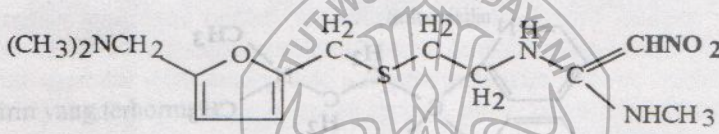
Nilai log P yang sangat tinggi menyebabkan senyawa lebih lama dalam darah terikat protein plasma dan mempunyai masa kerja panjang.



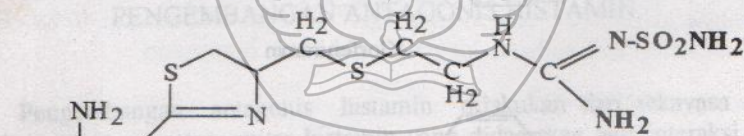
Histamin



Simetidin



Ranitidin



Famotidin

PENGEMBANGAN ANTIHISTAMIN H₂

Rekayasa histamin untuk rancangan antagonis H₂ dilakukan dengan mengganti satu atom H dari gugus -NH₂ dengan gugus guanidin. Untuk mengurangi sifat basa gugus guanidin dan meningkatkan lipofilitasnya, masing-masing satu atom H guanidin diganti dengan gugus metil dan sianida dan pada inti imidazol dengan satu gugus metil (simetidin). Simetidin adalah antihistamin H₂ pertama yang digunakan untuk pengobatan tukak lambung. (Block, 1991)

Gugus imidazol pada simetidin dapat menghambat aktivitas sitokrom P-450 (Bast dan kawan-kawan, 1989 dan Van der Goot dan kawan-kawan, 1991). Substitusi inti imidazol dengan inti furan (ranitidin) atau inti tiazol (famotidin) dapat menghilangkan efek hambatan aktivitas sitokrom P-450, sehingga tidak menghambat proses metabolisme senyawa obat yang diberikan bersamanya. Senyawa antagonis H₂ digunakan untuk menghambat sekresi asam lambung yang berlebihan pada penderita tukak lambung.

PENGEMBANGAN AGONIS H₃

Histamin merupakan senyawa yang poten berinteraksi dengan reseptor H₃ dan memberikan efek hambatan sintesis dan pelepasan histamin pada *cortex cerebri* dan pada usus. Rekayasa untuk meningkatkan aktivitas agonis reseptor H₃ dilakukan dengan mengganti atom N rantai samping dengan atom S dan diperpanjang dengan gugus guanidin seperti pada imetit (Garbarg dan kawan-kawan, 1992).

Hadirin yang terhormat,

PENGEMBANGAN ILMU KIMIA MEDISINAL DI INDONESIA

Sejarah pengembangan ilmu Kimia Medisinal di Indonesia tidak ditemukan catatan. Pada saat program studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Airlangga dibuka pada tahun 1963, yang kemudian dijadikan Fakultas Farmasi pada tahun 1964.

Kuliah kimia farmasi pada waktu tersebut mengarah pada pembagian dengan pendekatan kimiawi (analisis kualitatif/kuantitatif) dan pendekatan sifat farmakologis. Kuliah dengan pendekatan di atas masih membicarakan pada sifat fisika kimia, metode penetapan kadar dan persyaratan senyawa sebagai obat, yang dasarnya adalah farmakope.

Kuliah yang mengarah pada hubungan struktur dengan aktivitas baru diberikan sekitar tahun 1971 setelah seorang staf pengajar memperdalam ilmu itu di Amerika dan mulai memberikan kuliah Kimia Farmasi SAR. Nama Kimia Medisinal baru digunakan sekitar tahun 1985 setelah berlakunya kurikulum 1985 Fakultas Farmasi Unair.

Salah satu keputusan pertemuan IUPAC seksi Kimia Medisinal di Nairobi tahun 1974 adalah mensosialisasikan Kimia Medisinal di negara-negara berkembang. Atas dasar keputusan itu pada tahun 1978-1979 Fakultas Farmasi UGM menghubungi ketua seksi Kimia Medisinal IUPAC (Prof. W. Th. Nauta dari *Vrije Universiteit*, Amsterdam) untuk mencari hubungan kerja sama dalam pengembangan Kimia Medisinal di Indonesia.

