



PIDATO PENGUKUHAN

MEWUJUDKAN KETERSEDIAAN OBAT
MELALUI PENGEMBANGAN KRISTALOGRAFI

Prof. Dr. Dwi Setyawan, S.Si., M.Si., Apt.



UNIVERSITAS AIRLANGGA
Excellence with Morality



Disampaikan pada
Pengukuhan Jabatan Guru Besar dalam Bidang Ilmu Farmasetika
pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga di Surabaya
pada Hari Kamis, Tanggal 12 September 2019

MEWUJUDKAN KETERSEDIAAN OBAT MELALUI PENGEMBANGAN KRISTALOGRAFI



KCB
KC-2
PG.04/19
Set
M-

Pidato

Disampaikan pada Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam Bidang Ilmu Farmasetika
pada Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga
di Surabaya pada hari Kamis, tanggal 12 September 2019

Oleh

DWI SETYAWAN

*Bismillahir-rohmaanir-rohim,
Assalamu'alaikum warahmatullohi wabarokatuh,
Selamat pagi dan salam sejahtera bagi kita semua,*

Yang terhormat,

Ketua dan Anggota Majelis Wali Amanat Universitas Airlangga,
Ketua dan Anggota Senat Akademik Universitas Airlangga,
Rektor dan Para Wakil Rektor Universitas Airlangga,
Sekretaris Universitas Airlangga
Para Guru Besar di Lingkungan Universitas Airlangga dan Guru
Besar Tamu,
Para Direktur Direktorat di Lingkungan Universitas Airlangga,
Para Dekan dan Wakil Dekan di Lingkungan Universitas
Airlangga,
Para Ketua Lembaga, Badan, dan Pusat di Lingkungan
Universitas Airlangga,
Para Sejawat, Rekan, Keluarga, dan Hadirin yang kami
muliaikan.

Pada kesempatan yang berbahagia ini, perkenankan saya menyampaikan syukur *alhamdulillah hi robbil aalamiin* ke hadirat *Alloh SWT* karena atas berkat dan limpahan rahmat-Nya, maka pada hari ini kita semua dapat menghadiri **Sidang Universitas Airlangga**. Sholawat serta salam semoga selalu terlimpahkan kepada Nabi Muhammad SAW, yang telah mengangkat kita dari jalan kegelapan ke jalan yang terang benderang. Saya sampaikan penghargaan dan penghormatan kepada para hadirin atas kehadiran, perhatian, dan kesediaan mengikuti acara pengukuhan guru besar saya.

Printing by
Penerbitan dan Percetakan UNAIR (AUP)
OC 402/08.19/AUP-A65E

Jabatan Guru Besar merupakan jabatan tertinggi dari seorang dosen. Saya menyadari bahwa pengangkatan sebagai Guru Besar ini merupakan amanah dan tanggung jawab yang lebih besar bagi seorang dosen.

Dalam kesempatan yang berbahagia ini, perkenankan saya menyampaikan pidato pengukuhan sebagai Guru Besar dalam Bidang Ilmu Farmasetika pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dengan judul:

MEWUJUDKAN KETERSEDIAAN OBAT MELALUI PENGEMBANGAN KRISTALOGRAFI

Hadirin yang saya hormati,

LATAR BELAKANG

Melalui Undang-Undang Nomor 9 Tahun 2009 tentang Kesehatan, Pemerintah berkomitmen untuk memenuhi alokasi anggaran kesehatan sebesar 5% dari belanja negara. Dalam Anggaran Pendapatan dan Belanja Negara (APBN) 2019, senilai Rp. 2.461,1 triliun, alokasi belanja kesehatan di dalam postur APBN 2019 senilai Rp. 123,1 triliun. Alokasi belanja Kementerian Kesehatan untuk program Jaminan Kesehatan Nasional (JKN), mencapai Rp. 48,8 triliun.

Pengusaha sektor farmasi masih mengandalkan anggaran belanja kesehatan pemerintah untuk pengadaan obat dari program Jaminan Kesehatan Nasional. "Pengadaan obat itu sangat bergantung kepada anggaran belanja kesehatan pemerintah. Kalau belanja pengadaan obatnya meningkat, tentu dampaknya bagi pertumbuhan farmasi akan sangat signifikan," ujar Direktur

Eksekutif Gabungan Pengusaha Farmasi Dorajatun Sanusi kepada Bisnis (21/8/2018).

Industri farmasi nasional ditargetkan meraup penjualan Rp. 700 triliun pada 2025, dibandingkan saat ini yang masih mencapai Rp. 70 triliun. Jumlah itu terdiri atas penjualan domestik sebesar Rp. 450 triliun dan ekspor Rp. 250 triliun.

Rencana alokasi anggaran kesehatan pada 2020 yang disampaikan oleh Presiden Jokowi, sebesar Rp. 132,2 triliun. Presiden Jokowi menjelaskan, alokasi anggaran kesehatan di tahun 2020 juga naik dua kali lipat dibandingkan pada 2015 yang hanya Rp 69,3 triliun. "Sejak tahun 2015, sesuai dengan UU Kesehatan, Pemerintah konsisten menjaga anggaran kesehatan sebesar 5 persen dari belanja negara," kata Presiden. Presiden Jokowi mengklaim berbagai program kesehatan pemerintah selama ini telah memberikan hasil nyata sekaligus meningkatkan pemerataan dan mutu pelayanan, ketersediaan obat, serta sumber daya di daerah hingga peningkatan angka harapan hidup.

Dalam sistem jaminan kesehatan nasional, hal yang sangat menentukan keberhasilannya adalah **ketersediaan obat** dan **harga obat** yang terjangkau. Obat yang tercantum dalam Formularium nasional (Fornas), diupayakan diproduksi dan didistribusi secara merata di Indonesia. Pengadaan obat yang tersedia di sistem **e-Catalogue** dilakukan dengan prosedur **e-Purchasing**. Pengadaan obat yang dilakukan lewat mekanisme dan sistem ini, menyebabkan harga obat rata-rata **turun 30%** dari harga obat sebelumnya. Hal ini mengharuskan adanya **review** terhadap harga pokok produksi obat. Industri farmasi harus dapat melakukan efisiensi jika ingin tetap bertahan hidup dengan harga **e-Catalogue** tersebut. Efisiensi proses produksi harus dilakukan dengan tetap menjaga kualitas produk obat sesuai yang dipersyaratkan. Beberapa hal di antaranya dalam proses produksi yang dapat dilakukan **efisiensi** adalah **aktivitas manajemen**,

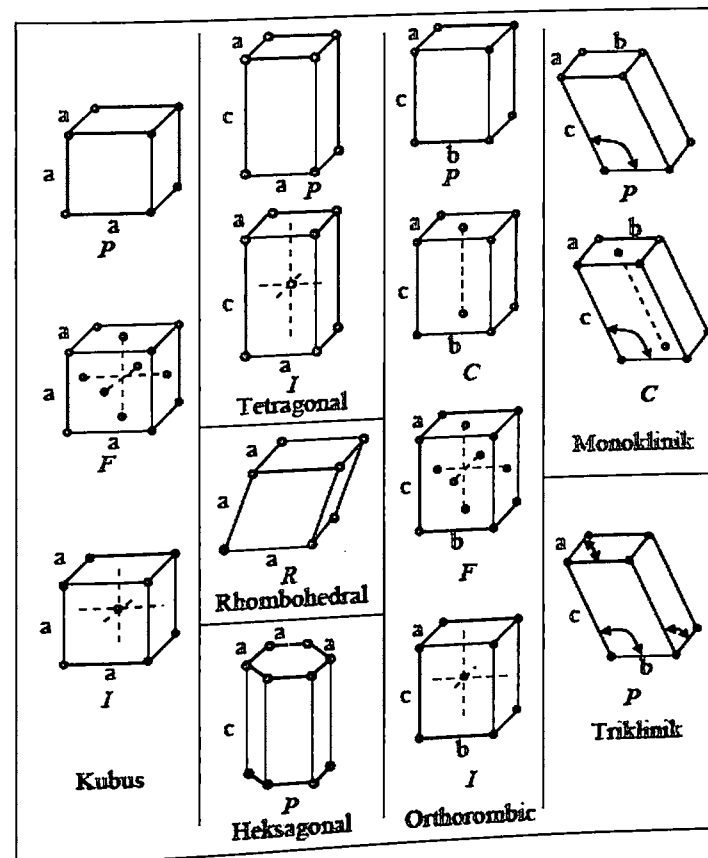
energi, bahan baku obat, proses produksi, formula dan bahan kemasan.

Bahan baku obat maupun excipien hampir **96% masih diimpor**, sebagian besar dari negara China dan India. Tuntutan terhadap harga obat yang efisien menjadikan pengusaha farmasi mengimpor bahan baku obat dan excipien yang lebih murah. Beberapa kendala yang bisa terjadi dengan efisiensi harga yang berlebihan adalah sangat bervariasinya karakteristik fisik, fisikomekanik dan fisiko kimia bahan baku obat. Perbedaan sifat ini yang akan mempengaruhi proses produksi sediaan farmasi, seperti masalah yang terjadi saat *filling kapsul* karena ukuran partikel yang bervariasi. Proses *kompresi* tablet parasetamol sering terjadi masalah karena perbedaan sifat fisikomekanik bahan baku obat parasetamol akibat perbedaan polimorfnya. Beberapa kendala pada proses produksi ini akhirnya dapat berpengaruh pada mutu sediaan farmasi secara keseluruhan seperti homogenitas bahan aktif farmasi, waktu hancur tablet, disolusi dan akan mempengaruhi ketersediaan hayatinya. **Ketersediaan hayati** sediaan farmasi inilah yang akhirnya berpengaruh terhadap **khasiat dan efek farmakologi** suatu obat atau sediaan farmasi.

Pemahaman terhadap bahan aktif obat dan excipien menjadi keharusan apoteker di industri farmasi dalam mengembangkan sediaan farmasi yang berkualitas. Bahan aktif farmasi (BAF) umumnya berbentuk zat padat, sehingga sifat dan karakter zat padat sangat dipengaruhi oleh *struktur atom/molekul penyusunnya dan energi ikatan atom/molekul penyusunnya*.

Kristalografi adalah ilmu yang mempelajari tentang bentuk dan struktur kristal. Kristal adalah atom atau molekul yang tersusun di dalam ruang tiga dimensi menurut kisi/aturan tertentu. Jika atom atau molekul zat padat tidak mempunyai keteraturan tersebut maka disebut dengan bahan padat amorf.

Kristal suatu zat bisa dilihat dari struktur internal yaitu atom atau molekul yang tersusun di dalam ruang tiga dimensi menurut kisi/aturan tertentu dan habit atau tampilan luarnya. Berikut ini adalah contoh kristal dilihat dari struktur internal dan habit kristalnya.



Gambar 1. Unit sel dari 14 kisi Bravais.

Perbedaan struktur internal dari kristal sangat berpengaruh terhadap sifat fisikokimia, kelarutan dan ketersediaan hayati suatu sediaan farmasi, sedangkan habit kristal yang berbeda

akan menjadikan masalah saat proses produksi sediaan farmasi. Beberapa perbedaan struktur internal kristal yang penting adalah **polimorf** karena hampir **80%** bahan yang beredar mempunyai bentuk polimorf ini.

POLIMORF BAHAN AKTIF FARMASI

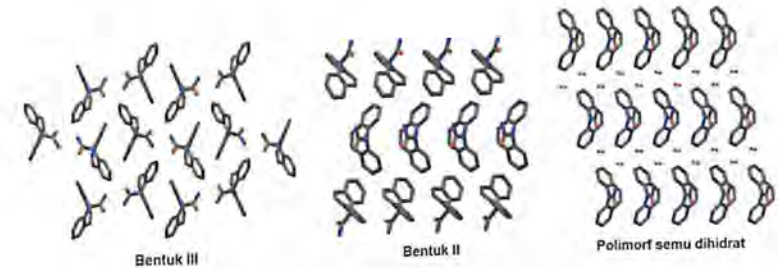
Polimorf adalah fasa kristal suatu senyawa sebagai hasil kemungkinan dari dua atau lebih susunan molekul yang berbeda dalam kisi kristalnya. Oleh karena itu, penting untuk mempelajari sifat dan karakteristik polimorf bahan aktif farmasi, identifikasi, serta karakterisasi secara menyeluruh bentukan polimorf sebagai wawasan dalam memilih bahan aktif farmasi yang nantinya akan memperlihatkan sifat yang tepat untuk produk farmasi (Setyawan, 2018).

