



Forum Guru Besar
Institut Teknologi Bandung



Forum Guru Besar
Institut Teknologi Bandung

Orasi Ilmiah Guru Besar
Institut Teknologi Bandung

Profesor Heni Rachmawati

**INTERVENSI TEKNOLOGI DALAM MENDUKUNG
PENGEMBANGAN BENTUK SEDIAAN FARMASI
DAN SISTEM PENGHANTARANNYA
MENJADI LEBIH EFEKTIF DAN LEBIH AMAN**

13 April 2019
Aula Barat Institut Teknologi Bandung

**Orasi Ilmiah Guru Besar
Institut Teknologi Bandung**
13 April 2019

Profesor Heni Rachmawati

**INTERVENSI TEKNOLOGI DALAM MENDUKUNG
PENGEMBANGAN BENTUK SEDIAAN FARMASI
DAN SISTEM PENGHANTARANNYA
MENJADI LEBIH EFEKTIF DAN LEBIH AMAN**



Forum Guru Besar
Institut Teknologi Bandung

Hak cipta ada pada penulis

Judul: INTERVENSI TEKNOLOGI DALAM MENDUKUNG PENGEMBANGAN BENTUK SEDIAAN FARMASI DAN SISTEM PENGHANTARANNYA MENJADI LEBIH EFEKTIF DAN LEBIH AMAN
Disampaikan pada sidang terbuka Forum Guru Besar ITB, tanggal 13 April 2019.

Hak Cipta dilindungi undang-undang.

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penulis.

UNDANG-UNDANG NOMOR 19 TAHUN 2002 TENTANG HAK CIPTA

1. Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak mengumumkan atau memperbanyak suatu ciptaan atau memberi izin untuk itu, dipidana dengan pidana penjara paling lama **7 (tujuh) tahun** dan/atau denda paling banyak **Rp 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah)**.
2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1), dipidana dengan pidana penjara paling lama **5 (lima) tahun** dan/atau denda paling banyak **Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)**.

Hak Cipta ada pada penulis
Data katalog dalam terbitan

Heni Rachmawati
INTERVENSI TEKNOLOGI DALAM MENDUKUNG PENGEMBANGAN BENTUK SEDIAAN FARMASI DAN SISTEM PENGHANTARANNYA MENJADI LEBIH EFEKTIF DAN LEBIH AMAN
Disunting oleh Heni Rachmawati

Bandung: Forum Guru Besar ITB, 2019
xii+54 h., 17,5 x 25 cm
ISBN 978-602-6624-28-4
1. Farmasetika 1. Heni Rachmawati

KATA PENGANTAR

Syukur alhamdulillah penulis panjatkan atas rahmat dan karunia Allah swt yang tak terhingga dilimpahkan serta atas selesainya naskah orasi ilmiah yang disampaikan pada acara “Penguukuan Guru Besar” di Aula Barat Institut Teknologi Bandung, 13 April 2019. Naskah orasi ilmiah yang berjudul: **“Intervensi teknologi dalam mendukung pengembangan bentuk sediaan farmasi dan sistem penghantarannya menjadi lebih efektif dan lebih aman”** menyiratkan runtutan perjalanan panjang proses pengembangan produk farmasi yang tidak terlepas dari berbagai pengujian di setiap fase pengembangannya. Oleh karena kompleksitas yang tinggi saat pengembangan produk farmasi dan sistem penghantarannya tersebut, maka bidang ini memerlukan integrasi berbagai bidang ilmu serta muatan teknologi canggih sehingga produk yang lahir dapat memenuhi tuntutan kebutuhan yang terus meningkat dari waktu ke waktu. Selain teori singkat serta contoh pengembangan teknologi yang diaplikasikan pada berbagai produk farmasi yang beredar di pasar global, pada orasi ilmiah ini penulis juga menyampaikan beberapa hasil penelitian yang telah dipublikasikan dan dipatenkan oleh penulis. Pengembangan produk farmasi dan sistem penghantarannya merupakan bidang yang ditekuni oleh penulis sejak masa studi tingkat sarjana sampai saat ini dan akan tetap konsisten menjadi bidang kajian di masa yang akan datang.

Orasi ilmiah tentang intervensi teknologi pada pengembangan sediaan farmasi dan sistem penghantarannya merupakan wujud

tanggung jawab baik secara akademik maupun moral penulis kepada masyarakat luas atas dikukuhkannya penulis sebagai Guru Besar bidang Farmasetika, Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung. Penulis sangat berharap orasi ilmiah ini dapat memberikan wawasan singkat kepada masyarakat umum serta inspirasi dan manfaat kepada pihak yang berkepentingan dan relevan, baik akademisi atau peneliti, pemangku kebijakan dan regulasi, maupun pelaku bisnis bidang farmasi dan kesehatan.

Bandung, 13 April 2019

Heni Rachmawati

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
SINOPSIS	ix
1 SENYAWA AKTIF: POTENSI DAN MASALAH	1
2 SISTEM PENGHANTARAN SENYAWA AKTIF: KOMPLEKSITAS SISTEM TUBUH MANUSIA	3
3 INTERVENSI TEKNOLOGI PADA SEDIAAN OBAT DAN SISTEM PENGHANTARANNYA	5
3.1. Intervensi teknologi pada pengembangan bentuk sediaan	8
3.2. Intervensi teknologi untuk sistem penghantaran obat	15
3.2.1 Modifikasi pelepasan obat	15
3.2.2 Sistem penghantaran bertarget	25
4 TANTANGAN, PELUANG, DAN REALISASI DI INDONESIA ..	27
5 STRATEGI PENGEMBANGAN KE DEPAN DAN KONTRIBUSI PENULIS	31
6 UCAPAN TERIMA KASIH	32
7 DAFTAR PUSTAKA	33
CURRICULUM VITAE	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Peran senyawa aktif pada tubuh manusia.....	1
Gambar 2	Fase pengembangan bentuk sediaan obat.....	2
Gambar 3	Rute pemberian senyawa aktif dan berbagai <i>barrier</i> absorpsi yang melingkupi	4
Gambar 4	Kompleksitas barrier absorpsi insulin pada rute oral.....	5
Gambar 5	Berbagai bentuk sediaan farmasi konvensional.....	6
Gambar 6	Berbagai rute pemberian obat secara konvensional atau klasik, secara invasif (parenteral) dan non invasif (oral, nasal, <i>ocular</i> , <i>dermal</i> , <i>rektal</i> , dan <i>vaginal</i>)	7
Gambar 7	Profil <i>in vivo</i> glikazid dalam keadaan murni, campuran fisik dengan PEG 6000, dan sistem 3isperse padat dengan PEG-6000 pada kelinci	10
Gambar 8	Proses nanonisasi kurkumin menggunakan homogenisasi bertekanan tinggi (HPH) menghasilkan nanokurkumin berukuran 400 nm dan meningkatkan kadar di dalam darah secara dramatis	12
Gambar 9	Pengaruh jenis surfaktan terhadap proses agregasi suspensi nanokurkumin	13
Gambar 10	Aktivitas anti inflamasi sediaan kurkumin pada hewan model inflamasi akut	14
Gambar 11	Intervensi teknologi nano pada kurkumin	15
Gambar 12	Berbagai sistem untuk memodifikasi pelepasan obat: (A) sistem matrik, (B) sistem salut, (C) kombinasi matrik-salut	12