Rintisan ini menghasilkan suatu proyek kerja sama antara Fakultas Farmasi UGM dengan *Departement of Pharmacochemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam*. Proyek ini berlangsung mulai tahun 1986 sampai tahun 1992 dengan mengikut sertakan para dosen Fakultas Farmasi dan Kedokteran, para apoteker yang bekerja di industri dan para apoteker di lingkungan Departemen Kesehatan (Sardjoko, 1994). Fakultas Farmasi Universitas Airlangga mengirimkan dosen untuk mengikuti program tersebut (*Mid Career Training in Pharmacochemistry*) pada setiap pembukaan program (tiga periode). Dari program tersebut dirasakan banyak membuka wawasan tentang ilmu Kimia Medisinal dan memberikan banyak masukan untuk pengembangan pendidikan program S-1, S-2 dan S-3.

Pendidikan program sarjana S-1 sudah memberikan mata kuliah wajib Kimia Medisinal sejumlah empat SKS dan mata kuliah pilihan Rancangan Obat sejumlah dua SKS.

Skripsi mahasiswa tentang Kimia Medisinal menunjukkan minat yang terus meningkat dari tahun ke tahun. Dirasakan kepentingan ilmu Kimia Medisinal bagi pendidikan farmasis. maka mulai semester gasal 1997/1998 akan diberikan praktikum Kimia Medisinal, sebagai mata praktikum wajib, untuk lebih memberikan pemahaman dalam kenyataan tentang Kimia Medisinal.

Pendidikan Pascasarjana Program Ilmu Farmasi, minat Kimia Farmasi yang mengambil Kimia Medisinal masih sangat sedikit, itupun baru dari peserta dari perguruan tinggi.

Peminat dari industri belum mengalokasikan dana penelitian dan pengembangan untuk ilmu Kimia Medisinal yang berorientasi pada penemuan senyawa obat baru. Hal tersebut perlu disayangkan karena ilmu Kimia Medisinal juga sangat diperlukan untuk pemahaman yang lebih akurat dan rasional dalam menyusun brosur untuk informasi bagi konsumen (dokter, apoteker dan masyarakat). Informasi yang baik dan lengkap menunjukkan bonafiditas dari perusahaan. Informasi yang baik akan menunjukkan cara penggunaan obat yang tepat sasaran, tepat dosis, tepat waktu dan meminimalkan terjadinya hal-hal yang tidak diinginkan. Penggambaran struktur molekul senyawa akan dapat memberikan informasi kepada para apoteker untuk dapat memberikan informasi yang lebih jauh tentang hubungan struktur-aktivitas senyawa keturunan, stabilitas, cara analisis kualitatif, kuantitatif dan prinsip metabolisme senyawa.

Hadirin yang terhormat.

Penelitian dalam bidang Kimia Medisinal telah banyak dilakukan. Mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Airlangga melaksanakan skripsinya, meneliti tentang hubungan struktur molekul yang diidentifikasi secara kimia dengan struktur molekul yang diidentifikasi secara *in vivo* setelah mengetahui bentuk struktur molekul yang dapat berinteraksi dengan reseptor (struktur molekul senyawa yang memberikan aktivitas).

Hubungan tersebut akan menunjukkan bahwa penentuan secara kimia apakah relevan dengan aktivitas yang ditimbulkan. Skripsi hubungan secara kuantitatif sifat fisika kimia (lipofilik, elektronik, sterik) dengan aktivitas dari beberapa senyawa turunan yang mempunyai titik tangkap (reseptor) yang sama juga telah dilakukan. Hubungan yang dinyatakan dengan parameter sifat fisika kimia ($\log P$, f , pK_a) dengan aktivitas biologis terhadap kuman (KHM, diameter daerah hambatan), aktivitas analgetik (ED_{50}) akan memberikan informasi bahwa aktivitas biologis lebih dominan dipengaruhi oleh sifat yang memberikan tingkat korelasi besar. Sifat ini digunakan untuk memprediksi aktivitas yang lebih baik untuk senyawa turunan lain dengan memperhatikan struktur molekulnya.

Penelitian tesis mahasiswa pascasarjana masih sedikit dilakukan. Tesis mahasiswa pascasarjana pada umumnya melakukan sintesis senyawa baru atas dasar prediksi aktivitas yang meningkat, didasarkan atas rekayasa struktur molekul dengan mengubah nilai parameter sifat fisika kimia dari atom/gugus, yang tercantum dalam tabel dari Rekker, Hansch atau Hammett. Penelitian ini memberikan pengalaman dalam sintesis senyawa organik, isolasi, identifikasi/analisis kualitatif dan kuantitatif struktur dan uji aktivitas biologis yang dipilih.