Klasifikasi Polimorf

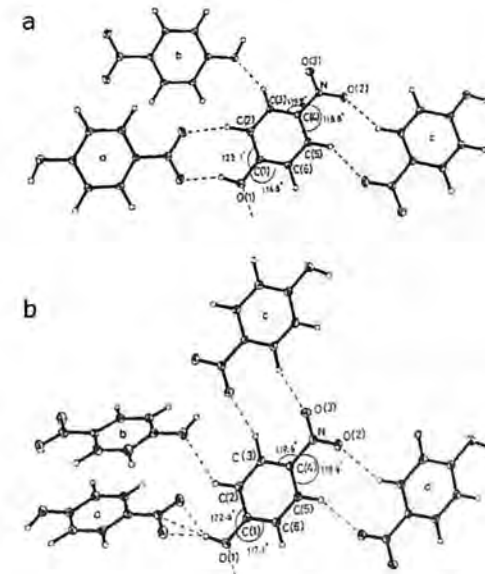
Polimorf dapat dikategorikan menjadi dua sub tipe, yaitu **polimorf sejati** dan **polimorf semu**. Polimorf sejati terkait dengan polimorfisme senyawa murni, sedangkan polimorf semu adalah polimorf yang disebabkan oleh adanya kristal pelarut yang terjebak di dalam struktur kristal suatu senyawa. Jika air sebagai pelarut, polimorf semu yang terbentuk disebut hidrat. Jika pelarut organik yang digunakan disebut solvat (Setyawan, 2018).

Polimorf bahan aktif farmasi dibagi lagi menjadi dua tipe yaitu polimorf **konformasional** dan **polimorfisme gugusan**. Polimorf konformasional terjadi ketika terdapat perbedaan konformasi molekul dalam struktur kristal. Molekul-molekul dengan konformasi tidak kaku dapat dilipat ke dalam beberapa penyusunan yang selanjutnya dapat dikemas dalam berbagai struktur kristal alternatif. Polimorf gugusan terjadi ketika molekul berada dalam konformasi molekuler yang sama tetapi

susunan kristalnya (*crystal packing*) berbeda. Molekul dengan konformasi, cukup kaku dirakit dalam struktur tiga dimensi yang berbeda (Setyawan, 2019).



Gambar 2. Polimorf karbamazepin: diagram penyusunan kisi dua polimorf anhidrat (bentuk III dan II) dan polimorf semu dihidrat (molekul air digambarkan sebagai dua titik merah per molekul) (Setyawan, 2018).

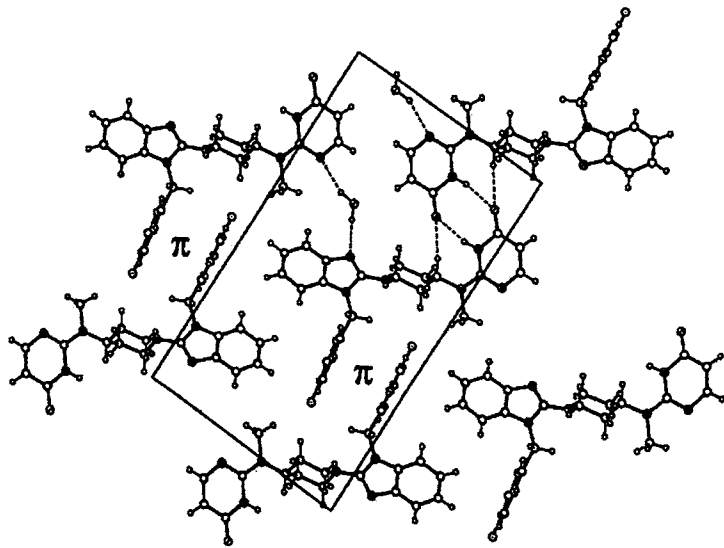


Gambar 3. Sketsa susunan molekul (a) polimorf β dan (b) polimorf α *p*-nitrofenol, menunjukkan 50% kemungkinan pergantian tempat elipsoid (Setyawan, 2018).

Para-nitrofenol menunjukkan polimorf gugusan akibat perbedaan modus ikatan hidrogen intermolekuler yang menyebabkan terbentuknya struktur polimorf berbeda, bentuk α dan β (Gambar 3).

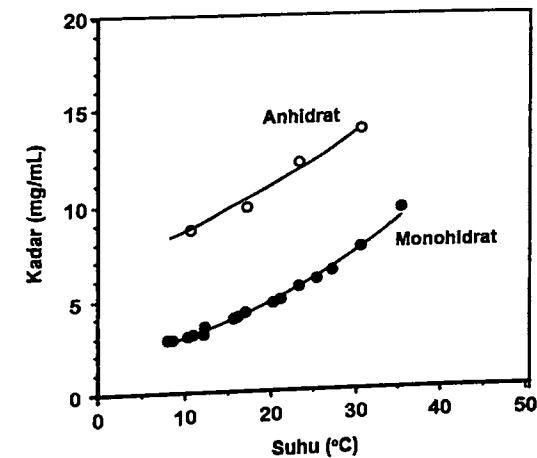
Hidrat

Bahan Aktif Farmasi (BAF) hampir 30 persen berada dalam bentuk kristal hidrat. Ukuran molekul air yang kecil dapat dengan mudah masuk dan mengisi ruang yang kosong. Ikatan hidrogen antara molekul air dengan senyawa BAF dapat membentuk struktur kristal yang lebih stabil. Pembentukan hidrat tidak hanya ditentukan oleh faktor adanya air, melainkan lebih dipengaruhi oleh aktivitas air di dalam media karena ada beberapa senyawa tidak dapat membentuk kristal hidrat meskipun larut air (Setyawan, 2018).



Gambar 4. Susunan dimer mizolastin di dalam modifikasi struktur monohidrat yang disangga ikatan hidrogen (Setyawan, 2018).

Dalam sistem zat padat, molekul air tidak bersifat statis (diam), tetapi molekul air bergerak di permukaan atau masuk ke dalam kisi-kisi kristal selama periode tertentu. Interaksi molekul air dengan bahan padatan ini dapat menggunakan beberapa mekanisme, yaitu melalui adsorpsi pada permukaan padatan, proses kondensasi kapiler, delikuesen, dan masuknya air ke dalam kisi kristal amorf (Setyawan, 2018).

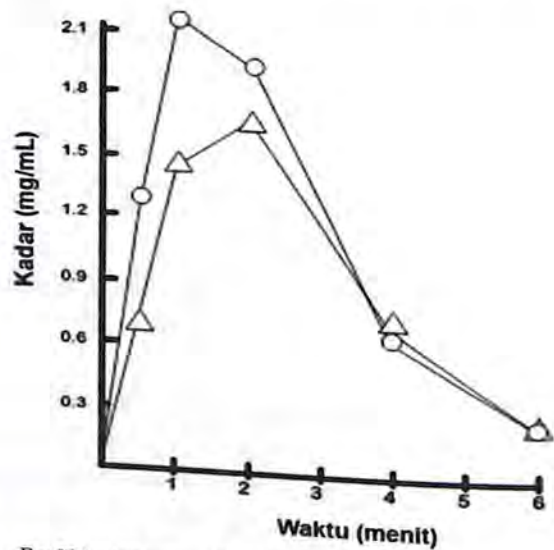


Gambar 5. Profil kelarutan terhadap waktu teofilin bentuk hidrat dan anhidrat pada media dapar fosfat (pH 6,0) (Setyawan, 2018).

Kelarutan BAF tergantung pada suhu, tekanan, dan sifat alami padatannya (hidrat atau anhidrat). Sifat kelarutan dari bentuk anhidrat akan lebih mudah larut di dalam air dibandingkan dengan bentuk hidrat. Hal ini disebabkan pada bentuk hidrat sudah terdapat interaksi dengan molekul air di dalam kisi kristalnya sehingga energi bebas yang dilepas pada proses disolusi dan interaksi lebih lanjut dengan molekul air dari media akan lebih rendah dibandingkan dengan bentuk anhidrat. Persamaan laju disolusi menurut Noyes-Witney dapat menyimpulkan bahwa laju disolusi bentuk anhidrat juga lebih

besar daripada bentuk hidratnya. Perbedaan profil disolusi antara bentuk anhidrat dan hidrat dari teofilin dapat dilihat pada Gambar 5.

Perbedaan kelarutan dan laju disolusi antara bentuk hidrat dan anhidrat akan memengaruhi sifat bioavailabilitas sediaan farmasi yang dibuat. Ampisilin bentuk anhidrat dan trihidrat ketika diberikan peroral (suspensi ataupun kapsul) pada anjing dan manusia menghasilkan kadar serum darah yang lebih tinggi untuk bentuk anhidrat dibandingkan bentuk trihidrat. Hal ini disebabkan oleh sifat kelarutan dan laju disolusi obat bentuk anhidrat yang lebih tinggi dari bentuk hidratnya (Setyawan, 2018).



Gambar 6. Profil kadar serum darah pada subjek manusia setelah pemberian suspensi oral dengan dosis 250 mg untuk ampisilin bentuk anhidrat (O) dan bentuk trihidrat (Δ) (Setyawan, 2018).

PENINGKATAN KELARUTAN BAHAN AKTIF DENGAN MODIFIKASI KRISTAL

Kokristal

Kokristal merupakan fasa kristalin yang terdiri dua atau lebih molekul yang terikat bersama-sama dalam kisi kristal melalui interaksi nonkovalen dalam rasio stoikiometri tertentu (Karagianni dkk., 2018; Athiyah dkk., 2019). Beberapa peneliti menyatakan dengan jelas bahwa molekul yang dimaksud adalah molekul netral, namun peneliti lain mengikut sertakan senyawa ion (Schultheis dan Newman, 2009). Interaksi nonkovalen pada kokristal utamanya adalah ikatan hidrogen (pada senyawa ion ikatan hidrogen dibentuk oleh gugus bermuatan) walau juga dapat terjadi melalui interaksi elektrostatis, π - π , *van der Waals*, maupun ikatan halogen (Duggirala dkk., 2016; Vasisht dkk., 2016; Thakuria dan Sarma, 2018).

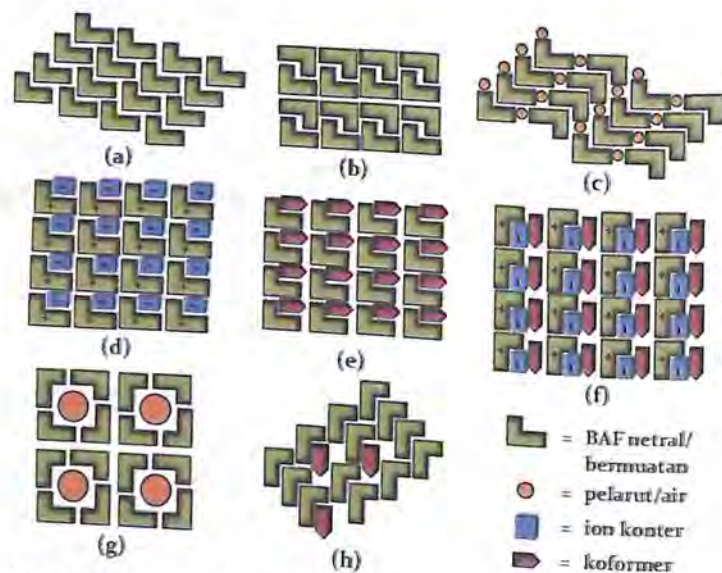


Gambar 7. Struktur quinhidron yang ditopang oleh ikatan hidrogen O ... O-H antara hidroquinon dan quinon (Duggirala dkk., 2016).