Gambar 13	Tablet matrik pelet mengandung lumbrokinase dan profil pelepasannya pada sistem <i>in vitro</i>	16
Gambar 14	Enkapsulasi bupivakain HCl dalam <i>nanocarrier</i> berhasil menekan absorpsi sistemik, mengendalikan pelepasan, serta memperpanjang durasi kerja.....	19
Gambar 15	Ilustrasi teknologi terkini untuk modifikasi pelepasan obat dari sediaan tablet: OROS (A), Timorex (B), dan OCAS (C)	22
Gambar 16	Produk obat yang beredar di pasar global sampai 2017 berikut rute pemberian dan proporsinya.....	23
Gambar 17	Rasio produk komersial dengan studi klinik 10 teknologi farmasi modern di Amerika	24
Gambar 18	Diagram yang menunjukkan strategi untuk penghantaran obat bertarget ke otak.....	26
Gambar 19	Intervensi teknologi pada pengembangan bentuk sediaan dan sistem penghantaran senyawa aktif berbasis bahan alam yang inovatif untuk menghasilkan luaran terapi yang lebih efektif dan aman	30

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Rasio hasil penelitian yang dipublikasi, uji klinik, dan komersialisasi aplikasi teknologi modern pada rute pemberian obat	24
Tabel 2	Daftar produk komersial dengan sistem penghantaran bertarget yang telah mendapat izin edar dari FDA	27

SINOPSIS

Farmasi, terutama farmasetika, adalah salah satu bidang ilmu farmasi yang mempelajari interaksi antara bentuk sediaan farmasi dengan sistem biologi. Bentuk sediaan farmasi (suatu produk yang mengandung senyawa aktif/obat dengan indikasi/fungsi tertentu) berkembang sangat dinamis sejalan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, pola, gaya, dan tuntutan hidup manusia. Tiga aspek yang harus melekat pada suatu produk farmasi: bermutu (*qualified*), berefek (*efficacious*), dan aman (*safe*) mengarahkan pengembangannya dilakukan secara hati-hati, dengan dukungan fasilitas modern dan standar internasional, di bawah pengawasan tenaga ahli yang tersertifikasi. Efektivitas suatu bentuk sediaan farmasi akan maksimal jika senyawa aktifnya berhasil mencapai target aksi pada jumlah dan waktu yang tepat. Keberhasilan efikasi suatu senyawa aktif dalam suatu bentuk sediaan bergantung pada ketepatan sistem penghantarannya. Oleh karena setiap senyawa aktif bersifat unik dan sangat individual, menjadikan pengembangan bentuk sediaan dan sistem penghantarannya sangat kompleks dan tidak bersifat universal. Pengembangan bentuk sediaan farmasi dan sistem penghantarannya dari waktu ke waktu mengikuti perkembangan dunia farmasi dan kedokteran. Pada awalnya, keduanya dikembangkan dengan tujuan utama untuk mencapai efektivitas senyawa aktif sesuai indikasinya, di mana senyawa aktif dilepaskan segera setelah mencapai tubuh dengan cara lazim. Cara seperti ini disebut sistem konvensional atau klasik. Sisi lemah sistem ini adalah munculnya keluhan ketidaknyamanan selama penggunaan dan

timbulnya efek samping yang merugikan. Hal ini mendorong dikembangkannya cara modern melalui berbagai campur tangan (intervensi) teknologi, baik dalam penggunaan bahan baku, proses manufaktur, maupun rute pemberiannya. Sampai saat ini, intervensi teknologi telah diterapkan untuk pengembangan bentuk sediaan farmasi dengan memodifikasi sifat fisika dan kimia senyawa aktif dan non aktif (ekspien). Teknologi mikronisasi dan nanonisasi, *taste masking*, kokristalisasi, kompleks inklusi, amorfisasi, dan memodifikasi pelepasan obat adalah beberapa contoh yang telah menunjukkan keberhasilan mengatasi sisi lemah sistem konvensional. Selain pada pengembangan bentuk sediaan, intervensi juga dilakukan pada sistem penghantarannya. Tujuan intervensi pada sistem penghantaran obat lebih diarahkan untuk menekan ketidaknyamanan selama pemakaian (*non invasive delivery*) dan atau mengubah jalur distribusi obat di dalam tubuh (*drug targeting*). Intervensi teknologi mendorong lahirnya produk inovatif yang diberikan melalui rute inovatif untuk menghasilkan terapi yang *friendly* dengan luaran *better quality of life*. Terkait dengan intervensi teknologi ini, penulis memaparkan sebagian hasil penelitian yang telah dipublikasikan dalam berbagai bentuk karya ilmiah dan paten. Hasil karya tersebut merupakan wujud nyata bahwa pengembangan bentuk sediaan dan sistem penghantaran obat baru (modern) dapat dilakukan di Indonesia yang sarat akan keterbatasan. Melalui berbagai upaya kerja sama yang telah dirintis dengan berbagai institusi baik dalam dan luar negeri serta dengan industri farmasi dalam negeri telah memberikan peluang dan kesempatan yang tidak ternilai. Besar harapan, pemerintah bersama-sama dengan semua pihak terkait akan mulai dan terus memberikan perhatian

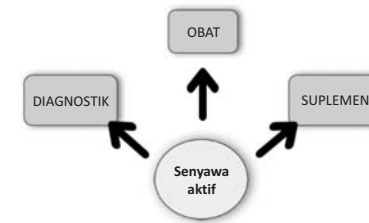
serta dukungan positif untuk pengembangan selanjutnya di masa mendatang sehingga semangat hilirisasi hasil penelitian yang dilakukan di perguruan tinggi menjadi produk komersial dapat direalisasikan serta dirasakan manfaatnya oleh seluruh lini masyarakat Indonesia, sesuai konsep ABGC (*Academic Government Business Community*).

“Traditions are important, but the scientific community knows that traditional methods might not be the best methods when it comes to helping patients.”

INTERVENSI TEKNOLOGI DALAM MENDUKUNG PENGEMBANGAN BENTUK SEDIAAN FARMASI DAN SISTEM PENGHANTARANNYA MENJADI LEBIH EFEKTIF DAN LEBIH AMAN

1. SENYAWA AKTIF: POTENSI DAN MASALAH

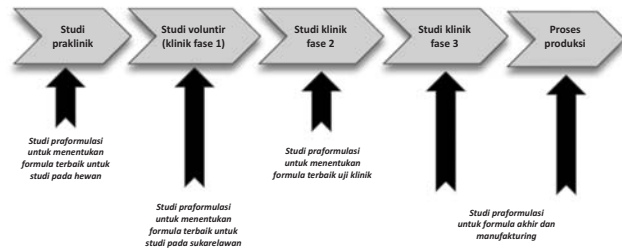
Senyawa aktif dalam pengertian farmasi adalah suatu molekul kimia yang menunjukkan aktivitas biologi tertentu, dapat berasal dari bahan alam maupun melalui sintesa atau kombinasinya (semi sintesa). Senyawa aktif mempunyai berbagai peran pada tubuh: sebagai penyembuh penyakit, memperbaiki kerusakan atau kelainan, atau memodifikasi fungsi fisiologis tubuh (dikategorikan sebagai obat), sebagai pencegah terjadinya penyakit atau mempertahankan kesehatan serta kebugaran tubuh (dikategorikan sebagai suplemen), atau membantu diagnose suatu penyakit.



Gambar 1. Peran senyawa aktif pada tubuh manusia

Struktur molekul suatu senyawa akan menentukan karakteristik fisika dan kimianya serta nasibnya di luar dan di dalam tubuh.