Penelitian dalam rangka program doktor di Universitas Airlangga baru saya sendiri yang melakukan, diharapkan akan menyusul peneliti lainnya. Penelitian dalam rangka program doktor, melakukan sintesis sejumlah senyawa baru yang dirancang atas dasar cara Topliss, Fibonacci atau Cluster (Sardjoko, 1993). Pada prinsipnya senyawa tersebut bervariasi pada gugus/atom dengan nilai sumbangan sifat lipofilik, elektronik atau sterik. Senyawa tersebut harus dikonfirmasi pada *Chemical Abstract* bahwa belum pernah disintesis. Kepastian bahwa senyawa yang disintesis sudah sesuai dengan rancangan, dilakukan dengan analisis yang mendukung (IR, H-NMR, C-NMR, MS atau cara lain). Uji aktivitas yang dirancang untuk penelitian dilakukan terhadap semua hasil sintesis dan senyawa pembanding. Aktivitas dapat berupa uji *in vitro* ataupun *in vivo*, tergantung sasaran penelitian. Studi HKSA yang umum dilakukan adalah model dari Hansch, dapat pula menggunakan model Free-Wilson. Penelitian program doktor memberikan pengalaman pada hampir semua kegiatan dalam bidang kimia (sintesis, isolasi, analisis, identifikasi struktur), uji aktivitas yang diminati dan studi HKSA.

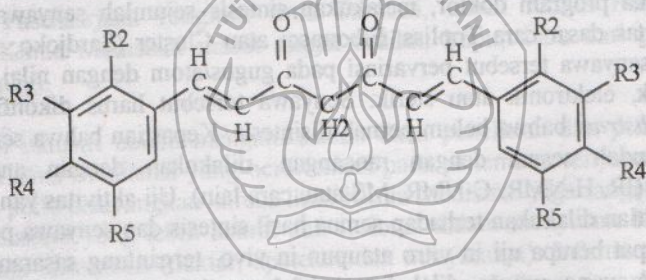
Hadirin yang saya muliakan,

Jumlah manusia Indonesia yang terdidik dalam bidang ilmu Kimia Medisinal lanjut (S-2 dan S-3) belum ada datanya. Sepanjang yang saya ketahui ITB mempunyai seorang guru besar dalam bidang Kimia Medisinal yaitu Prof. Dr. H. Raslim Rasyid (almarhum), beliau adalah pendamping penulis buku Kimia Medisinal yang disunting oleh sejawat Drs. Siswandono MS dan saya. Buku tersebut merupakan buku pertama Kimia Medisinal berbahasa Indonesia yang didanai proyek Bank Dunia (*Higher Education Development Proyect*, IBRD Loan 3311).

Universitas Gadjah Mada mempunyai dua orang Guru Besar Kimia Farmasi yang menaruh minat yang sangat besar dalam pengembangan ilmu Kimia Medisinal yaitu Prof. Drs. Sardjoko dan Prof. Dr. Moch. Samhoedi Reksohadiprodjo. Dari kedua beliau ilmu Kimia Medisinal meluas melalui program S-2 dan S-3. Beberapa doktor dalam bidang Kimia Medisinal sudah ada di universitas-universitas terkenal di Indonesia baik lulusan luar negeri maupun dalam negeri, salah satu diantaranya adalah Dr. Haryanto Danutirto, yang pada saat ini menjabat sebagai Menteri Perhubungan.

Hadirin yang terhormat,

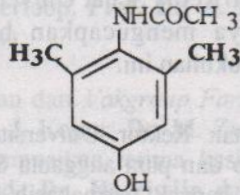
Penelitian pengembangan senyawa baru di Indonesia dari rekayasa struktur molekul telah menghasilkan senyawa yang perlu ditindak lanjuti dengan penelitian seterusnya, antara lain hasil rekayasa struktur molekul kurkumin oleh Prof. Dr. Moch. Samhoedi Reksohadiprodjo, Apt. dan kawan-kawan, yang beberapa waktu lalu telah dilakukan penandatanganan kerjasama antara Indofarma, UGM dan Kalbe Farma, untuk pengembangan lebih lanjut. Senyawa tersebut menunjukkan aktivitas yang baik sebagai antiinflamasi, mereka menyebut sebagai molekul nasional (sembilan senyawa).