Kokristal telah lama diketahui, laporan pertama muncul pada tahun 1844 ketika quinhidron (kokristal dari hidroquinon dan p-benzoquinon 1:1) ditemukan (Gambar 7.) (Duggirala dkk., 2016). Sebelumnya, kokristal dikenal dengan istilah lain seperti komponen adisi, komponen molekuler organik, kristal molekuler biner campuran, kompleks molekuler, kompleks padatan, atau kristal heteromolekuler (Shan dan Zaworotko, 2010). Kokristal memiliki struktur kristal dan pola penataan (*packing pattern*)

intermolekuler yang berbeda dari komponen pembentuknya sehingga kokristal umumnya memberikan karakter fisikokimia yang berbeda jauh (Sekhon, 2009; Miroshnyk dkk., 2009).

Konsep kokristal berkembang di bidang farmasi sebagai salah satu pendekatan untuk memperbaiki karakter fisikokimia bahan aktif farmasi (BAF) tanpa mengubah struktur kristal dan aktivitas farmakologi. Sifat fisikokimia BAF yang telah dilaporkan berhasil ditingkatkan dari pembentukan kokristal mencakup kelarutan, stabilitas, ketersediaan hayati, dan sifat mekanika. Pembentukan kokristal juga dapat dilakukan pada molekul obat yang memiliki kemampuan ionisasi yang lemah ataupun tidak terionisasi sama sekali –satu hal yang tidak bisa dilakukan dengan metode pembuatan garam (Karagianni dkk., 2018).



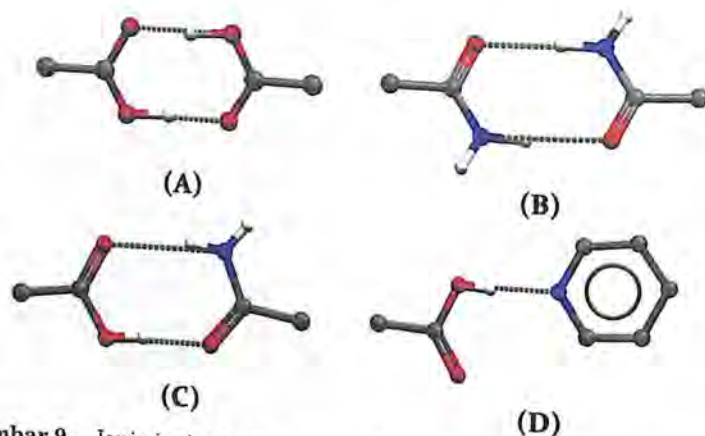
Gambar 8. Fasa kristalin yang mungkin terbentuk dari suatu BAF: (a) dan (b) polimorf, (c) solvat/hidrat, (d) garam, (e) kokristal, (f) kokristal ionik, (g) inklusi nonstoikiometri, dan (h) larutan padat (Duggirala dkk., 2016).

Pengembangan kokristal yang pesat di bidang farmasi pada akhirnya memunculkan istilah kokristal farmasetika. Istilah ini secara spesifik mengacu pada kokristal yang dibentuk dari bahan aktif farmasi (BAF) dengan koformer yang sesuai (Thakuria dkk., 2013). Kokristal tergolong dalam kelompok kristal multikomponen yang mencakup solvat, hidrat, garam, klatrat, dan kristal inklusi (Gambar 8). Kokristal dibedakan dari solvat/hidrat oleh kondisi kedua komponen penyusunnya yang berupa padatan pada suhu ruang, sedangkan salah satu komponen solvat/hidrat berbentuk cair pada suhu ruang (Vishweshwar dkk., 2006). Perbedaan kokristal dengan garam terletak pada adanya transfer proton pada garam dari komponen yang bertindak sebagai asam kepada komponen yang bertindak sebagai basa (Aakeroy dkk., 2007). Interaksi antara dua komponen membentuk garam atau kokristal dapat diprediksi dari selisih pKa komponen bersifat basa dari pKa komponen bersifat asam. Selisih pKa lebih dari 3 akan menghasilkan garam, sementara kokristal hampir pasti terbentuk jika selisihnya kurang dari 0 (negatif) (Thakuria dkk., 2013).

Desain Kokristal Farmasetika

Kompleksitas sebagian besar molekul BAF menuntut pemahaman terhadap interaksi intermolekuler di dalam lingkungan ikatan hidrogen yang kompetitif. Dengan perkataan lain, diperlukan pemahaman terkait rekayasa kristal (Duggirala dkk., 2016). Istilah rekayasa kristal (*crystal engineering*) dimunculkan pertama kali oleh Pepinsky pada tahun 1955 dan baru dipraktikkan oleh Schmidt (1971) pada konteks reaksi fotokimia. Rekayasa kristal mengacu pada definisi Desiraju merupakan pemahaman mengenai interaksi intermolekuler dalam konteks pengemasan kristal (*crystal packing*) dan pemanfaatannya pada desain padatan baru dengan karakter fisika dan kimia yang diinginkan.

Rekayasa kristal sekarang berkembang menjadi satu paradigma untuk preparasi atau sintesis supramolekuler komponen baru. Studi rekayasa kristal umumnya melibatkan survei data struktur pada *Cambridge Structural Database* (CSD) diikuti pekerjaan eksperimen untuk preparasi dan karakterisasi komponen baru yang ditopang oleh fenomena pengenalan molekul (*molekular recognition*) atau sinton supramolekuler (Shan dan Zaworotko, 2010; Duggirala dkk., 2016). Desain kokristal mutlak memerlukan pemahaman mendetail tentang sinton supramolekuler gugus fungsi yang terdapat pada suatu molekul dan dari situ dapat dilakukan pemilihan koformer yang sesuai.



Gambar 9. Jenis-jenis sinton supramolekuler: homosinton yang dibentuk oleh (A) asam karboksilat dan (B) amida sebagai dimer, serta heterosinton antara gugus fungsi (C) asam karboksilat-amida dan (D) asam karboksilat-piridin (Duggirala dkk., 2016).

Sinton supramolekuler didefinisikan sebagai unit-unit struktur di dalam supermolekul yang dibentuk melalui interaksi intermolekuler. Sinton supramolekuler merupakan penataan interaksi intermolekuler di dalam bangun ruang, yang interaksinya dibentuk oleh kelompok gugus fungsi yang dapat membentuk

ikatan hidrogen seperti gugus karboksilat, amida, dan alkohol. Interaksi antargugus fungsi yang sama membentuk homosinton supramolekuler, sedangkan heterosinton dibentuk oleh interaksi gugus fungsi yang berbeda (Gambar 9) (Duggirala dkk., 2016). Homosinton asam karboksilat melalui $C=O \cdots H-O$ sangat umum dijumpai mengingat sifatnya sebagai donor sekaligus penerima ikatan hidrogen. Homosinton lain yang banyak dipelajari adalah homodimer amida yang berinteraksi melalui $C=O \cdots H-N$ (Qiao dkk., 2011).

Heterosinton supramolekuler lebih terkait dalam desain kokristal seiring dapat menjadi gaya pendorong terbentuknya kokristal jika gugus fungsi heterosinton supramolekuler berada di molekul BAF dan koformer. Interaksi karboksilat-amida, karboksilat-nitrogen aromatik, alkohol-nitrogen (aromatik) piridin, dan alkohol-amina menjadi sinton supramolekuler yang dipelajari secara luas pada konteks ini. Data CSD menunjukkan bahwa heterosinton supramolekuler antara karboksilat-piridin secara statistik cenderung lebih terjadi dibandingkan homosinton asam-asam (Duggirala dkk., 2016).

Molekul BAF umumnya memiliki gugus penerima dan pendonor hidrogen lebih dari satu sehingga mudah direkayasa untuk membentuk kokristal. Hal ini menciptakan tantangan tersendiri karena perlu diketahui hierarki gugus fungsi dengan adanya gugus fungsi lain untuk mengendalikan tidak hanya stoikiometri kokristal namun juga keberadaan mereka. Membahas masalah ini, tidak sesederhana kedengarannya, sebagai contoh, asam karboksilat dianggap sebagai pendonor ikatan hidrogen yang lebih baik dibandingkan fenol berdasarkan nilai pKa namun di lapangan tidak selalu demikian. Oleh karena itu, hierarki sinton supramolekuler perlu ditelaah sebagai aspek penting rekayasa kristal dan desain kokristal (Shan dan Zaworotko, 2008; Duggirala dkk., 2016).

Studi mengenai hierarki telah dilakukan oleh sejumlah kelompok peneliti pada berbagai gugus fungsi. Satu penelitian mengkaji hierarki sinton supramolekuler antara asam karboksilat dan nitrogen aromatik dengan adanya gugus fenol. Menariknya, kedua heterosinton asam karboksilat-nitrogen aromatik dan fenol-nitrogen aromatik ditemukan bersamaan. Hasil tersebut memperkirakan bahwa gugus asam karboksilat dan fenol bersifat kompetitif untuk membentuk sinton dengan atom nitrogen aromatik. Penelitian lain menelaah hierarki ikatan hidrogen antara asam karboksilat, fenol, dan atom nitrogen basa. Dua atom nitrogen dengan tingkat kebasaaan yang berbeda digunakan untuk meninjau interaksi dan hasilnya menunjukkan bahwa gugus -OH fenolik lebih disukai dibanding asam karboksilat. Asam karboksilat membentuk heterosinton supramolekuler dengan nitrogen basa terkuat kedua. Kecenderungan ion klorida berinteraksi dengan asam karboksilat vs fenol pada sistem kokristal ionik diteliti dan hasilnya menunjukkan bahwa interaksi fenol-ion klorida lebih kuat dari asam karboksilat-ion klorida. Studi-studi ini menyepakati pedoman Etter bahwa pendonor ikatan hidrogen terkuat berikatan dengan penerima terkuat. Meskipun demikian, terdapat cukup banyak kasus di mana BAF membentuk kokristal dengan koformer tanpa mengikuti batasan hierarki tersebut di atas (Duggirala dkk., 2016).

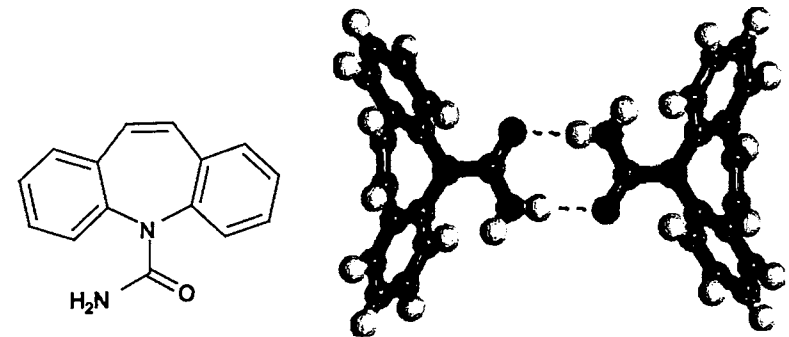
Kokristal Farmasetik

Karbamazepin

Karbamazepin (CBZ) termasuk golongan antikonvulsan turunan dibenzepina yang memiliki kemiripan struktur dengan antidepresan trisiklik. CBZ telah lama digunakan untuk mengobati epilepsi dan neuralgia trigeminal namun memiliki masalah dengan ketersediaan hayatinya yang rendah (Grzesiak dkk., 2003; Rahman dkk., 2012). Kelarutan CBZ dalam air hanya berkisar

170 mg/L (suhu 25°C) dan digolongkan dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II sehingga kelarutan dan laju disolusi menjadi tahap penentu laju (*rate limiting step*) absorpsi dan ketersediaan hayati CBZ. Karakter lain dari CBZ yang menyulitkan adalah kecenderungan mengalami hidrasi jika kontak dengan air atau kelembapan tinggi menjadi bentuk dihidrat yang memiliki kelarutan dalam air separuh dari bentuk anhidratnya (Rahman dkk., 2012).

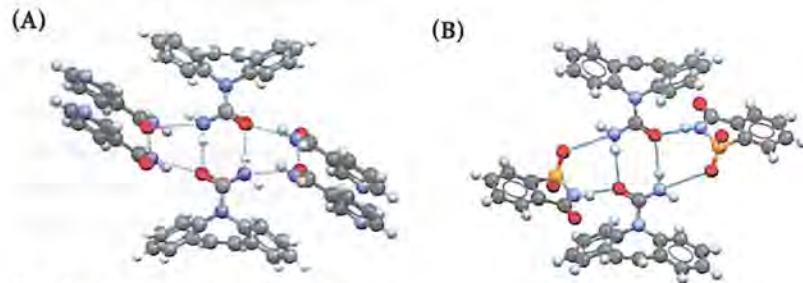
Pembentukan kokristal CBZ telah dilakukan sebagai upaya untuk memperbaiki karakter fisikokimia dan dilaporkan lebih dari empat puluh kokristal CBZ yang berhasil dibentuk (Good dan Rodríguez-Hornedo, 2009). CBZ memiliki gugus karboksamida yang menyangga struktur dimer siklik di keempat polimorfnya melalui ikatan hidrogen (Gambar 10). Gugus ini pula yang berperan pada pengikatan hidrogen dengan molekul lain dalam struktur kokristal (Rahman dkk., 2012).