Kompleksitas dan keragaman sifat dari senyawa tersebut (yang sering kali disebut sebagai “masalah” zat aktif) menimbulkan pengembangannya sebagai sediaan dan penghantarannya ke dalam tubuh menjadi kompleks dan rumit. Fase pengembangan suatu sediaan farmasi dan sistem penghantarannya ke dalam tubuh merupakan “seni” yang memerlukan keterlibatan berbagai bidang ilmu (*multidisiplinary activity*): sains dan teknologi. Seorang formulator harus mempertimbangkan berbagai aspek dalam proses pengembangan bentuk sediaan obat dan sistem penghantarannya agar efektivitas obat dapat diwujudkan. Aspek lain yang tidak kalah penting adalah: keamanan dan keterjangkauan (daya beli) konsumen.



Gambar 2. Fase pengembangan bentuk sediaan obat

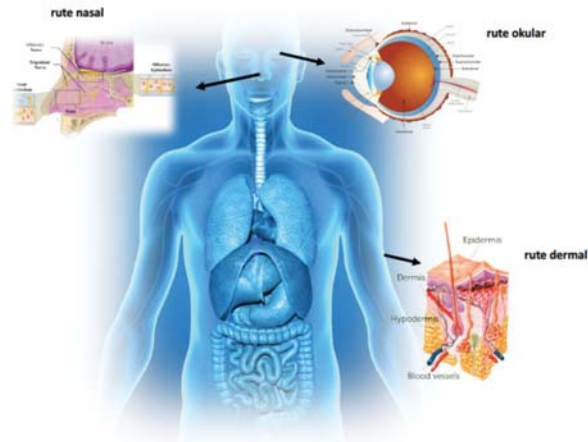
Tidak sedikit senyawa aktif yang problematik: sukar larut, sukar terabsorpsi, mudah terurai oleh faktor lingkungan (lembap, cahaya, oksigen, panas), dan faktor fisiologi tubuh (enzim dan cairan tubuh), yang semuanya menjadikan alasan suatu zat aktif tidak efektif melaksanakan fungsinya (gambar 1).

2. SISTEM PENGHANTARAN SENYAWA AKTIF: KOMPLEKSITAS SISTEM TUBUH MANUSIA

Sistem penghantaran obat atau senyawa aktif adalah suatu cara membawa sediaan mengandung obat atau senyawa aktif tertentu pada atau ke dalam tubuh sedemikian rupa sehingga efektivitas yang diharapkan dari senyawa aktif tersebut dapat ditunjukkan sesuai dengan tujuan pengembangannya. Pengembangan sistem penghantaran obat dipengaruhi oleh berbagai faktor, yaitu karakteristik senyawa aktif, bentuk sediaan, karakteristik pengguna (usia, jenis kelamin, etnik, kondisi fisiologis, kondisi patologis), target atau sasaran aksi senyawa aktif (superfisial atau sistemik), serta onset dan durasi aksi obat. Sebagaimana pada fase pengembangan bentuk sediaan, pengembangan sistem penghantaran senyawa aktif juga merupakan “seni” proses yang kompleks dan rumit.

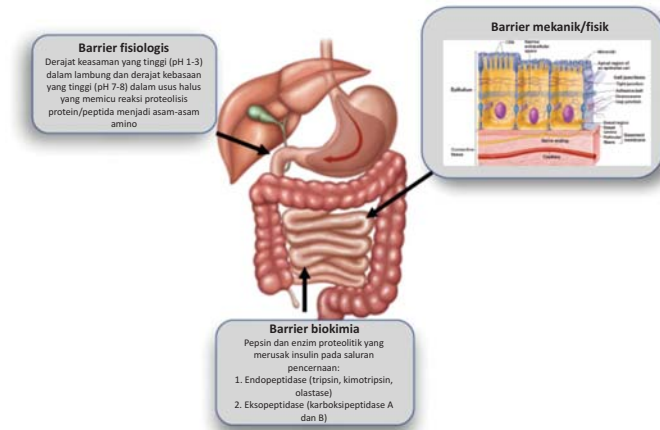
Salah satu penyebab gagalnya suatu senyawa aktif menunjukkan efeknya pada tubuh adalah karena kegagalan mencapai target aksinya, karena kompleksitas struktur tubuh. Tubuh manusia mempunyai sistem seleksi cerdas terhadap berbagai senyawa asing (*nonsel*) yang masuk. Selektivitas yang ketat melalui serangkaian **perangkat tertentu** tersebut bertujuan agar tubuh dapat mempertahankan keadaan homeostatis, namun di sisi lain menjadi hambatan bagi suatu molekul aktif yang diinginkan memberikan aksi positif. Perangkat ini dalam istilah farmasi disebut sebagai *barrier (absorption and permeability barriers)*, baik untuk memasuki organ, jaringan, sel, maupun inti sel. Barrier absorpsi dikategorikan menjadi 3 bagian utama: fisik/mekanik, fisiologis, dan

biokimia. Setiap bagian tubuh mempunyai *barrier* yang berbeda dan unik dan menjadikan pertimbangan dalam menentukan rute pemberian suatu molekul aktif (gambar 3).



Gambar 3. Rute pemberian senyawa aktif dan berbagai *barrier* absorpsi yang melingkupi

Sebagai contoh ditunjukkan pada gambar 4 di bawah, berbagai pertimbangan barrier saluran cerna untuk penghantaran insulin, protein terapeutik untuk diabetes, melalui rute oral yang sampai saat ini belum berhasil diatasi.



Gambar 4. Kompleksitas *barrier* absorpsi insulin pada rute oral

3. INTERVENSI TEKNOLOGI PADA SEDIAAN OBAT DAN SISTEM PENGHANTARANNYA

Bentuk sediaan obat adalah suatu produk komersial dengan bentuk tertentu mengandung campuran obat atau senyawa aktif pada dosis tertentu dengan eksipien atau senyawa tidak aktif melalui suatu proses manufaktur tertentu, yang digunakan dengan cara tertentu. Pengembangan bentuk sediaan dan sistem penghantarannya pada atau ke dalam tubuh merupakan dua proses yang saling menunjang dan tidak terpisahkan. Berdasarkan pemanfaatan teknologi pada kedua proses pengembangan tersebut, baik bentuk sediaan obat maupun sistem penghantarannya, dibagi menjadi 2:

a. Konvensional/klasik

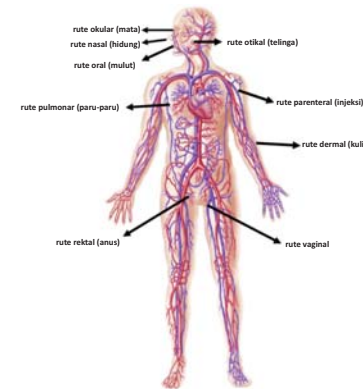
Secara umum, cara konvensional ini merupakan cara lama (*old fashion*) yang tidak memanfaatkan teknologi canggih atau komputerisasi.

Bentuk sediaan konvensional adalah suatu bentuk sediaan molekul aktif yang dibuat secara standar baik formula (jenis dan komposisi bahan penolong/eksipien), proses/teknologi manufaktur, dan mode pelepasan molekul aktif dari bentuk sediaan. Kelemahan bentuk sediaan konvensional adalah tidak tercapainya efikasi obat secara optimal, timbulnya efek samping yang merugikan, dan ketidakpraktisan penggunaan, yang pada akhirnya menimbulkan ketidaknyamanan (*inconvenience*) bagi pemakainya.



Gambar 5. Berbagai bentuk sediaan farmasi konvensional

Sistem penghantaran obat konvensional/klasik adalah suatu cara memberikan sediaan obat dengan rute yang umum atau pada tempat yang wajar diterima sebagai tempat lepasnya obat dari bentuk sediaan, sesuai dengan karakteristik senyawa aktif dan tanpa melakukan intervensi untuk mengatasi *barrier* tubuh yang dapat menghambat aksi kerja senyawa tersebut. Pada sistem ini, cara pemberian sediaan dibagi menjadi 2: invasif (merusak jaringan tubuh) dan non invasif (tidak merusak jaringan tubuh). Gambar 6 di bawah merupakan rute-rute umum yang banyak digunakan selama ini, selain secara singkat ditunjukkan juga



Gambar 6. Berbagai rute pemberian obat secara konvensional atau klasik, secara invasif (parenteral) dan non invasif (*oral, nasal, ocular, dermal, rektal, dan vaginal*)

pada gambar 3 di atas.