Kurkumin dan rekayasa struktur molekul pada posisi R2, R3, R4 dan R5

Senyawa 3,4-diklorobenzoil-N-ampisilin merupakan salah satu dari 16 senyawa baru yang saya sintesis menunjukkan aktivitas sampai 40 kali lebih kuat terhadap *P. aeruginosa* dibanding ampisilin. Senyawa tersebut saya namakan diklobenzilin. Sayang telah ditemukan senyawa lain yang lebih kuat dari Jepang yaitu piperasilin yang sudah dipatenkan. Penemuan senyawa baru harus lebih baik dari senyawa yang telah digunakan.

Peneliti dari Universitas Andalas menunjukkan hasil rekayasa asetaminofen menjadi 2,6-dimetil asetaminofen yang mempunyai aktivitas analgesik lebih baik dengan rancangan halang-ruang untuk menghindari terjadinya efek hepatotoksik dari hasil metabolisme asetaminofen.



2,6-Dimetilasetaminofen

Hadirin yang terhormat.

Kendala-kendala yang merupakan hambatan bagi pengembangan ilmu dan penelitian bidang Kimia Medisinal di Indonesia adalah kurangnya komunikasi dan informasi dalam bentuk majalah, jurnal dan pertemuan peminat Kimia Medisinal. Pernah diadakan seminar sehari tentang Kimia Medisinal di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga (1994) yang bersifat nasional. Seminar tersebut mencoba menghimpun para peminat dan ahli Kimia Medisinal dalam satu wadah himpunan, tetapi belum berhasil dilaksanakan. Bahkan pada hampir semua konggres Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia tidak ada seksi Kimia Medisinal yang memberikan wadah tersendiri bagi pertemuan peminat Kimia Medisinal. Karya-karya Kimia Medisinal dimasukkan dalam kelompok analisis farmasi, farmakologi atau bioteknologi dan mikrobiologi yang pesertanya sangat bervariasi.

Mahalnya bahan-bahan kimia dan pelarut, yang semuanya masih harus diimpor dan memerlukan waktu yang lama untuk mendapatkannya, merupakan kendala utama pengembangan bidang Kimia Medisinal yang perlu diatasi. Alat-alat analisis dan identifikasi struktur di Universitas Airlangga sudah sangat memadai, tetapi karena kurangnya frekuensi pemakaian, menjadikan alat tersebut kurang efisien.

Hadirin yang terhormat.

Pada akhir orasi saya ini, sekali lagi saya memanjatkan rasa syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan taufik dan hidayahNya atas diri saya dan keluarga, sehingga dengan rahmat dan ridhoNya saya memperoleh kebahagiaan berdiri di hadapan sidang cendekiawan dan ilmuwan yang terhormat ini.

Pada kesempatan ini saya mengucapkan banyak terimakasih kepada Pemerintah Republik Indonesia yang telah memberi kepercayaan kepada saya dengan mengangkat saya sebagai Guru Besar ilmu Kimia Medisinal pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Kepada saudara Rektor/Ketua Senat Universitas Airlangga **Prof. dr. H. Soedarto, Ph.D, DTMH** saya mengucapkan banyak terima kasih atas terselenggaranya upacara pengukuhan ini.

Kepada saudara mantan Rektor Universitas Airlangga **Prof. dr. H. Bambang Rahino Setokusumo** dan para anggota Senat Guru Besar Universitas Airlangga, saya mengucapkan banyak terimakasih atas usul/pengangkatan serta kesediaan saudara-saudara menerima saya di kalangan saudara dalam jabatan terhormat ini yang menuntut pengabdian dan tanggung jawab yang besar.

Banyak terima kasih juga saya sampaikan kepada saudara **Dr. Purwanto**, apoteker, Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan saudara-saudara anggota Senat Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, yang telah mengusulkan saya untuk jabatan guru besar, dan atas kepercayaan serta kerja sama yang baik selama ini.

Selanjutnya, saya sampaikan terimakasih dan rasa hormat kepada guru-guru saya di Sekolah Dasar dan Sekolah Menengah Puro Pakualaman, Sekolah Asisten Ahli Farmasi di Yogyakarta, dan dosen-dosen saya Fakultas Farmasi dan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya, atas jasa-jasanya mengajar dan mendidik saya, sehingga dapat menyelesaikan pendidikan saya dan berhasil meraih jenjang pendidikan tertinggi dalam ilmu farmasi.

Banyak terimakasih saya sampaikan kepada **Drs. Sujatmoko** almarhum dan **Prof. Drs. Soemadi** yang telah mengusulkan saya untuk menjadi staf pengajar pada bagian Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan kepada **Prof. Nanizar Zaman Joenoes** yang selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga pada tahun 1971, bersedia menerima saya menjadi staf pengajar.