Gambar 10. Struktur molekul CBZ (kiri) dan homosinton supramolekuler yang dibentuk oleh gugus amida (kanan) (Arora dan Zaworotko, 2009).

Kokristal CBZ yang dihasilkan terbagi menjadi dua model. Pada model dimerik, ikatan hidrogen homosinton yang teramati pada polimorf CBZ dipertahankan, dengan donor dan penerima

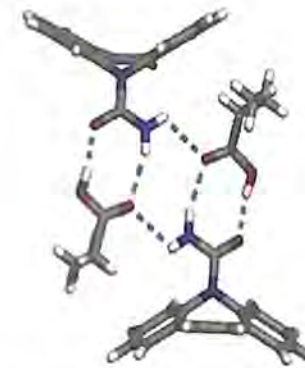
hidrogen bebas dapat membentuk ikatan hidrogen tambahan dengan molekul lain (Gambar 11). Model ini teramati pada kokristal karbamazepin-sakarín dan karbamazepin-nikotinamida dengan stoikiometri 1:1. Pada model lain, dimer CBZ terlepas dan gugus karboksamida berikatan dengan gugus karboksil molekul lain (Gambar 12). Model ini ditemukan pada kokristal karbamazepin-aspirin dan karbamazepin-butarat (Fleischman dkk., 2003; Gelbrich dan Hursthouse, 2006).



Gambar 11. Struktur kokristal karbamazepin dengan (A) nikotinamida dan (B) sakarin (Miroshnyk dkk., 2009).

CBZ membentuk kokristal dengan nikotinamida (NCT) dengan dimer karboksamida CBZ berikatan hidrogen dengan gugus amida NCT dalam posisi *syn* dan atom nitrogen aromatikanya tidak terlibat dalam interaksi hidrogen (Arora dan Zaworotko, 2009).

Studi farmakokinetika kokristal CBZ-SAC memberikan hasil peningkatan disolusi dibandingkan dengan bentuk III (monoklinik) yang digunakan pada produk inovator Tegretol[®] (Hickey dkk., 2007; Good dan Rodríguez-Hornedo, 2009). Studi farmakokinetika sediaan oral pada subyek anjing menunjukkan bahwa fasa kokristal memberikan kadar dalam darah yang lebih tinggi dibanding bentuk III meskipun kenaikannya tidak signifikan (Hickey dkk., 2007).



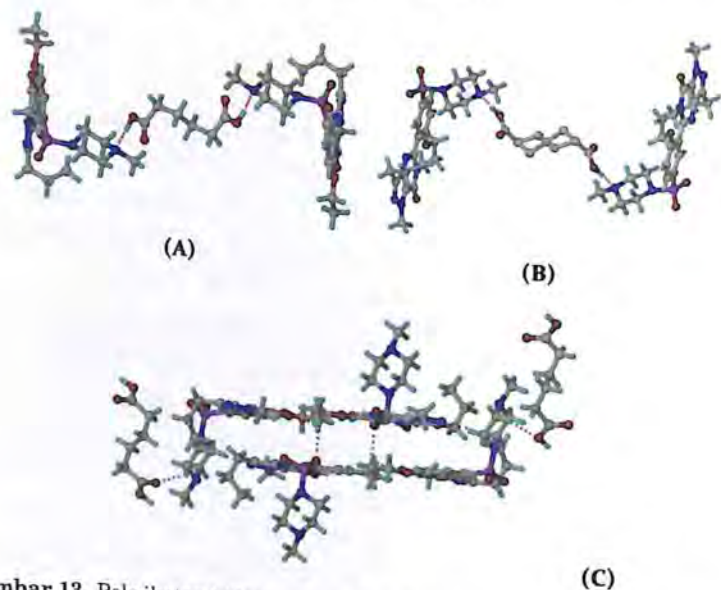
Gambar 12. Struktur kokristal karbamazepin-asam butarat (Fleischman dkk., 2003).

Sildenafil

Sildenafil (SLD) adalah inhibitor selektif enzim fosfodiesterase yang bekerja dengan merusak guanosin monofosfat siklik (cyclic guanosine monophosphate - cGMP) dan mendilatasi pembuluh darah. BAF ini diindikasikan untuk tekanan darah tinggi dan penyakit yang terkait, namun lebih jamak digunakan untuk mengobati disfungsi ereksi pada manula pria (Sanphui dkk., 2013; Zegarac dkk., 2014). SLD memiliki kelarutan dalam air yang rendah (~5-10 mg/L) sehingga dibuat dan dipasarkan dalam bentuk garam sitrat untuk memperbaiki masalah absorpsi dan ketersediaan hayati. Hanya saja, garam sitrat SLD menunjukkan kelarutan dan ketersediaan hayati moderat (berturut-turut 3,5 g/L dan 40%) serta membutuhkan waktu satu jam untuk mencapai kadar plasma puncak (Sanphui dkk., 2013).

Gugus N-metil piperazin memberikan sifat basa pada SLD (pKa 8,7) dan paling tidak sulit membentuk ikatan hidrogen sehingga memungkinkan interaksi kokristal yang dapat memperbaiki karakter fisikokimia SLD. Senyawa golongan asam dikarboksilat alifatik digunakan sebagai koformer pada pembentukan kokristal SLD melalui metode penggilingan dengan penambahan pelarut.

Gugus N-metil piperazin dari SLD berinteraksi dengan gugus karboksilat pada koformer membentuk heterosinton O-H...N yang stabil. Kokristalisasi SLD bentuk garam sitrat tidak menghasilkan fasa kokristal. Perubahan bentuk garam terjadi pada interaksi dengan asam kuat seperti asam oksalat (OXA; pKa 1,2) dan fumarat (FUM, pKa 3,0) yang membentuk garam oksalat dan fumarat dengan menggantikan posisi asam sitrat. Garam mono anion terbentuk pada interaksi dengan asam dikarboksilat yang lebih lemah, seperti asam suksinat (SUC; pKa 4,2) dan asam glutarat (GLU; pKa 4,3) (Sanphui dkk., 2013).

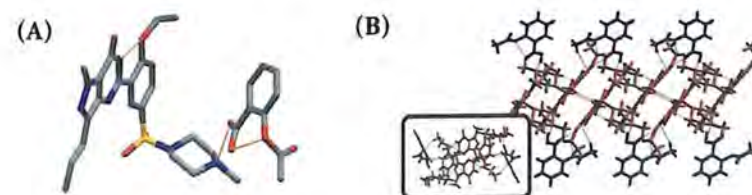


Gambar 13. Pola ikatan hidrogen O-H...N pada (A) SLD-ADP dan (B) SLD-PIM, serta (C) ikatan hidrogen C-H...O di dalam struktur kokristal SLD-ADP (Sanphui dkk., 2013).

Kokristalisasi ketika dilakukan menggunakan SLD base: fasa kokristal terbentuk dengan asam dikarboksilat yang memiliki rantai lebih panjang dan tingkat keasamannya lebih rendah, yakni

asam adipat (ADP; pKa 4,4), pimelat (PIM; pKa 4,5), suberat (SUB; pKa 4,6), dan sebasat (SEB; pKa 4,7). Masing-masing fasa kokristal dari empat koformer berbeda terbentuk dalam perbandingan molar 1:0,5. Struktur kokristal SLD-ADP dan SLD-PIM disangga oleh ikatan hidrogen O-H...N antara asam dikarboksilat dengan N-metil piperazin SLD (Gambar 13(A) dan (B)).

Kokristalisasi SLD dengan aspirin (ASA) dilakukan untuk mengatasi kontra-indikasi SLD pada pasien yang menderita penyakit kardiovaskular. ASA adalah analgesik populer dan memiliki aktivitas antiplatelet sehingga umum diresepkan untuk penyakit jantung dan stroke. Fasa kokristal diperoleh dalam stoikiometri 1:1 menggunakan metode kristalisasi larutan dan menunjukkan peningkatan laju disolusi intrinsik. Ikatan hidrogen intermolekuler terbentuk antara O-H(karboksil) ...N(piperazin) yang bertumpuk disangga interaksi C-H...O dan C-H... π (Gambar 14). Selisih pKa yang tidak lebih besar dari 2,55 menyulitkan penentuan apakah interaksi SLD dengan ASA membentuk kokristal atau garam. Namun, data IR menunjukkan tidak adanya serapan kuat N-H pada bilangan gelombang 2700-2250 cm^{-1} sehingga memastikan tidak ada transfer proton yang terjadi. Hasil NMR pun menunjukkan atom N dari gugus piperazin SLD dalam kondisi tak terprotonasi pada fasa kokristal (Zegarac dkk., 2014).



Gambar 14. Struktur kokristal yang menunjukkan (A) ikatan hidrogen SLD dengan ASA dan penataan SLD-ASA sepanjang aksis kristalografik (B) (Zegarac dkk., 2014).

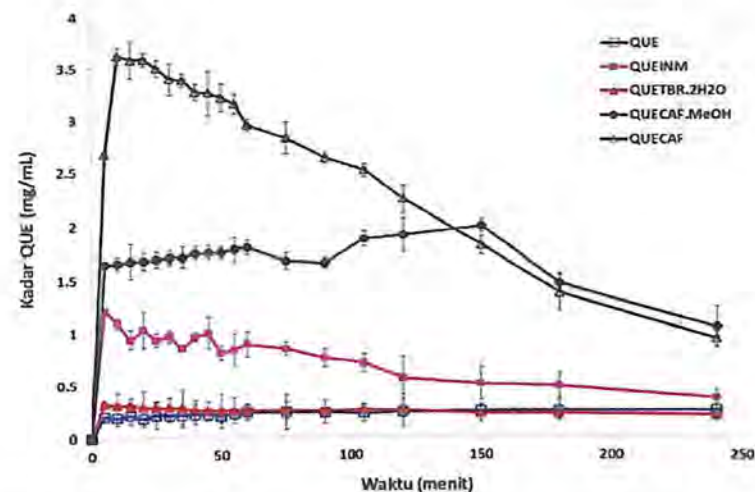
Laju disolusi intrinsik berhubungan langsung dengan waktu mula dan durasi aksi BAF dan didefinisikan sebagai laju disolusi BAF murni dalam kondisi area permukaan, suhu, kecepatan pengadukan, dan pH larutan konstan. Disolusi intrinsik pada pH 1,2 menunjukkan fasa kokristal SLD-ASA meningkatkan laju disolusi hingga 75% dibandingkan SLD sitrat. Dengan demikian, SLD pada fasa kokristal akan diserap dengan laju lebih tinggi secara signifikan di saluran cerna (pH~1,5) yang selanjutnya mengarah ke perbaikan ketersediaan hayati (Zegarac dkk., 2014).

Quersetin

Quersetin (QUE) adalah senyawa flavonol yang ditemukan pada banyak tanaman. QUE termasuk objek penelitian yang menggelitik dengan potensi aktivitas biologis menjanjikan namun memiliki ketersediaan hayati yang rendah akibat dari kelarutan yang buruk di dalam air. QUE dibuat kokristal untuk memperbaiki karakter fisikokimianya menggunakan koformer isonikotinamida (INM), kafein (CAF), dan teobromin (TBR) dengan metode kristalisasi larutan. Fasa kokristal QUE-CAF diperoleh dalam bentuk solvat metanol, QUE-TBR dalam bentuk dihidrat, sedangkan QUE-INM diperoleh dalam bentuk anhidrat. Kokristal QUE-CAF anhidrat diperoleh dari desolvasi bentuk solvatnya (Smith dkk., 2011).