Pada prinsipnya, semua bagian tubuh dapat dijadikan sebagai tempat masuk (*entry point*) dan melepasnya suatu obat dari bentuk sediaan. Namun, banyak kekurangan yang dimiliki pada cara pemberian obat secara konvensional, di antaranya ketidakmampuan sistem untuk memfasilitasi absorpsi obat ke dalam tubuh dengan jumlah yang memadai, memfasilitasi aksesabilitas obat mencapai sasaran aksi, mencegah distribusi non spesifik dari suatu obat ke seluruh tubuh sehingga timbul efek samping yang menyertai serta terbuangnya senyawa obat secara sia-sia, mencegah terjadinya metabolisme obat secara dini (*premature metabolism*), mencegah ekskresi obat secara dini (*preclearance*), serta ketidakmampuan menyesuaikan masuknya obat ke dalam tubuh pada waktu yang diinginkan. Sebagai akibat dari semua keterbatasan sistem penghantaran obat secara konvensional tersebut adalah tidak tercapainya efektivitas seperti yang diharapkan.

b. Modern (*advanced, novel*)

Bentuk sediaan dan sistem penghantaran obat modern ditandai dengan adanya intervensi teknologi canggih dalam proses pengembangannya, meliputi jenis excipien dan proses manufacturing yang diaplikasikan. Munculnya konsep bentuk sediaan dan sistem penghantaran obat modern atau baru adalah untuk mengatasi keterbatasan yang dimiliki oleh bentuk konvensional, lahirnya obat-obatan baru yang mempunyai kompleksitas makin tinggi (sukar larut, tidak terabsorpsi, sensitif dan mudah rusak oleh berbagai kondisi), tuntutan regulasi obat yang makin ketat, serta tuntutan pengguna yang mengarah kepada konsep “*therapeutic friendly*” dan “*better quality of life*”. Peranan excipien farmasetik sangat besar untuk menunjang pengembangan bentuk sediaan dan sistem penghantaran obat baru. Oleh karena itu, pemahaman terhadap ilmu material (*material science*) menjadi sangat penting.

3.1 Intervensi teknologi pada pengembangan bentuk sediaan

Berbagai teknologi yang diaplikasikan pada fase pengembangan bentuk sediaan baru ditujukan untuk memperbaiki kelarutan senyawa aktif melalui modifikasi sifat fisika: ukuran (mikronisasi dan nanonisasi), serta kristalinitas (amorfisasi, kokristalisasi, dispersi padat). Modifikasi ukuran partikel untuk perbaikan kelarutan suatu senyawa lebih banyak dilakukan di industri bahan baku obat. Hubungan antara ukuran partikel dengan kelarutan suatu zat dijelaskan oleh Noyes-Whitney dan dinyatakan dengan persamaan:

$$\frac{dc}{dt} = A \cdot D \cdot \left(\frac{c_s - c_x}{h} \right)$$

A : luas permukaan partikel

D : koefisien difusi

C_s : konsentrasi jenuh zat

C_x : konsentrasi zat pada waktu x

h : tebal lapisan difusi

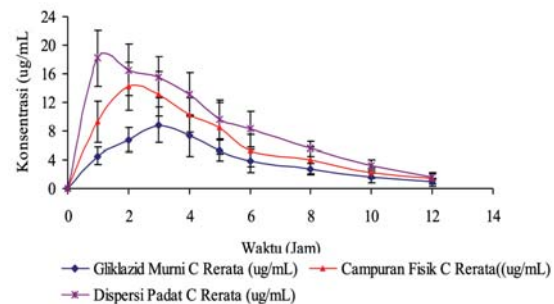
Teknik mikronisasi dan nanonisasi dapat dilakukan melalui 2 pendekatan: *bottom up* (sedimentasi, kristalisasi, evaporasi/sublimasi) dan *top down* (homogenisasi, *milling*). Dari kedua pendekatan tersebut, pendekatan *top down* lebih banyak dipilih karena berbagai alasan: kemudahan dan fleksibilitas, biaya, kemungkinan industrialisasi, keberulangan dan konsistensi hasil, serta dukungan teknologi dan piranti/mesin. Perbaikan sifat kelarutan melalui teknologi *milling* memberikan keleluasaan yang luar biasa dalam pengembangan produk suatu senyawa obat baik dalam bentuk sediaan cair, semi padat, maupun padat.

Terkait dengan intervensi teknologi untuk meningkatkan efektivitas senyawa aktif, akan dipaparkan beberapa hasil penelitian yang telah saya lakukan dan publikasikan dalam berbagai bentuk karya ilmiah (jurnal nasional dan internasional, presentasi pada kegiatan ilmiah nasional dan internasional, serta paten).

Teknik yang pertama saya gunakan untuk perbaikan kelarutan senyawa obat glikasid, generasi kedua obat anti diabetes, adalah dispersi padat menggunakan polimer hidrofilik. [1]

Penelitian ini dilakukan karena pemberian oral gliklazid memberikan masalah ketersediaan hayati dalam darah sebagai akibat rendahnya kelarutan dalam cairan lambung dan kecepatan disolusinya. Kadar

maksimum gliklazid dalam serum sangat kecil, yaitu 0,66 mg/L dengan waktu maksimum 12 jam. Pengembangan sistem dispersi padat gliklazid-PEG 6000 yang dicobakan pada kelinci galur albino New Zealand berhasil memperbaiki profil *in vivo* gliklazid secara bermakna dibandingkan bentuk murninya, sebagaimana ditunjukkan pada gambar 7 di bawah.



Gambar 7. Profil *in vivo* gliklazid dalam keadaan murni, campuran fisik dengan PEG 6000, dan sistem dispersi padat dengan PEG-6000 pada kelinci

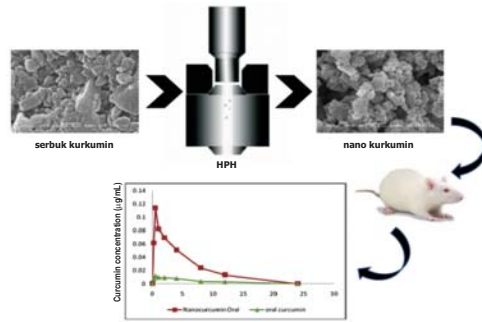
Selanjutnya, dilakukan teknik kompleks inklusi pada ketoprofen, analgesik non steroid yang biasa digunakan untuk terapi *rheumatoid arthritis*, namun mempunyai rasa kurang menyenangkan sehingga menjadi masalah jika digunakan untuk rute oral. Inklusi ketoprofen ke dalam siklodekstrin dimaksudkan untuk meningkatkan rasa ketoprofen (*taste masking*) sehingga memungkinkan diformulasi sebagai tablet yang hancur di rongga mulut (*fast disintegrating tablet, FDT*) agar efektivitasnya cepat tercapai. Kompleks yang terbentuk dengan perbandingan ketoprofen:siklodekstrin (2:3) efektif menutupi rasa pahit dan *after taste ketoprofen*. Penggunaan kombinasi pengisi manosa:laktosa (1:1)

menghasilkan tablet dengan waktu hancur kurang dari 1 menit, salah satu persyaratan untuk FDT (*fast disintegrating tablet*).