Lebih lanjut banyak terima kasih saya sampaikan kepada **Prof. Dr. H. Sutarjadi** yang telah membimbing skripsi saya bersama **Drs. IGK Artawan** dan **Dra. Sedyaningsih**, yang merupakan skripsi pertama di Fakultas Farmasi Unair.

Terima kasih saya sampaikan kepada **Prof. Drs. Sardjoko** dan **Dr. Hardjono Sastrohamidjojo** yang telah membimbing tesis saya serta dosen-dosen Pascasarjana Universitas Gadjah Mada. Tesis ini juga merupakan tesis yang pertama bagi program studi ilmu farmasi di UGM, yang saya selesaikan tahun 1984.

Terima kasih dan rasa hormat saya sampaikan pada **Prof. Dr. H. Sutarjadi**, **Prof. Dr. Moch. Samhoedi Reksohadiprodjo** dan **Prof. Dr. H. Timmerman** yang telah membimbing saya pada program doktor Fakultas Pascasarjana Universitas Airlangga yang saya selesaikan pada tahun 1989.

Tidak lupa rasa terima kasih saya sampaikan pada para pengajar dan pengelola program *Mid Carrer Training in Pharmacochemistry* di Yogyakarta,

yaitu Prof. Dr. H. Timmerman, Dr. H. Van der Goot, Prof. Dr. Roelof Rekker, Dr. J. Velema, Dr. Arie Verloop, Prof. Dr. A. Bast, Prof. Dr. Vermoulen, dan Drs. Soeraiis Soedirimargoso.

Kepada teman-teman dari *Vakgroup Farmacochemie, Vrije Universiteit* : John Iric (almarhum), Drs. J. Koper, Dr. M. Zwart, Greetje Biyloo dan Dr. H. Van der Goot saya menyampaikan terima kasih atas bantuannya selama saya bersama mereka. Juga kepada Dr. Harriwijn dan Mr. Boukneck dan pimpinan industri farmasi Gist-Brocades, Delft, saya menyampaikan rasa terima kasih atas bantuannya selama penelitian dalam rangka program doktor tahun 1987 dan 1988 di negeri Belanda.

Terimakasih yang tak putus-putusnya saya sampaikan pada semua staf pengajar Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan para tenaga nonedukatif atas kerja sama yang baik selama ini.

Kepada sejawat Dr. Purwanto, Drs. Siswandono MS, Drs. Suko Hardjono MS, Drs. Robby Sondakh MS, Drs. Bambang Tri Purwanto MS, Ir. Rully Sulistyowati MS dan Dra. Nazul Wahyuningdyah saya menyampaikan rasa terima kasih atas bantuan, pengertian dan suasana yang diberikan dalam pelaksanaan tugas sehari-hari di laboratorium Kimia Medisinal.

Kepada seluruh anggota panitia pengukuhan saya yang dipimpin oleh sejawat Drs. Suko Hardjono MS, saya mengucapkan banyak terima kasih.

Kepada saudara-saudara kandung saya, yang pada pagi hari ini dapat hadir untuk ikut berbahagia dengan saya sekeluarga, saya sampaikan banyak terima kasih dari lubuk hati saya. Mereka selalu memberikan dorongan kepada saya dan selalu siap memberikan bantuan dalam mengemban tugas dalam menuntut ilmu, maupun mengamalkannya. Kiranya sukar saya ungkapkan betapa besar partisipasi dan rasa ukhuwah mereka pada diri saya dan keluarga.

Kepada keluarga istri saya, yang pada hari ini hadir untuk turut berbahagia bersama saya sekeluarga, saya sampaikan ucapan banyak terima kasih. Bantuan dan dorongan mereka sangat besar artinya bagi diri saya sekeluarga.

Alangkah lebih berbahagia saya, andai kata pada hari yang berbahagia ini almarhum ayah dan almarhumah ibu saya dapat hadir disini bersama kami sekeluarga untuk menyaksikan keberhasilan putranya. Saya selalu teringat atas usaha beliau dalam mendidik putra-putrinya untuk selalu "manambah" dan menerima setiap anugerah dengan rasa syukur dan menerima cobaan dengan tawakal. Untuk semua itu beribu-ribu terima kasih saya persembahkan kepada kedua beliau, semoga Allah SWT menerima segala amal baiknya dan mengampuni kesalahannya. Amien.

Kepada almarhum mertua dan almarhumah ibu mertua, saya menyampaikan rasa terima kasih yang mendalam.