Kelarutan maksimum yang diperoleh untuk QUE dihidrat, QUE-CAF, QUE-CAF solvat metanol, QUE-INM, dan QUE-TBR dihidrat berturut-turut adalah 0,267; 3,627; 2,018; 1,22; dan 0,326 mg/mL pada pelarut campur etanol-air (1:1). Peningkatan laju disolusi pada media yang sama ditunjukkan oleh Gambar 15 dan memperlihatkan pola peningkatan yang mengikuti kelarutan masing-masing fasa kokristal. Larut dari QUE murni memberikan harga ketersediaan hayati paling tinggi dengan waktu paruh

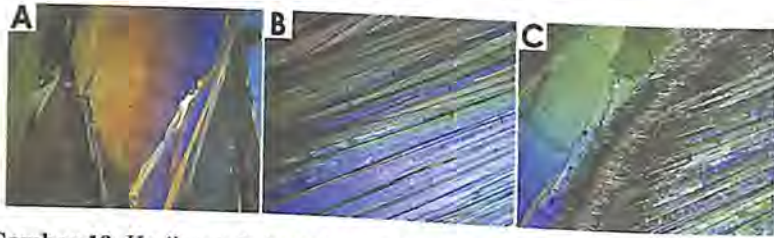
eliminasi paling panjang. Hal ini mengindikasikan peningkatan kelarutan oleh pembentukan fasa kokristal bukan satu-satunya faktor yang memperbaiki farmakokinetika BAF. Ada kemungkinan koformer yang digunakan ikut memengaruhi metabolisme BAF di dalam tubuh (Smith dkk., 2011).



Gambar 15. Profil disolusi QUE dihidrat dan fasa kokristalnya dalam media etanol-air 1:1 setelah empat jam (Smith dkk., 2011).

Pembentukan kokristal dapat pula terjadi antara QUE dengan asam malonat menggunakan metode penguapan pelarut dan lumpuran. Pembentukan fasa kokristal ditandai dengan muncul puncak endotermik baru pada analisis termal dengan instrumen differential scanning calorimetry (DSC) dan puncak difraksi baru pada karakterisasi difraksi sinar-X serbuk (DSXS). Spektra inframerah menunjukkan hal yang sama dengan memberikan pergeseran bilangan gelombang serapan gugus OH dan C=O milik QUE pada sampel kokristal. Meskipun demikian, munculnya puncak masing-masing komponen awal pada termogram DSC dan

masih teramati habit kristal asam malonat pada fotomikrograf scanning electron microscopy (SEM) mengindikasikan kokristal quersetin-asam malonat terbentuk secara tidak sempurna (Setyawan dkk., 2018^a; Setyawan dkk., 2018^b).



Gambar 16. Hasil metode kontak yang diamati di bawah mikroskop polarisasi untuk habit kristal (A) quersetin, (B) asam suksinat, dan (C) zona kontak. Panah merah menunjukkan habit kristal baru yang terbentuk (Athiyah dkk., 2019).

Pembentukan fasa baru yang tidak sempurna, juga terjadi pada kokristalisasi quersetin dan asam suksinat dengan metode penguapan pelarut dan penggilingan dibantu pelarut metanol. Hasil identifikasi dengan metode kontak panas memperlihatkan adanya habit kristal baru di daerah kontak yang mengindikasikan pembentukan fasa baru (Gambar 16), namun pada hasil analisis termal dan fotomikrograf masih teramati karakter dari komponen awalnya. Fasa kokristal yang terbentuk tidak sempurna menyebabkan sedikit peningkatan kelarutan dan disolusi fasa kokristal dibandingkan QUE murni (Setyawan dkk., 2017; Athiyah dkk., 2019).

KESIMPULAN

1. Pengembangan ilmu kristalografi diperlukan untuk memahami karakteristik dan sifat fisikokimia serta fisikomekanik bahan obat dan eksipien untuk mendapatkan formula yang handal.

2. Formula sediaan farmasi yang handal dapat meningkatkan efisiensi proses produksi sediaan obat.
3. Ketersediaan obat nasional bisa tercapai dengan peningkatan efisiensi proses produksi obat di industri farmasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Hadirin yang saya hormati,

Jabatan guru besar ini dapat tercapai berkat bantuan, dorongan, dan kerjasama dari berbagai pihak. Oleh karena itu, saya sampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu dan Bapak Saya, **Ibu Keminah (Alm.) dan Bapak Suparman** yang telah mengasuh saya sejak kecil sampai dewasa, memberi dorongan untuk saya berkarya dan mengabdikan di Universitas Airlangga;
2. Ibu dan Bapak Mertua saya, **Ibu Ngateni dan Bapak Mashudi** terima kasih atas suasana kekeluargaan dalam membimbing kami sekeluarga;
3. Istriku, **Sri Wahyuni S.Si., Apt.**, yang selalu setia menemani dalam suka dan duka dalam menjalani kehidupan;
4. Anak-anakku, **Adiyatma Taufiq R.P.** dan **Brahmantya Fikri S.P.**, yang mau memahami kesibukan dan tugas ayahnya.

Selanjutnya, saya mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. H. Mohamad Nasir, Drs., Ak., M.Si., Ph.D** selaku Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi atas persetujuan dan penetapan saya sebagai guru besar;
2. **Prof. Dr. Mohammad Nasih, S.E., MT., Ak., CMA**, selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah menyetujui dan mengusulkan jabatan guru besar saya dan kesediaan memimpin Sidang Universitas untuk pengukuhan saya;

3. **Prof. Dr. Fasich., Apt.**, Rektor Universitas Airlangga periode 2006-2010 dan 2010-2015.
4. **Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr., MSc., Sp.PD-K.R, FINASIM**, selaku ketua Senat Akademik Universitas Airlangga yang telah menyetujui pengajuan Guru Besar saya;
5. Para Wakil Rektor, **Prof. dr. Djoko Santoso, Ph.D., K-GH, FINASIM;** **Dr. Muhammad Madyan, S.E., M.Si., M.Fin;** **Prof. Ir. M. Amin Alamsjah, M.Si., Ph.D., dan Junaidi Khotib, S.Si., Apt., M.Kes., Ph.D.**, yang telah memfasilitasi saya untuk berkarya dan mengajukan kenaikan pangkat dan jabatan;
6. **Prof. Dr. Widji Soeratri, Apt.**, selaku ketua tim percepatan Guru Besar Universitas Airlangga, yang telah mendorong, membimbing dan memfasilitasi proses kenaikan Guru Besar saya;
7. **Dr. Purnawan Basundhoro, S.S, M.Hum.**, yang selalu mengingatkan dan mendorong dosen-dosen dalam mencapai jabatan guru besar;
8. **Prof. Dr. Umi Athiyah, M.S., Apt.** selaku Dekan Fakultas Farmasi;
9. **Dr. Retno Sari, M.Sc., Apt.** selaku Ketua Departemen Farmasetika;
10. **Prof. Dr. Yeyet Cahyati Sumirtapura, Apt.** sebagai Promotor, **Prof. Dr. rer. nat Sundani Nurono Suwandhi, Apt.**, dan **Prof. Dr. Daryono Hadi Tjahjono, Apt.** sebagai Ko Promotor, atas bimbingan dan dorongan selama menempuh Pendidikan Doktor di Sekolah Farmasi ITB;
11. Rekan-rekan Para Wakil Dekan II yang selalu bersama dalam suka dan duka, saling memotivasi, menguatkan satu sama lain dalam menjalankan amanat sebagai Wakil Dekan II;
12. Rekan-rekan Dosen Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas kerjasamanya selama ini;
13. Semua tenaga kependidikan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas kerjasamanya selama ini;
14. Mahasiswa-mahasiswa saya, baik S1, S2 dan S3, terima kasih telah menjadi *research grup* yang solid dalam penelitian saya.
15. Panitia Pengukuhan Guru Besar dan pihak-pihak lain, saya sampaikan terima kasih atas bantuan dan kerjasamanya.

Demikian orasi ilmiah yang bisa saya sampaikan, terima kasih atas perhatian dan kesabaran hadirin yang terhormat dan mohon maaf jika ada salah dan khilaf. Semoga *Alloh SWT* melimpahkan rahmat, berkah dan hidayah-Nya kepada kita semua, sehingga kita dapat terus berkarya untuk kemajuan institusi Universitas Airlangga, masyarakat serta bangsa dan negara.

Billahitaufiq wal hidayah

Wassalamualaikum Warohmatullohi wabarokatuh.

DAFTAR PUSTAKA

- Aakeröy CB, Fasulo ME, dan Desper J. 2007. Cocrystal or salt: does it really matter? *Mol. Pharmaceutics*, 4(3): 317–322.
- Arora KK dan Zaworotko MJ. 2009. Pharmaceutical co-crystals: a new opportunity in pharmaceutical science for a long-known but little-studied class of compounds, 282-317, dalam Brittain HG, ed, *Polymorphism in Pharmaceutical Solids 2nd Ed.* Informa Healthcare Usa, Inc., New York.
- Athiyah U, Kusuma PA, Tutik, Lestari MLAD, Isadiartuti D, Paramita DP, dan Setyawan D. 2019. Crystal engineering of quercetin by liquid assisted grinding method. *J. Teknol.*, 81(1): 1–7.
- Duggirala NK, Perry ML, Almarsson Ö, dan Zaworotko MJ. 2016. Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines. *Chem. Commun.*, 52: 640–655.
file:///C:/Users/Windows%2010/Downloads/269-Article%20Text-7600-1-10-20181231.pdf. diakses 18 Agustus 2019.
- Fleischman SG, Kuduva SS, McMahon JA, Moulton B, Bailey Walsh RD, Rodríguez-Hornedo N, dan Zaworotko MJ. 2003. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases: multiple-component crystalline solids involving carbamazepine. *Cryst. Growth Des.*, 3(6): 909–919.
- Gelbrich T dan Hursthouse MB. 2006. Systematic investigation of the relationships between 25 crystal structures containing the carbamazepine molecule or a close analogue: a case study of the XPac method. *Cryst. Eng. Comm.*, 8: 448–460.
- Good DJ dan Rodríguez-Hornedo N. 2009. Solubility advantage of pharmaceutical cocrystals. *Cryst. Growth Des.*, 9(5): 2252–2264.
- Grzesiak AL, Lang M, Kim K, dan Matzger AJ. 2003. Comparison of the four anhydrous polymorphs of carbamazepine and the crystal structure of form I. *J. Pharm. Sci.*, 92(11): 2260–2271.
- Hickey MB, Peterson ML, Scopettuolo LA, Morrisette SL, Vetter A, Guzmán H, Remenar JF, Zhang Z, Tawa MD, Haley S, Zaworotko MJ, dan Almarsson Ö. 2007. Performance comparison of a co-crystal of carbamazepine with marketed product. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 67: 112–119.
<http://jkn.jamsosindonesia.com/home/cetak/1764/Saya%20Keluar%20dari%20Zona%20Nyaman>. diakses 18 Agustus 2019.
<https://ekonomi.bisnis.com/read/20170821/103/682840/sector-farmasi-andalkan-anggaran-belanja-kesehatan-pemerintah>. diakses 18 Agustus 2019.
<https://www.jawapos.com/nasional/16/08/2019/periode-kedua-jokowi-anggaran-kesehatan-naik-hampir-dua-kali-lipat/>. diakses 18 Agustus 2019.
<https://www.jawapos.com/nasional/17/08/2019/pemerintah-siapkan-anggaran-rp-2-5288-triliun-di-rapbn-2020/>. diakses 18 Agustus 2019.
- Karagianni A, Malamatarı M, dan Kachrimanis K. 2018. Pharmaceutical Cocrystals: New Solid Phase Modification Approaches for the Formulation of APIs. *Pharmaceutics*, 10(1): 18.
- Miroshnyk I, Mirza S, dan Sandler N. 2009. Pharmaceutical co-crystals – an opportunity for drug product enhancement. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 6(4): 333–341.
- Qiao N, Li M, Schlindwein W, Malek N, Davies A, dan Trappitt G. 2011. Pharmaceutical cocrystals: an overview. *Int. J. Pharm.*, 419: 1–11.