Pengembangan bentuk sediaan modern (*novel pharmaceutical dosage form*) tidak hanya terbatas pada senyawa obat sintesis, namun juga pada senyawa yang diisolasi dari tanaman. Berbagai senyawa alam tidak kalah dengan berbagai masalah sehingga perlu strategi pengembangan bentuk sediaan yang tepat. Kurkumin (*Curcuma sp*), silimarin (*Milk thistle*), resveratrol (*Gnetum gnemon*), α -mangostin (*Garcinia mangostana*) adalah biomolekul yang menarik bagi saya untuk diteliti sebagai model senyawa alam. Keempatnya selain mempunyai kelarutan kurang baik, juga sangat sensitif terhadap berbagai faktor eksternal maupun internal. Kurkumin, salah satu senyawa aktif yang banyak terkandung pada spesies kurkuma (kunyit dan temulawak) adalah senyawa poten golongan polifenol yang mempunyai daya kerja sebagai antioksidan. Sebagai antioksidan alam, kurkumin terbukti berkhasiat untuk mengobati berbagai penyakit, dari penyakit yang ringan (inflamasi) sampai yang serius (kanker). Keterbatasan kurkumin sebagai agen terapi disebabkan karena ketersediaan hayatinya yang rendah, sebagai akibat dari kombinasi masalah: kelarutan, stabilitas, serta metabolisme hepatic menghasilkan bentuk yang kurang aktif. Berbagai solusi strategis telah saya lakukan: nanonisasi secara mekanik dan enkapsulasi dalam sistem pembawa nano (*nanocarrier system*).

Pengembangan kurkumin nanopartikel merupakan topik riset pasca doktoral saya di Freie Universität Berlin, Jerman, tahun 2009. Proses nanonisasi dilakukan menggunakan teknik homogenisasi bertekanan

tinggi (HPH), yang distabilkan dengan berbagai jenis *surfactant* (*surface active agent*). [2]

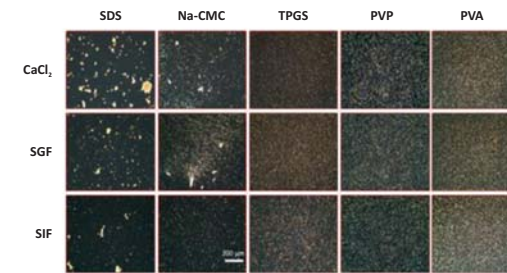


Gambar 8. Proses nanonisasi kurkumin menggunakan homogenisasi bertekanan tinggi (HPH) menghasilkan nanokurkumin berukuran 400 nm dan meningkatkan kadar di dalam darah secara dramatis

Melalui pendekatan ini, absorpsi kurkumin setelah pemberian oral pada tikus galur Wistar dapat ditingkatkan secara dramatis (gambar 8). Hasil penelitian ini merupakan bukti nyata pengaruh ukuran partikel terhadap kelarutan kurkumin, di mana kelarutan merupakan tahap awal terjadinya proses absorpsi menembus dinding saluran cerna.

Oleh karena itu, mempertahankan ukuran partikel menjadi sangat penting agar proses nanonisasi pada suatu senyawa aktif menunjukkan keunggulannya dalam meningkatkan ketersediaan hayati (kadar dalam darah) senyawa tersebut. Pemilihan surfaktan merupakan faktor penting dalam proses nanonisasi agar dihasilkan partikel nano sesuai ukuran yang diharapkan dan stabil tanpa terbentuknya agregasi selama penyimpanan dan penggunaan. Suatu surfaktan tidak bersifat universal untuk semua

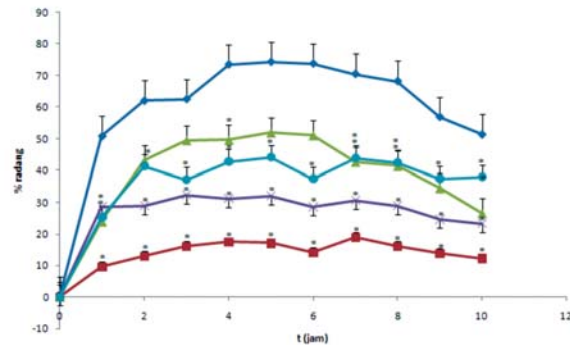
senyawa, sehingga kesesuaian antara senyawa aktif – surfaktan merupakan penelitian tersendiri yang tidak mudah. Studi pengaruh berbagai jenis surfaktan baik ionik maupun anionik terhadap stabilitas fisik nanosuspensi kurkumin menyimpulkan bahwa agregasi partikel kurkumin dapat dicegah jika digunakan surfaktan anionik. [3]



Gambar 9. Pengaruh jenis surfaktan terhadap proses agregasi suspensi nanokurkumin

SDS (*sodium dodecylsulphate*) dan Na-CMC (*Natrium Carboxy Methyl Cellulose*) sebagai surfaktan ionik merupakan surfaktan yang tidak sesuai untuk kurkumin karena menyebabkan terjadinya agregasi partikel, sedangkan TPGS (*Tocopherol Polyethylene Glycol Succinate*), PVP (*Polyvinilpirrolidone*), dan PVA (*Polyvinil Alcohol*) sebagai surfaktan non ionik dapat mencegah agregasi partikel jika nanosuspensi kurkumin ditantang dengan larutan CaCl₂, simulasi cairan lambung (SGF), dan simulasi cairan usus (SIF). Keadaan stabil dari nanosuspensi setelah memasuki cairan biologi menjadi pertimbangan penting dalam mendukung diperolehnya manfaat proses nanonisasi suatu senyawa untuk memberikan efektivitas yang lebih baik dibandingkan dengan

partikel awalnya. Keselarasan antara peningkatan ketersediaan hayati nanokurkumin dengan aktivitas biologinya telah saya laporkan dalam kajian efek nanokurkumin sebagai antiinflamasi pada model hewan inflamasi akut [40] dan inflamasi kronis pada usus besar (*colitis ulcerative*). [5]



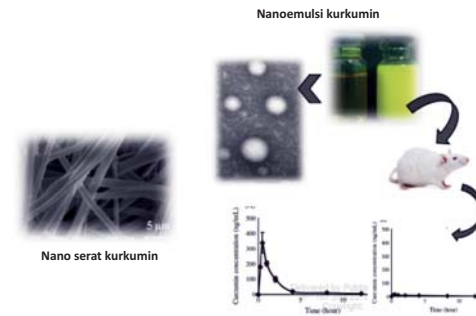
Gambar 10. Aktivitas anti inflamasi sediaan kurkumin pada hewan model inflamasi akut

Selanjutnya, berbagai terobosan lain telah saya kembangkan pada kurkumin melalui teknik enkapsulasi dalam sistem pembawa nano (gambar 9): kompleks inklusi dengan siklodekstrin [16]; nanoserat kurkumin dengan teknik pemintalan listrik [34]; serta nanoemulsi kurkumin untuk berbagai aplikasi. [20, 25, 43] Intervensi teknologi nano pada kurkumin dengan ukuran berkisar 30-50 nm telah berhasil memperbaiki profil *in vivo* pada model hewan, melalui peningkatan kecepatan pelarutan, kelarutan jenuh, serta stabilitasnya.

3.2. Intervensi teknologi untuk sistem penghantaran obat

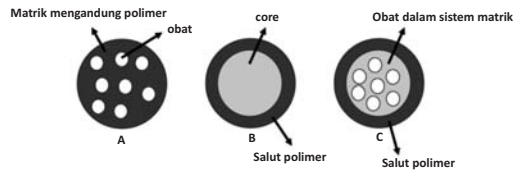
3.2.1 Modifikasi pelepasan obat

Intervensi teknologi lain yang juga saya aplikasikan pada pengembangan sediaan farmasi adalah memodifikasi pelepasan obat.