Dari beliau saya mendapat banyak suri tauladan prinsip tentang kejujuran dan kebenaran dalam kesederhanaan. Kedua beliau selalu menolong dengan tulus ikhlas siapa saja yang membutuhkan pertolongan. Semoga Allah SWT menerima segala amal dan budi baiknya dan mengampuni kesalahannya. Amien.

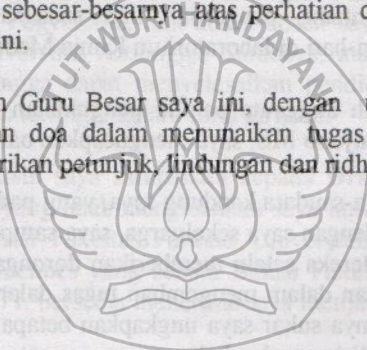
Khusus kepada istri saya **Dyah Poedji Astoeti**, ingin saya menyampaikan rasa cinta kasih dan penghargaan yang tulus karena selama ini sudah 26 tahun selalu mendampingi saya dalam suka maupun duka. Dorongan, do'a, pengertian dan pengorbanan merupakan pacu yang tak ternilai.

Kepada anak-anakku yang kucintai **Okky, Onny dan Tiok**, kalian sudah menunjukkan penuh pengertian, pengorbanan dan keta'atan kepada kedua orang tua. Ayah dan ibu selalu berdoa agar engkau menjadi orang yang sholeh, berbahagia, tercapai cita-citamu, berguna untuk nusa, bangsa, agama dan keluarga. Suka dan duka kalian adalah suka dan duka ayah dan ibu. Semoga Allah SWT senantiasa memberimu petunjuk jalan yang lurus, melindungi dan memberi taufik dan hidayahNya. Amien.

Dalam mengakhiri pidato pengukuhan saya ini, saya ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya atas perhatian dan kesabaran hadirin mendengarkan pidato saya ini.

Mengawali jabatan Guru Besar saya ini, dengan ucapan Bismillahirrahmanirrahim, dengan iringan doa dalam menunaikan tugas saya yang baru ini, semoga Allah SWT memberikan petunjuk, lindungan dan ridhaNya. Amien.

Wassalamu'alaikum wr.wb.



Kepustakaan

- Ariens EJ, 1971. A general introduction to the field of drug design, in Ariens (ed) : *Drug Design*, Academic Press, London, 2-263.
- Bambang Soekardjo, 1997. Pengembangan turunan ampicilin atas dasar hubungan struktur-aktivitas. *Cermin Dunia Kedokteran*, 31,15-18.
- Bast A, Smid K, Timmerman H, 1989. The effect of cimetidin, ranitidin and famotidin on rat hepatic microsomal cytochrome P-450 activities. *Agents Actions*. 27 : 189-191.
- Block, 1991. Physicochemical properties in relation to biological action, in Delgado J.N., Remers A.W. (eds) : *Wilson and Gisvolds Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 9th edition, JB. Lippincott, Philadelphia, Toronto, 5-38.
- Burt C, 1994. Molecular similarity calculation for the rational Design of bioactive molecule, in Venter and Gardner (eds) : *Molecular modelling and drug design*. The Mac Millan Press Ltd, London, 305.
- Foye WO (ed). 1989. *Principles of Medicinal Chemistry*, 2th ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
- Franke R, 1984. *Theoretical Drug Design Methods*, Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo, 246-254.
- Garbarg M, Arrang JM, Rouleau A, Ligneau X, Dam Trung Young M, Schwartz JC, and Ganellin CR, 1992. S-[2-((4-imidazolyl)ethyl)] isothioureia, a highly spesific and potent histamin H3 reseptor agonist. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 263, 304-310.
- Geerestein VJ, 1993. Chemical data bases in drug design, in Claasen (ed): *Trends in drug research*, Elsevier, Amsterdam, 123.
- Gubert S, Palacin C, Sacristan A, Ortiz JA, 1987. Synthesis and oral absorption of hetacillin and hetamoxicillin labile ester. *Chem. Pharm. Bull.* 35, 2366-72.
- Hansch C, 1971. Quantitative structure-activity relationship in drug design, in Ariens (ed) : *Drug Design*, Academic Press, London, 271-337.
- Hoover JRE, 1983. Beta-lactam antibiotics, structure-activity relationships, in Demain and Solomon (eds) : *Antibiotic containing the β -lactam structure II*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 119-244.
- IUPAC, 1974. *Information Bulletin, Technical report, number 13*.