- Rahman Z, Samy R, Sayeed VA, dan Khan MA. 2012. Physicochemical and mechanical properties of carbamazepine cocrystals with saccharin. *Pharm. Dev. Technol.*, 17(4): 457–465.
- Sanphui P, Tothadi S, Ganguly S, dan Desiraju GR. 2013. Salt and cocrystals of sildenafil with dicarboxylic acids: solubility and pharmacokinetics advantage of the glutarate salt. *Mol. Pharmaceutics*, 10(12): 4687–4697.
- Schultheiss N dan Newman Ann. 2009. Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties. *Cryst. Growth Des.*, 9(6): 2950–2967.
- Sekhon BS. 2009. Pharmaceutical co-crystals – a review. *ARS Pharm.*, 50.
- Setyawan D, Jovita RO, Igbal M, Paramanandana A, Yusuf H, dan Lestari MLAD. 2018(a). Co-crystallization of quercetin and malonic acid using solvent-drop grinding method. *Trop. J. Pharm. Res.*, 17(6): 997–1002.
- Setyawan D, Oktavia IP, Farizka R, dan Sari R. 2017. Physicochemical characterization and in vitro dissolution test of quercetin-succinic acid co-crystals prepared using solvent evaporation. *Turk. J. Pharm. Sci.*, 14(3): 280–284.
- Setyawan D, Permata SA, Zainul A, dan Lestari MLAD. 2018(b). Improvement in vitro dissolution rate of quercetin using cocrystallization of quercetin-malonic acid. *Indones. J. Chem.*, 18(3): 531–536.
- Setyawan D, dan Zaini E, 2018, Polimorf Bahan Aktif Farmasi, Airlangga University Press, Surabaya.
- Shan N dan Zaworotko MJ. 2008. The role of cocrystals in pharmaceutical science. *Drug Discov. Today*, 13(9/10): 440–446.
- Shan N dan Zaworotko MJ. 2010. *Polymorphic Crystal Forms and Cocrystals in Drug Delivery (Crystal Engineering)*, 187–218, dalam Abraham DJ dan Rotella DP, eds, *Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery, and Development 7th Edition*. John Wiley & Sons, Inc., New Jersey.
- Smith AJ, Kavuru P, Wojtas L, Zaworotko MJ, dan Shytle D. 2011. Cocrystals of Quercetin with Improved Solubility and Oral Bioavailability. *Mol. Pharmaceutics*, 8: 1867–1876.
- Thakuria R dan Sarma B. 2018. Drug-drug and drug-nutraceutical cocrystal/salt as alternative medicine for combination therapy: a crystal engineering approach. *Crystals*, 8(2): 101.
- Thakuria R, Delori A, Jones W, Lipert MP, Roy L, dan Rodríguez-Hornedo N. 2013. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. *Int. J. Pharm.*, 453: 101–125.
- Vasisht K, Chadha K, Karan M, Bhalla Y, Jena A, dan Chadha R. 2016. Enhancing biopharmaceutical parameters of bioflavonoid quercetin by cocrystallization. *Cocrystal Engineering Communication. Cryst. Eng. Comm.*, 18: 1403–1415.
- Vishweshwar P, McMahon JA, Bis JA, dan Zaworotko MJ. 2006. Pharmaceutical Co-Crystals. *J. Pharm. Sci.*, 95(3): 499–516.
- Žegarac M, Lekšić E, Šket P, Plavec J, Bogdanović MD, Bučar DK, Dumić M, dan Meštrović E. 2014. A sildenafil cocrystal based on acetylsalicylic acid exhibits an enhanced intrinsic dissolution rate. *Cryst. Eng. Comm.*, 16: 32–35.

RIWAYAT HIDUP**DATA PRIBADI**

Nama Lengkap : Prof. Dr. Dwi Setyawan, S.Si., M.Si.,
 Apt.
 NIP : 197111301997031003
 NIDN : 0030117104
 Tempat tgl lahir : Jombang, 30 Nopember 1971
 Agama : Islam
 Gol./Pangkat : IV-a/Pembina
 Jabatan : Guru Besar
 Unit Kerja : Departemen Farmasetika, Fakultas
 Farmasi, Universitas Airlangga,
 Gedung Nanizar Zaman Joenoos,
 Kampus C, Jl. Mulyorejo Surabaya
 Telp/Faks : 031-5933150/031-5935249
 Alamat Rumah : Jl. Empu Baradha, No.12 Jombang
 Telp : 0818374505
 Email : dwisetyawan-90@ff.unair.ac.id,
 dwisetyawan.90@gmail.com
 Nama Istri : Sri Wahyuni, S.Si., Apt.
 Nama Anak : 1. Adyatma Taufiq Rahman Putra
 (ITS)
 2. Brahmadya Fikri Setya Putra
 (SMA)

RIWAYAT PENDIDIKAN

1978 – 1984 : SDN Sendangrejo III, Ngimbang Lamongan
 1984 – 1987 : SMPN Ngimbang Lamongan
 1987 – 1990 : SMAN 2 Jombang

- 1990 – 1995 : Pendidikan Sarjana, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga
- 1995 – 1996 : Pendidikan Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga
- 2000 – 2002 : Magister (Farmasetika), Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung
- 2008 – 2012 : Doktor Farmasi (Farmasetika), Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung

RIWAYAT JABATAN

Kepangkatan

- a. Penata Muda (CPNS)/III-a : 01-03-1997
- b. Penata Muda/III-a : 01-09-1998
- c. Penata Muda Tk I/III-b : 01-04-2001
- d. Penata/III-c : 01-10-2004
- e. Penata Tingkat I/III-d : 01-10-2007
- f. Pembina/IV-a : 01-04-2015

Jabatan Fungsional

- a. Asisten Ahli Madya : 01-12-1998
- b. Asisten Ahli : 01-01-2001
- c. Lektor : 01-10-2004
- d. Lektor Kepala : 01-10-2014
- e. Guru Besar : 01-05-2019

RIWAYAT PEKERJAAN

- a. Dosen Departemen Farmasetika, 1996–sekarang
- b. Wakil Dekan II Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, (2015–2020)
- c. Anggota Komisi II, Senat Universitas Airlangga, (2015–2019)

- d. Anggota Badan Pertimbangan Fakultas Farmasi, (2015–2020)
- e. Konsultan Formulasi di Industri Farmasi, 2015 - sekarang
- f. Reviewer Jurnal Internasional: *Journal of Research in Pharmacy*, Turkey
- d. Reviewer Jurnal Nasional
- *Media Pharmaceutica Indonesiana (MPI)* - Universitas Surabaya
 - *Jurnal Sains Farmasi & Klinis (JSFK)* - Universitas Andalas, Padang

RIWAYAT ORGANISASI:

- a. Ikatan Apoteker Indonesia (IAI), 1996 – sekarang
- b. International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), 2009 – 2014

TANDA JASA DAN PENGHARGAAN:

2017 : Satya Lencana Karya Satya 20 tahun

PUBLIKASI

Artikel Jurnal Internasional

1. Wicaksono, Y., **Setyawan, D.**, Siswandono, S., & Siswoyo, T. A. (2019) Preparation and Characterization of a Novel Cocrystal of Atorvastatin Calcium with Succinic Acid Coformer. *Indonesian Journal of Chemistry*. 19(3): 660-667.
2. Sari, R. **Setyawan, D.**, Retnowati, D., & Pratiwi, R., (2019). Development of Andrographolide-chitosan Solid Dispersion System: Physical Characterization, Solubility, and Dissolution Testing. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 13(01): 5-9.

3. Wisudyaningsih, B., Siswandono, S., & **Setyawan, D.** (2019). Co-crystallization of quercetin and iso-nicotinamide using solvent evaporation method. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 18(4): 697-702
4. Yusuf, H., Nugraheni, R. W., & **Setyawan, D.** (2019). Effect of cellulose derivative matrix and oligosaccharide on the solid state and physical characteristics of dimethyldioctadecylammonium-liposomes for vaccine. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 14(1), 1-11.
5. Umi Athiyah, Putu Andika Kusuma, Tutik, Maria L.A.D. Lestari, Dewi Isadiartuti, Diajeng Putri Paramita, **Dwi Setyawan,** (2019). Crystal Engineering of Quercetin by Liquid Assisted Grinding Method, *Jurnal Teknologi*, 81(1), 39-45.
6. Yudi Wicaksono, **Dwi Setyawan,** Siswandono Siswandono, (2018). Multicomponent Crystallization of Ketoprofen-Nicotinamide for Improving The Solubility and Dissolution Rate, *Chemistry Journal of Moldova*, 13(1).
7. **Dwi, S.,** Febrianti, S., Zainul, A., & Retno, S. (2018). PEG 8000 increases solubility and dissolution rate of quercetin in solid dispersion system. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 22(2).259-266.
8. **Setyawan, D.,** Permata, S.A., Zainul, A., & Lestari, M.L.A. D. (2018). Improvement in vitro Dissolution Rate of Quercetin Using CocrySTALLIZATION of Quercetin-Malonic Acid. *Indonesian Journal of Chemistry*, 18(2).531-536.
9. **Setyawan, D.,** Jovita, R.O., Iqbal, M., Paramanandana, A., Yusuf, H., & Lestari, M.L. (2018). Co-crystallization of quercetin and malonic acid using solvent-drop grinding method. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 17(6), 997-1002.
10. Sari, R., Widyawaruyanti, A., Anindita, F.B.T., Astuti, S.K., & **Setyawan, D.** (2018). Development of Andrographolide-Carboxymethyl Chitosan Nano-particles: Characterization, in vitro Release and in vivo Antimalarial Activity Study. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15(2), 136-142.
11. Yusuf, H., Nugraheni, R., & **Setyawan, D.** (2018). Physical Characteristics of Liposomal Formulation dispersed in HPMC Matrix and Freeze-Dried using Maltodextrin and Mannitol as Lyo-protectan. *Pharmaceuticals Journal*, 23.285-292
12. Wicaksono, Y., **Setyawan, D.,** & Siswandono, S. (2017). Formation of Ketoprofen-Malonic Acid CocrySTAL by Solvent Evaporation Method. *Indonesian Journal of Chemistry*, 17(2), 161-166.
13. Imtihani, H.N., Nuniek, W., **Setyawan, D.,** & Hendradi, E. (2017). Improvement of Dissolution Properties Through Acyclovir-Succinic Acid CocrySTAL Using Solvent Evaporation Technique. *International Journal of Drug Delivery Technology*, 7(4).
14. **Setyawan, D.,** Siswandono, S., Winantari, A.N., & Zu'aimah, K. (2017). Solvent Concentration Effect on Powder X-Ray Diffraction and Dissolution Profiles of Acyclovir-Nicotinamide CocrySTALS. *International Journal of Drug Delivery Technology*, 7(4).
15. Winantari, A.N., **Setyawan, D.,** Siswodihardjo, S., & Soewandhi, S.N. (2017). CocrySTALLIZATION Acyclovir-Succinic Acid Using Solvent Evaporation Methods. *Asian J Pharm Clin Res*, 10(6), 91-94.
16. **Setyawan, D.,** Fadhil, A.A., Juwita, D., Yusuf, H., & Sari, R. (2017). Enhancement of solubility and dissolution rate of quercetin with solid dispersion system formation using hydroxypropyl methyl cellulose matrix. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*, 41(3).