Gambar 11. Intervensi teknologi nano pada kurkumin

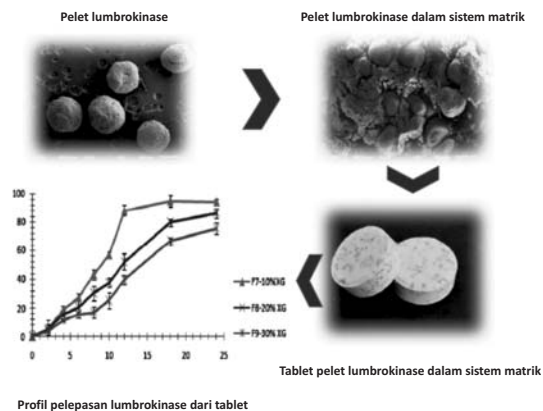
Pelepasan senyawa obat dapat dikontrol pada lokasi dan waktu serta durasi yang diinginkan. Selain teknologi manufaktur, eksipien (bahan non aktif dalam formula), terutama polimer, sangat berperan penting untuk mencapai mode pelepasan obat yang diinginkan. Terdapat 2 sistem yang digunakan untuk mengontrol pelepasan obat dari bentuk sediaan: sistem matrik (*monolithic system*) dan sistem salut (*reservoir system*). Terkadang untuk mendapatkan karakteristik pelepasan tertentu, kombinasi kedua sistem diterapkan pada sediaan yang sama.



Gambar 12. Berbagai sistem untuk memodifikasi pelepasan obat: (A) sistem matrik, (B) sistem salut, (C) kombinasi matrik-salut

Pelepasan obat dari ketiga sistem di atas terjadi melalui beberapa mekanisme: difusi, disolusi, erosi, atau kombinasinya, dan dipengaruhi oleh polimer pengendali (*release controlling polymer*).

Contoh pengendalian pelepasan obat yang telah saya teliti pada lumbrokinase, makromolekul dari cacing *Lumbrikus rubellus*, adalah tablet matrik pelet. [11]



Gambar 13. Tablet matrik pelet mengandung lumbrokinase dan profil pelepasannya pada sistem *in vitro*

Lumbrokinase adalah protein alam yang diisolasi dari cacing dan mempunyai aktivitas fibrinolitik yang poten. Pengembangan sediaan berupa sistem multipartikulat dimaksudkan untuk pelepasan di usus dalam jangka waktu ~ 24 jam, sehingga dapat mempertahankan kadarnya dalam darah dan aktivitas trombolitiknya pada durasi waktu tersebut.

Tantangan utama formulasi tablet matrik pelet adalah bagaimana mempertahankan integritas pelet selama proses kompresi serta menjaga aktivitas protein selama proses manufaktur, penyimpanan, dan penggunaan. Optimasi formula dilakukan dengan pemilihan jenis eksipien yang tepat, optimasi parameter proses peletisasi, serta pengaturan gaya kompresi selama proses tabletasi. Sebagaimana ditunjukkan pada gambar 11, pelet yang dibuat dengan metode ekstrusi-sferonisasi dengan pengisi Avicel pH 101 menghasilkan partikel seragam berbentuk sferis dan berdiameter ~ 1 μ M. Integritas pelet dapat dipertahankan saat dikompresi menjadi tablet dengan menggunakan matrik xantan gum dan 30% pelet. Tablet matrik mengandung 30% pelet lumbrokinase memberikan profil pelepasan yang terkendali baik lokasi maupun waktunya. Formulasi yang dikembangkan dapat menahan pelepasan protein pada medium asam pH 1,2 pada 2 jam pertama, namun secara perlahan-lahan berdifusi ke medium basa pH 6,8 selama 24 jam. Dengan mode pelepasan tersebut disimpulkan bahwa area pelepasan protein dari bentuk sediaannya terjadi di usus halus, di mana protein lebih stabil dari reaksi degradasi oleh pH rendah dan enzim proteolitik dalam lambung. Model penelitian ini dapat digunakan untuk formulasi senyawa-senyawa aktif lain yang diharapkan diabsorpsi di saluran cerna bagian bawah karena berbagai pertimbangan: sensitif terhadap kondisi

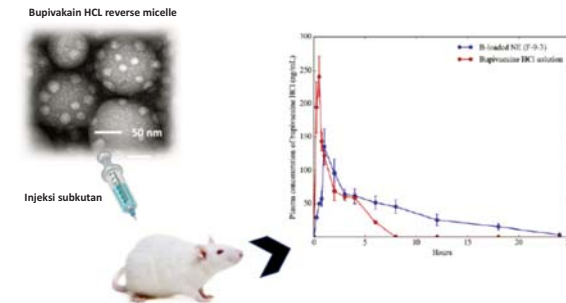
lambung, terbatasnya area absorpsi, atau menyebabkan terjadinya iritasi lambung.

Pengendalian pelepasan obat akan menjadi sulit pada senyawa yang berdosisi tinggi, baik yang mudah maupun sulit larut. Hal ini karena diperlukan eksipien dalam jumlah banyak menjadikan sediaan akan berukuran sangat besar sehingga sulit ditelan. Selain itu, obat-obat yang dikombinasi (*fixed dose combination drugs*), obat dengan ketersediaan hayati rendah, rendah atau tidak diabsorpsi di kolon, serta obat untuk anak-anak (*pediatric*) atau orang tua (*geriatric*) yang diberikan melalui rute oral juga memberikan tantangan sulit dikembangkan menjadi sediaan dengan lepas terkendali (lepas lambat), di mana sediaan lepas lambat tidak diperbolehkan digerus atau dimodifikasi pemberiannya.

Intervensi teknologi nano sebagaimana diuraikan di atas, selain dapat meningkatkan kelarutan dan stabilitas senyawa obat, juga berpotensi mengendalikan pelepasannya. Berbagai sistem pembawa berbasis teknologi nano sudah dikembangkan untuk tujuan memodifikasi pelepasan berbagai senyawa obat: liposom, misel, nanoemulsi, *solid lipid nanoparticle*, dendrimer, *carbon nanotube*, dan sebagainya. Pemilihan jenis sistem pembawa ini sangat dipengaruhi oleh pemahaman teoritis proses pembentukan, dukungan bahan baku serta pirantinya. Liposom, misel, nanoemulsi, dan nanopartikel lipid padat merupakan sistem pembawa yang banyak dipilih untuk skala komersial berbagai senyawa obat.

Salah satu hasil penelitian yang saya lakukan terkait dengan topik ini adalah misel terbalik (*reverse micelle*) bupivakain HCl. [12] Bupivakain adalah anestesia yang berdurasi kerja relatif pendek dan dapat

menyebabkan kardiotositas jika terabsorpsi secara sistemik pada jumlah yang cukup. Senyawa ini digunakan sebagai anestesi lokal pada operasi tubuh bagian bawah atau seputar pinggang, misalnya pada operasi sesar dan bedah urologi. Untuk mencapai tujuan itu, sediaan injeksi bupivakain HCl diberikan secara intra dural yang berisiko tinggi jika tidak dilakukan oleh tenaga ahli yang profesional, karena dapat berakibat pada kematian. Dengan enkapsulasi bupivakain HCl ke dalam misel terbalik, pelepasan bupivakain dapat dikendalikan secara perlahan-lahan sehingga durasi efeknya dapat diperpanjang sampai 24 jam, walaupun masih belum selama dengan produk inovatornya yang dapat mencapai 72 jam. Namun, kelebihan sistem yang dikembangkan ini selain memperpanjang durasi kerja, juga memungkinkan alternatif pemberiannya secara subkutan.