17. **Setyawan, D.**, Oktavia, I.P., Farizka, R., & Sari, R. (2017). Physicochemical Characterization and In Vitro Dissolution Test of Quercetin-Succinic Acid Co-crystals Prepared Using Solvent Evaporation. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(3). 280-284.
18. Nawatila, R., Nuniek W, A., Siswodihardjo, S., & **Setyawan D.** (2017). Preparation of Acyclovir-Nicotinamide Cocrystal by Solvent Evaporation Technique with Variation of Solvent. *Asian Journal of Pharmaceutical And Clinical Research*, 10(3), 283-287.
19. Winantari, A.N., **Setyawan, D.**, Siswandono, S., & Soewandhi, S.N. (2017). Preparation and Solid State Characterization of Binary Mixtures of Acyclovir-Succinic Acid. *International Journal of ChemTech Research*, 10(2), 70-74.
20. Yusuf, H., Nugraheni, R., Mulyadi, N.A., **Setyawan, D.**, & Rosita, N. (2017). Phase behavior of dried-DDA liposomal formulation dispersed in HPMC matrix in the presence of saccharides. *Int J PharmTech Res*, 10(1), 50-56.
21. Rahman, F., Winantari, A.N., **Setyawan, D.**, & Siswandono, S. (2017). Comparison Study of Grinding and Slurry Method on Physicochemical Characteristic of Acyclovir-Succinic Acid Cocrystal. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(3), 153-158.
22. Aty, W., Deri, A., Hilkatul, I., Lidya, T., **Dwi, S.**, Endang, W. & Achmad, F.H. (2017). Antimalarial activity and survival time of *Andrographis paniculata* fraction (AS202-01) on *Plasmodium berghei* infected mice. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 8(1S), 49-53.
23. Winantari, A.N., **Setyawan, D.**, Siswandono, S., & Soewandhi, S.N. (2016). Solid State Characterization of Acyclovir-Nicotinamide Binary Systems using Solvent Evaporation Technique. *Asian J. Pharm. Tech*, 7(1), 33-36.
24. **Setyawan, D.**, Wardhana, N.K., & Sari, R. (2015). Solubility, Dissolution Test and Antimalarial Activity of Artesunate Nicotinamide Co-Crystal Prepared By Solvent Evaporation And Slurry Methods. *Asian J Pharm Clin Res*, 8(2), 164-166.
25. Widyawaruyanti, A., Asrory, M., Ekasari, W., **Setiawan, D.**, Radjaram, A., Tumewu, L., & Hafid, A.F. (2014). In vivo antimalarial activity of *Andrographis paniculata* tablets. *Procedia Chemistry*, 13, 101-104.
27. **Setyawan, D.**, Sari, R., Yusuf, H., & Primaharinastiti, R. (2014). Preparation and characterization of artesunate-nicotinamide cocrystal by solvent evaporation and slurry method. *Asian J. Pharm. Clin. Res*, 7(1), 62-65.
28. Radjaram, A., Hafid, A.F., & **Setyawan, D.** (2013). Dissolution enhancement of curcumin by hydroxypropyl- β -cyclodextrin complexation. *Int J Pharm Pharm Sci*, 5, 401-5.
29. Widjaja, B., **Setyawan, D.**, & Moechtar, J. (2013). Development of piroxicam orally disintegrating tablets by freeze drying method. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5, 795-798.
30. **Setyawan, D.**, Widjaja, B., & Sari, R. (2013). Study on crystallinity and compactibility of binary mixture of analgesic substances with microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(3), 784-789.

31. **Setyawan, D.**, Sumirtapura, Y. C., Soewandhi, S. N., & Tjahyono, D. H. (2012)., Characterization of Physical Properties and Dissolution Rate of Binary Systems Erythromycin Stearate-Microcrystalline Cellulose And Spray Dried Lactose Due To Compression Forces. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(Supp.1), 652-657.

Artikel Jurnal Nasional

1. Wicaksono, Y., **Setyawan, D.**, & Siswandono, S. (2018). Phase Diagram And Thermodynamic Properties Of Ketoprofen-Succinic Acid Binary Mixtures. *Jurnal Ilmu Dasar*, 19(2), 99--104.
2. Najih, Y.A., **Setyawan, D.**, & Radjaram, A. (2018). Pembentukan Kokristal Ketokonazol-Asam Suksinat Yang Dibuat Dengan Metode Penggilingan (Grinding). *Journal of Pharmacy Science And Technology*, 1(1), 8-12.
3. **Setyawan, D.**, Rosita, N., Paramita, D.P., & Pratama, D. (2018). Penghambatan Interaksi Eutektik Akibat Energi Kompresi Dengan Penambahan Pati Jagung. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 5(1), 17-22.
4. Fatmawati, D.A., Widjaja, B., & **Setyawan, D.** (2017). Optimasi Tablet Levofloksasin Yang Mengandung Bahan Pengikat Pvp K-30 Dan Disintegran Vivasol. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 4(1), 9-15.
5. Winanta, A.N., Siswandhono & **Setyawan, D.** (2017). Identification of Physical Interaction In Binary Systems of Acyclovir-Succinic Acid. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 3(1), 27-31
6. **Setyawan, D.**, Isadiartuti, D., Betari, S.D., & Paramita, D. P. (2016). Physical Characterization of Ibuprofen-Stearic Acid Binary Mixture Due To Compression Force. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 27(1), 28.
7. **Setyawan, D.**, Widjaja, B., & Sayekti, I. (2014). Pengaruh Ac-Di-Sol Terhadap Karakteristik Fisik dan Laju Disolusi Orally Disintegrating Tablet Piroksikam dengan Metode Cetak Langsung. *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*, 7(2), 1-9.
8. **Setyawan, D.**, Widjaja, B., & Ningtyas, Z.F. (2014). Pengaruh Avicel PH 102 Terhadap Karakteristik Fisik dan Laju Disolusi Orally Disintegrating Tablet Piroksikam Dengan Metode Cetak Langsung. *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*, 7(1), 9-16.
9. **Setyawan, D.**, Sumirtapura, Y.C., Soewandh, S.N., & Tj, D.H. (2011). Characterization Of Physical Properties of Binary System Of Erythromycin Stearate-Sodium Starch Glycolate By Compression Force Effect. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 43-49.
10. Zaini, E., Halim, A., Soewandhi, S.N., & **Setyawan, D.** (2011). Peningkatan laju pelarutan trimetoprim melalui metode kokristalisasi dengan nikotinamida. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5(4), 205-212.
11. Retnowati, D., & **Setyawan, D.** (2010). Peningkatan Disolusi Ibuprofen dengan Sistem Dispersi Padat Ibuprofen-PVP K90. *Majalah Farmasi Airlangga*, 8(1), 24-28.
12. **Setyawan, D.**, & Isadiartuti, D. (2009). Karakterisasi Kompleks Inklusi Asam Mefenamat- β -Siklodekstrin yang Dibuat dengan Metode Freeze Drying. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 1(1).
13. Yusuf, H., Radjaram, A., & **Setyawan, D.** (2008). Modifikasi pati singkong pregelatin sebagai bahan pembawa cetak langsung. *J. Penelit. Med. Eksakta*, 7(1), 31-47.
14. Widjaja, B., & **Setyawan, D.** (2004). Pengembangan Formula Tablet Hisap Rimpang Kencur (*Kaempferia galanga L.*). *Jurnal Penelitian Medika Eksakta*, 5(1), 31-42.

15. **Setyawan, D.**, Bambang Widjaja. (2002)., Pemeriksaan Kualitas Beberapa Sediaan Kapsul Piroksikam yang Beredar di Surabaya, *Jurnal Penelitian Medika Eksakta*, 2(2), 61-63.
16. **Setyawan, D.**, (2002), Studi Formulasi Sediaan Lepas Lambat Atenolol Dengan Sistem Mukoadhesif, *Jurnal Penelitian Medika Eksakta*,3(2), 120-129.
17. Isadiartuti, D., Widjaja, B., Radjaram, A., Syamsur, M.A., & **Setyawan, D.** (2001). Upaya Peningkatan Kelarutan Pinostrobin dengan Senyawa Inklusi β -Siklodekstrin dan Hidroksipropil β -Siklodekstrin. *Majalah Farmasi Airlangga*, 1(3), 31-36.
18. **Setyawan, D.**, Bambang Widjaja, Achmad Radjaram, Muh Agus Syamsur Rijal, Achmad Fuad Hafid, (2001), Penerapan Teknologi Proses Spray Drying dalam pembuatan Ekstrak kering Herba Sambilo (*Andrographis paniculata*) Terstandar, *Majalah Farmasi Airlangga*,1(3), 37-43.
19. **Setyawan, D.**, Bambang Widjaja, D., II Panigoro, D., Sari, R., & Rijal, M. A. S. (1999). Pengaruh Tekanan Tabletasi Terhadap Mutu Fisik Dan Pelepasan Piridoksin HCl Dari Tablet Lepas Lambat Dengan Matriks Hidroksipropilmetilselulose (HPMC) 90 SH 4000 SR. *Jurnal Penelitian Universitas Airlangga*, 7(1),32-38.

BUKU

- 1 **Dwi Setyawan**, Erizal, (2018), *Polimorf Bahan Aktif Farmasi*, Airlangga University Press.Surabaya.
- 2 **Dwi Setyawan**, Diajeng Putri Paramita,(2019), *Strategi Peningkatan Kelarutan Bahan Aktif Farmasi*, Airlangga University Press, Surabaya.

PROSIDING SEMINAR

1. Raditya Weka Nugraheni, Helmy Yusuf, **Dwi Setyawan.**, (2018), The Preservation of Liposomes During Air Drying Using a Matrix Containing Maltodextrin and HPMC, *Proceedings of the 1st Muhammadiyah International Conference on Health and Pharmaceutical Development (MICH-PhD 2018)*,UMM.
2. Abhimata P, **Dwi Setyawan** (2018), Loratadine-Succinic Acid Cocrystals Physical Modification Made Using Slurry Method, *Proceeding 2nd International Conference on Medicine and Health Sciences (2ndICMHS)*, Universitas Jember
3. Budipratiwi Wisudyaningsih, Siswandhono, **Dwi Setyawan**, (2018), Quercetin Solubility Improvement Through pH Modification And Cocrystal Engineering, *Proceeding 2nd,International Conference on Medicine and Health Sciences (2ndICMHS)*, Universitas Jember.
4. **Dwi Setyawan**, Eka Ratih Dewi Pravianti, Kartika Dewi Pratiwi, Dewi Isadiartuti, Diajeng Putri Paramita., (2018), Cocrystallization of loratadine with succinic acid using neat grinding method, *Proceeding International Conference on Applied Pharmaceutical Sciences (ICoAPS)*.Unair, Surabaya.
5. **Dwi Setyawan**, Helmy Yusuf, (2015), Physical Characteristics and Dissolution Profile of Quersetin – Polyethylene glycol 8000 Solid Dispersion, *Proceeding International Seminar on Pharmaceutics*, ITB.
6. Diajeng Putri Paramita, **Dwi Setyawan**, Dewi Isadiartuti, (2014), Physical Interaction Study of Ibuprofen – Stearic Acid Binary Mixture, *Proceeding the 1st International Conference on Pharmaceutics & Pharmaceutical Sciences*,Surabaya.

7. Yuli Ainun Najih, Achmad Radjaram, **Dwi Setyawan** (2014), Kinetics Study Cocrystals Ketoconazole-Succinic Acid Prepared With Slurry Method Based on Powder X-Ray Diffraction (PXRD). *Proceeding the 1st International Conference on Pharmaceutics & Pharmaceutical Sciences*, Surabaya.
8. Retno Sari, Titin Suhartini, **Dwi Setyawan**, Esti Hendradi, Widji Soeratri, (2014)., Chitosan Based Particulate Carrier of Diterpene Lacton of Sambiloto Prepared by Ionic Gelation-Spray Drying: Effect of Stirring Rate and Nozzle Diameter, *Proceeding the 1st International Conference on Pharmaceutics & Pharmaceutical Sciences*, Surabaya.
9. Roisah Nawatila, Bambang Widjaja, **Dwi Setyawan**, (2014) Characterization of Paracetamol Orally disintegrating tablet using gelatin 1% and 2% as binder and polyplasdone XL-10 10% as disintegrant (Prepared by Freeze Drying Method), *Proceeding the 1st International Conference on Pharmaceutics & Pharmaceutical Sciences*, Surabaya.
10. **Dwi Setyawan**, Yeyet C Sumirtapura, Sundani N Soewandhi, Daryono Hadi.Tj., (2010), Pengaruh Tekanan Tabletasi Terhadap Karakteristik Fisik Sistem Biner Eritromisin Stearat - Microcrystalline Cellulose, *Prosiding Konggres Ilmiah XVII, Ikatan Apoteker Indonesia*, Makasar.
11. **Dwi Setyawan**, Yeyet C Sumirtapura, Sundani Nuroho S, (2009), Effect of Compression Force on The Crystal Properties of Erythromycin Stearate, *Proceeding Bandung International Conference on Medicinal Chemistry*, ITB.
12. **Dwi Setyawan**, Bambang Widjaja, (2009), Characterization of Solid Dispersion Ibuprofen with Hydroxypropyl-methylcellulose (Hpmc) 3 Cps, *Proceeding second collaborative conference UNAIR - USM*, Surabaya Indonesia.
13. **Dwi Setyawan**, Retno Sari, (2007), Development of Alginate-Chitosan Mucoadhesive Microparticles of Atenolol by Orifice Ionic Gelation Methods, *Proceeding International Seminar on Pharmaceutics*, ITB, Bandung.
14. Achmad Radjaram, **Dwi Setyawan**, (2007), Solubility Enhancement Of Indomethacin by Organic Base N-Methylglucamine, *Proceeding International Seminar on Pharmaceutics*, ITB, Bandung.
15. **Dwi Setyawan**, Bambang W, Alivia A.S., (2007), Development of Piroxicam Fast Dissolving Tablets: The Influence of Polyplasdon XL-10 Conc. on Physical and Dissolution rate., *Proceeding USM-UNAIR First Collaboration Conference*. Malaysia.
16. **Dwi Setyawan**, Bambang W., Indah S., (2007), Pengaruh Ac-Di-Sol terhadap karakteristik fisik dan laju disolusi Orally Disintegrating Tablet Piroksikam, *Prosiding Kongres Ilmiah XV ISFI*, Jakarta.
17. **Dwi Setyawan**, Bambang W., Zymi., (2007), Pengaruh Avicel PH-102l terhadap karakteristik fisik dan laju disolusi Orally Disintegrating Tablet Piroksikam, *Prosiding Kongres Ilmiah XV ISFI*, Jakarta.
18. Achmad R., **Dwi Setyawan**, (2007), Karakterisasi Ketoprofen-Trometamin hasil Freeze Drying, *Proceeding Kongres Ilmiah XV ISFI*, Jakarta.
19. Bambang Widjaja, **Dwi Setyawan**, Heni Rizana Suryaningsih, (2007), Development of Piroxicam Fast Dissolving Tablets: The Influence of Ac-Di-Sol Concentrations on Physical Characteristics and Dissolution Rate, *Proceeding International Seminar on Pharmaceutics*, ITB, Bandung.