Gambar 14. Enkapsulasi bupivakain HCl dalam *nanocarrier* berhasil menekan absorpsi sistemik, mengendalikan pelepasan, serta memperpanjang durasi kerja.

Selain intervensi teknologi nano untuk memodifikasi pelepasan obat, berbagai terobosan teknologi lain juga dilakukan industri farmasi

inovator dunia untuk mengontrol pelepasan obat dan produknya telah menjangkau pasar global, di antaranya:

a. OROS® (*Osmotic controlled release oral delivery system*)

OROS® adalah sistem penghantaran oral unik yang melepaskan obat pada kecepatan order nol. OROS® merupakan suatu sistem yang kompleks, terdiri dari tablet inti mengandung senyawa obat larut air dan agen osmotik (NaCl, mannitol, senyawa gula, PEG, Carbopol, Polyox, dan sebagainya). Tablet inti tersebut disalut dengan polimer semipermeabel (permeabel terhadap air dan bukan terhadap larutan obat). Pada salah satu sisi tablet tersebut, dibuat suatu lubang menggunakan tembakan laser berdiameter 100-250 µm sebagai jalan keluarnya larutan obat dari tablet inti. Perbedaan tekanan osmotik tubuh (7,5 atm) dengan tablet OROS (130-140 atm) menyebabkan masuknya cairan fisiologis ke dalam tablet melalui membran semipermeabel dan mendorong larutan obat keluar. Oleh karena tekanan osmotik cairan lambung bersifat konstan, maka OROS tablet dapat mengontrol pelepasan obat secara konstan pada kecepatan order 0. Sistem OROS (gambar 15 A) hanya sesuai untuk senyawa obat yang mempunyai kelarutan baik (>100 mg/mL).

b. Teknologi TIMERx™

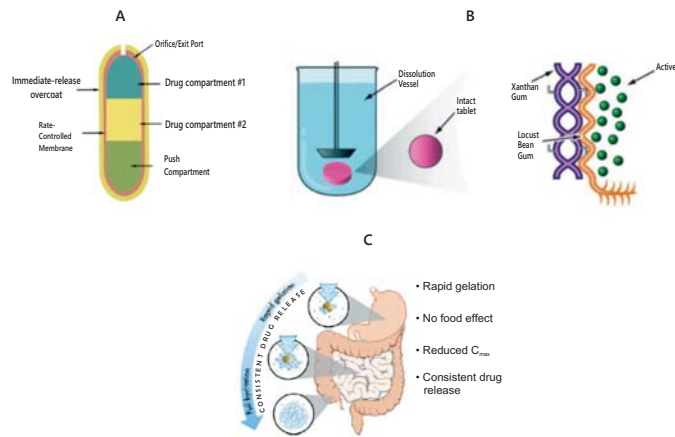
Teknologi TIMERx™ (gambar 15 B) pertama kali dikenalkan oleh Penwest Pharmaceuticals. Pada teknologi ini digunakan 2 polisakarida yang berbeda yaitu xantan gum yang menghasilkan struktur seperti heliks ganda yang akan mengembang jika ada air dan locust bean gum yang bekerja sinergis membentuk gel rapat yang

menahan penetrasi air ke dalam sediaan sehingga dapat mengontrol pelepasan senyawa obat selama 24 jam. Teknologi ini merupakan teknologi terjangkau, mudah direalisasikan dalam proses manufaktur serta dapat meningkatkan kenyamanan pasien. Teknologi tersebut dapat diterapkan pada berbagai karakteristik obat dengan dosis dan kelarutan yang berbeda. Kecepatan pelepasan obat dapat dikendalikan mengikuti order 0, 1, atau burst (pelepasan segera dan tiba-tiba). Contoh produk generik pertama yang disahkan oleh FDA (*Food and Drug Administration, USA*) dan dikomersialkan dengan teknologi ini adalah nifedipin, oleh Penwest Pharmaceuticals and Mylan Laboratories, Inc.

c. Sistem OCAS (*Oral Controlled Absorption System*)

Teknologi ini pertama kali dikenalkan oleh Yamanouchi Pharmaceutical, Jepang tahun 1993. Modifikasi pelepasan obat dengan teknologi ini memungkinkan obat diabsorpsi sepanjang saluran cerna, dari lambung sampai usus besar (yang umumnya bukan sebagai area absorpsi). Dengan sistem ini, senyawa obat yang diabsorpsi tidak dipengaruhi oleh jenis dan jumlah makanan yang dikonsumsi sehingga terapi menjadi lebih efektif dan aman. Pelepasan dan absorpsi senyawa obat dapat dikontrol secara kontinyu dan konsisten dalam jangka waktu lama sehingga konsentrasi obat dalam darah terjaga konstan. Contoh senyawa obat pertama yang diformulasi dengan teknologi ini adalah tamsulosin (α_1 -AR antagonist), di mana pada sistem konvensional, kecepatan absorpsinya sangat dipengaruhi oleh keberadaan makanan dalam

lambung. Pada kondisi lambung kosong, absorpsi tamsulosin sangat cepat sehingga C_{max} meningkat dan berisiko menurunkan tekanan darah. Oleh karena itu, sediaan konvensional mengandung senyawa obat ini harus digunakan bersama makanan agar efek toksik dapat ditekan. Pengembangan sediaan dengan teknologi baru OCAS (gambar 15C) menghasilkan tablet yang dapat dikonsumsi tanpa mempertimbangkan keberadaan makanan dalam lambung tapi mampu mengontrol C_{max} secara kontinyu dan konstan pada kadar efektif dan aman.

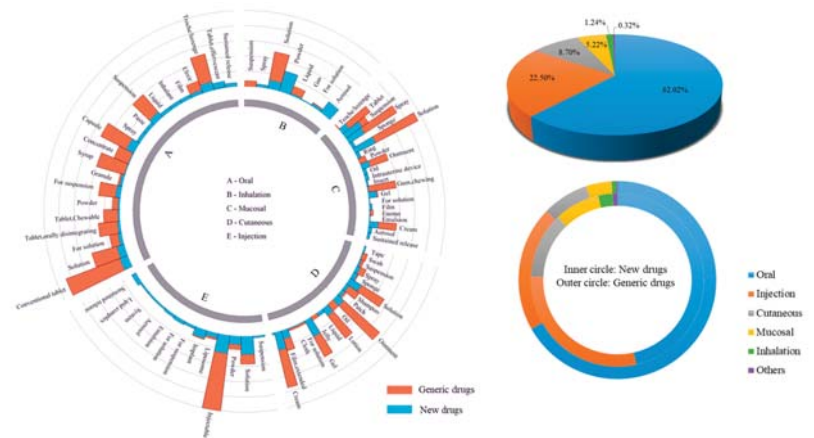


Gambar 15. Ilustrasi teknologi terkini untuk modifikasi pelepasan obat dari sediaan tablet: OROS (A), Timorex (B), dan OCAS (C).

Pengembangan produk obat beserta sistem penghantarannya yang saya uraikan pada naskah ini lebih banyak merujuk kepada data global, karena di Indonesia sendiri hampir bisa dikatakan produk yang

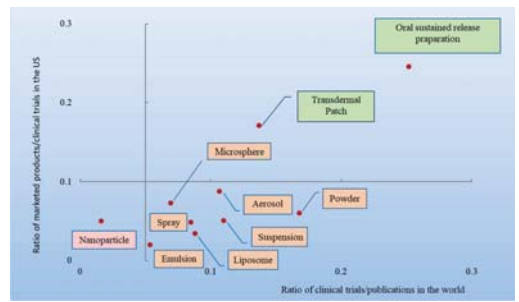
dihasilkan adalah produk salinan (*copy product*) dari produk *off patent* yang dihasilkan oleh industri inovator dunia. Sebanyak 34.673 produk obat yang telah disahkan oleh FDA sampai tahun 2017, dengan berbagai rute penghantaran dan proporsinya (gambar 16).