20. Bambang Widjaja, Sugiyartono, **Dwi Setyawan**, Haritz Kusumo, (2005), Karakteristik Campuran Phamcompress - Avicel PH 102 Sebagai Bahan Pembawa Tablet Kempa Langsung, *Prosiding Konggres Ilmiah XIV*, Ikatan sarjana Farmasi Indonesia, Bali.
21. Bambang Widjaja, Mastoeti Arianto, **Dwi Setyawan**, (2005), Jojok Edhie S, Karakteristik Campuran Avicel PH 102- Laktosa Sembur Kering Sebagai Bahan Pembawa Tablet Kempa Langsung, *Prosiding Konggres Ilmiah XIV*, Ikatan sarjana Farmasi Indonesia, Bali.

PATENT

1. Komposisi Quersetin-Asam Suksinat Dan Metode Pembuatan Kokristal Quersetin-Asam Suksinat, *Paten Sederhana*, No. Pendaftaran: S00201901776 (2019).
2. Formula Kapsul Fraksi Etil Asetat Daun Johar (*Cassia Siame A Lamk*) Sebagai Obat Herbal Terstandar Antimalaria, *Paten Sederhana*, Granted, No. HKI: IDP000055729, (2019).
3. Formula Tablet Diterpen Lakton Herba Sambiloto Berkhasiat Anti Malaria, *Paten Sederhana*, Granted, No. HKI: IDP000056205, (2019).
4. Polimorf Bahan Aktif Farmasi, *Hak Cipta*, No. Pendaftaran: EC00201938355, Granted, No. HKI: 000140420, (2019).

PENELITIAN

No	Tahun	Judul Penelitian	Sumber Biaya	Ket
1.	2019-2020	Rekayasa Bahan Aktif Farmasi Loratadin Menggunakan Teknik Kokristalisasi	Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi (PDUPT), Kemenristek-dikti	Ketua
2.	2018- 2019	Pengembangan Sistem Dispersi Padat Andrografolida Dengan Matriks Kitosan Dan Derivat Kitosan Sebagai Obat Antimalaria Dengan Teknologi Pelarutan-Semprot Kering (Karakterisasi, Uji Kelarutan Dan Uji Disolusi In Vitro)	Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi (PDUPT), Kemenristek-dikti	Anggota

3.	2017-2018	Kokristal Quersetin Dengan Koformer - Asam Malonat dan Asam Suksinat Sebagai Upaya Peningkatan Laju Disolusi Invitro dan In Vivo	Penelitian Terapan Unggulan Perguruan Tinggi (PTUPT)	Ketua
4.	2017-2018	Karakterisasi Dan Studi Preformulasi Ekstrak Tulang Hiu (Prionace Glauca) Sebagai Sediaan Anti-Aging	Penelitian Kerjasama Antar Perguruan Tinggi (PKAPT)	Anggota
5.	2015- 2016	Rekayasa Fase Sistem Freeze-Dried Liposome Untuk Pengembangan Formulasi Adjuvant Vaksin	Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi (PDUPT)	Anggota

6.	2015-2016	Peningkatan laju disolusi dan bioavailabilitas quersetin dengan pembentukan sistem dispersi padat	Penelitian Terapan Unggulan Perguruan Tinggi (PTUPT)	Ketua
7.	2013-2014	Pembentukan ko-kristal artesunat-nikotinamid sebagai upaya peningkatan efektifitas anti malaria.	Penelitian Terapan Unggulan Perguruan Tinggi (PTUPT)	Ketua
8.	2013-2014	Kokristalisasi sebagai Teknik Pengembangan Bahan Baku Itrakonazol untuk Memperbaiki Kelarutan, Stabilitas, dan Ketersediaan Hayati	Penelitian Berbasis Kompetensi	Anggota

9.	2012	Karakterisasi sifat fisik campuran asam mefenamat, parasetamol dengan mikrokristalin selulosa menggunakan metode difraksi sinar-x	Hibah Riset Unair	Ketua
10.	2012	Senyawa inklusi kurkumin (curcuma xanthoriza linn) dengan hidroksipropil- β -siklodektrin untuk peningkatan kelarutan dan bioavailabilitas	Hibah Riset Unair	Anggota
11.	2012	Pengembangan sediaan orally disintegrating tablet (ODT) piroksikam dengan metode freeze drying	Hibah Riset Unair	Anggota

12.	2011	Karakterisasi Senyawa Kompleks Kurkumin-HPBCD yang dibuat dengan metode Co-Evaporasi	Hibah Riset Unair	Anggota
13.	2010	Karakterisasi Sifat Kristal Eritromisin-Stearat - PEG 6000 karena Pengaruh Kompresi	Dosen Muda	Ketua
14.	2010	Pengaruh kompresi dan eksipien terhadap karakteristik fisikokimia eritromisin stearate	Hibah Doktor ITB	Ketua
15.	2009	Karakterisasi Sifat Kristal Eritromisin Stearat karena Pengaruh Tekanan Tabletasi	Dosen Muda	Ketua

16.	2006	Formulasi dan Evaluasi Orally Disintegrating Tablet Piroksikam dengan Disintegan Primogel	DIK RUTIN UNAIR	Anggota
17.	2005	Modifikasi Pati Singkong Pregelatin sebagai Bahan Pembawa Cetak Langsung	DIK RUTIN UNAIR	Anggota
18.	2005	Peningkatan Kelarutan Asam Mefenamat dengan pembentukan kompleks inklusi asam mefenamat-B-siklodekstrin	DIK RUTIN UNAIR	Anggota
19.	2005	Peningkatan Laju Disolusi Piroksikam dengan Sistem Dispersi Padat Piroksikam-HPMC 3 Cps	DIK RUTIN UNAIR	Ketua

20.	2003	Pemanfaatan tepung ketela sebagai bahan pembawa cetak langsung dengan teknologi Fluidized Bed Granulation	DP3M	Ketua
21.	2002	Pengembangan Formula Tablet Hisap Rimpang Kencur (<i>Kaempferia galanga L.</i>)	DP3M	Anggota
22.	1999	Pemeriksaan kualitas beberapa sediaan kapsul piroksikam yang beredar di Surabaya	DIP UNAIR	Ketua
23.	1999	Upaya Peningkatan Kelarutan Pinostrobin dengan Senyawa Inklusi β -Siklodekstrin dan Hidroksipropil β -Siklodekstrin,	DIP UNAIR	Anggota

24.	1998	Penerapan Teknologi Proses "Spray Drying" dalam pembuatan Ekstrak kering Herba Sambiloto (Andrographis paniculata) Terstandar	DIK RUTIN FAK.	Ketua
25.	1997	Pengaruh tekanan table-tasi terhadap mutu fisik dan pelepasan piridoksin hcl dari tablet lepas lambat dengan matriks hidrok-sipropilmetilse-lulose (HPMC) 90 SH 4000 SR	DIK RUTIN FAK.	Ketua
26.	1997	Studi Interaksi Dan Pengaruh Pvp K-25 Terhadap Kelarutan Dan Disolusi Indometasin Dalam Sistem Dispersi Solida	DIK RUTIN FAK.	Anggota

PENGABDIAN PADA MASYARAKAT

No	Tahun	Judul PengMas	Ket
1	2017	Narasumber "Seminar "Peranan Kristalografi Farmasi dalam Pengembangan Sediaan Obat" di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.	Narasumber
2	2017	Narasumber" Seminar USP vs ASTM Qualification Methods on Dissolution Tester System" oleh Hanson Research. Surabaya.	Narasumber
3	2017	Pembicara Workshop atau pelatihan "Peranan Kristalografi dan Tooling dalam Pengembangan Sediaan Tablet" Hisfarin, Surabaya.	Narasumber
4	2013	Narasumber "Seminar Pengaruh Efektivitas Obat ditinjau dari aspek kristalografi", IAI Jombang.	Narasumber
5	2017	Gerakan Generasi Muda Sadar Obat melalui Pendidikan Kognitif dan Afektif bagi Siswa SMP di Surabaya"	Anggota
6	2017	Pelatihan pemanfaatan pasta buah tomat sebagai Kosmetik Anti Aging Alami dan Minuman Sehat Bunga Rosella.	Anggota

7	2016	Pengabdian Masyarakat Herbal untuk Kesehatan, Pelayanan Informasi Obat dan Bahan Tambahan Pangan sebagai Upaya Penjaminan Mutu Makanan Sehat pada Masyarakat di Daerah Kediri.	Anggota
8	2016	Pelatihan pengenalan bentuk sediaan obat pada siswa Sekolah Menengah Atas di kawasan Surabaya.	Anggota
9	2016	Penyuluhan tentang Efektivitas Disinfektan dalam upaya mencegah penyakit infeksi pada ibu-ibu PKK di kecamatan Waru Sidoarjo.	Anggota
10	2016	Upaya penanggulangan obat palsu melalui lomba Simulasi Dagusibu di kelurahan Tenggilis Mejoyo Surabaya.	Anggota
11	2016	Peningkatan kesadaran generasi muda dalam pencegahan penyakit infeksi melalui penggunaan disinfektan antiseptik dan pemanfaatan antiseptik bahan alam di Surabaya.	Anggota
12	2015	Pemanfaatan lidah buaya (<i>Aloe Vera</i>) sebagai sediaan kosmetik.	Anggota
13	2015	Pelatihan pemanfaatan rumput laut dalam kosmetik pada ibu-ibu PKK dan remaja wanita.	Anggota

14	2015	Pelatihan pemanfaatan Buah Tomat sebagai Produk Kosmetik Anti Oksida Alami.	Anggota
15	2014	Pelatihan pengenalan obat bentuk sediaan, stabilitas, dan keamanan di kelurahan wilayah Surabaya.	Anggota
16	2014	Pelatihan pembuatan granul tanaman obat sebagai alternatif jamu seduh untuk meningkatkan kesehatan keluarga (Pelatihan kepada kelompok PKK, Bratang Perintis Kelurahan Ngagel Rejo, Surabaya).	Anggota
17	2013	Pelatihan Pembuatan Lotion Foot Care bagi Penderita Diabetes.	Anggota
18	2013	Pelatihan Pengenalan Obat, Bentuk Sediaan, Stabilitas dan Keamanan, Jombang.	Ketua
19	2012	Pelatihan Pemanfaatan Yogurt Dalam Kesehatan (Formula susu kedelai dengan proses pasteurisasi).	Anggota
20	2012	Pelatihan Penggunaan Obat secara benar bagi Orang Tua Murid SDN Ketintang II/410 Surabaya.	Anggota