Sebagaimana ditunjukkan pada gambar 16 di bawah ini, rute oral mendominasi rute pemberian obat, lalu diikuti dengan rute injeksi. Sedangkan inhalasi merupakan rute terendah, disebabkan karena formulasinya yang kompleks serta perlunya piranti (*device*) bantu dalam penggunaannya. Obat-obat generik lebih fokus pada sediaan dan rute konvensional, sementara obat baru sudah menunjukkan tren ke arah formulasi modern.



Gambar 16. Produk obat yang beredar di pasar global sampai 2017 berikut rute pemberian dan proporsinya. [13]

Analisis tentang pengembangan sistem penghantaran obat jelas menunjukkan bahwa generasi pertama sistem penghantaran obat (1950-1970) diikuti dengan sejumlah produk yang mencapai sukses besar di klinik, sementara pada generasi kedua (1980-2010) hanya beberapa produk yang berhasil mencapai komersialisasi. Sistem penghantaran obat modern ini menjadi kajian menarik baik di dunia akademik maupun di industri farmasi. Selama 3 dekade terakhir terjadi peningkatan signifikan jumlah publikasi dan studi klinik pada sistem penghantaran obat modern tersebut. Namun, terjadi kesenjangan antara jumlah produk yang dikomersialkan dengan penelitian yang telah dilakukan (gambar 17, tabel 1).



Gambar 17. Rasio produk komersial dengan studi klinik 10 teknologi farmasi modern di Amerika. [13]

Tabel 1. Rasio hasil penelitian yang dipublikasi, uji klinik, dan komersialisasi aplikasi teknologi modern pada rute pemberian obat

Teknologi rute pemberian	Σ publikasi	Σ uji klinik	Uji klinik:publikasi (%)	Σ produk komersial di US
Oral lepas lambat	7150	1798	25,15	205
Transdermal patch	4161	570	13,70	54

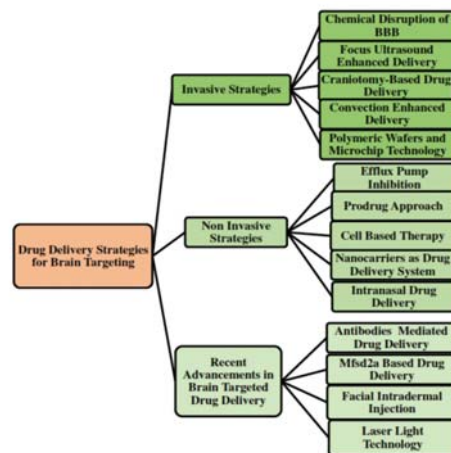
Teknologi rute pemberian	Σ publikasi	Σ uji klinik	Uji klinik:publikasi (%)	Σ produk komersial di US
Aerosol inhalasi	3204	342	10,67	16
Serbuk inhalasi	5227	878	16,80	25
Spray inhalasi	2284	194	8,49	4
Liposom injeksi	3885	342	8,80	8
Emulsi injeksi	5033	269	5,34	5
Mikrosfer injeksi	1329	92	6,92	11
Suspense injeksi	3558	58	1,63	2
Nanopartikel injeksi	5468	601	10,99	11

Berdasarkan uraian di atas, dapat ditegaskan di sini bahwa sistem penghantaran berperan penting dan menjadi lebih penting lagi di divisi riset dan pengembangan di industri farmasi. Sistem penghantaran maju/modern tidak hanya menjanjikan obat yang lebih efisien namun juga dapat memperpanjang siklus keberlangsungan obat-obat baru. Masih besarnya kesenjangan antara kegiatan penelitian tentang pengembangan sistem penghantaran modern yang intensif dengan kesuksesannya di klinik menunjukkan masih diperlukannya pemahaman mendalam tentang respon biologis (biofisika, biokimia, serta biomolekuler) terhadap sistem tersebut.

3.2.2 Sistem penghantaran bertarget

Penghantaran bertarget diartikan sebagai pengendalian distribusi obat di dalam tubuh secara selektif dan spesifik menuju ke sasaran aksi obat (organ, jaringan, sel, inti sel). Konsep penghantaran bertarget merupakan konsep mutakhir yang dikembangkan dengan tujuan untuk meningkatkan indeks terapi dan menekan efek samping obat yang merugikan. Pada awalnya, konsep pengembangan sistem penghantaran obat bertarget hanya ditujukan untuk terapi kanker. Namun, dengan

penguasaan ilmu dan teknologi yang semakin baik, penggunaannya kemudian meluas untuk berbagai penyakit kronis dan berisiko tinggi lainnya (terapi gen, vaksin, infeksi kronis di berbagai organ/jaringan, penyakit yang menyerang otak, dan lain-lain). Pengembangan sistem penghantaran obat bertarget merupakan kegiatan multidisiplin yang melibatkan berbagai bidang ilmu. Keberhasilan sistem bertarget dari suatu obat sangat ditentukan oleh pemahaman nasib obat di dalam tubuh, serta keberadaan biomarker spesifik pada setiap target. Berikut adalah contoh strategi pengembangan sistem penghantaran obat bertarget untuk terapi penyakit yang menyerang daerah otak.



Gambar 18. Diagram yang menunjukkan strategi untuk penghantaran obat bertarget ke otak. [14]

Tabel 2. Daftar produk komersial dengan sistem penghantaran bertarget ke otak yang telah mendapat izin edar dari FDA. [14]

Product name	Active ingredients	Year of approval	Indication
Radicava	Edaravone	2017	Amotrophic Lateral Sclerosis (ALS)
Ingrezza	Valbenazine	2017	Tardive dyskinesia
Austedo	Deutetrabenazine	2017	Huntington's disease
Ocrevus	Ocrelizumab	2017	Multiple Sclerosis
Xadago	Safinamide	2017	Parkinson's disease
Spinraza	Nusinersen	2016	Spinal Muscular Atrophy (SMA)
Zinbrya	Daclizumab	2016	Multiple Sclerosis
Nuplazid	Pimavanserin	2016	Hallucinations and delusions associated with psychosis
Aristada	Aripiprazole lauroxil	2015	Schizophrenia
Vraylar	Caripipazine	2015	Schizophrenia and bipolar disorder
Rexulti	Brexipiprazole	2015	Schizophrenia
Pegriofly	Peginterferon beta-1a	2014	Relapse of multiple sclerosis
Aptiom	Ethacabazine acetate	2013	Epilepsy associated seizures
Vismyl	Flutemetamol F 18 injection	2013	Radioactive diagnostic drug for Alzheimer's disease
Brintellix	Vortioxetine	2013	Major depressive disorder
Tecfidera	Dimethyl fumarate	2013	Relapse of multiple sclerosis
Dotarem	Gadoterate meglumine	2013	MRI based brain imaging

4. TANTANGAN, PELUANG, DAN REALISASI DI INDONESIA

Indonesia sangat potensial untuk ikut bermain dalam pengembangan baik obat, bentuk sediaan dan sistem penghantaran obat baru, minimal untuk memenuhi kebutuhan dalam negeri dan mendukung program pemerintah akan kemandirian bangsa. Keanekaragaman hayati di Indonesia yang melimpah-ruah sangat berpotensi sebagai sumber bahan baku, baik senyawa aktif maupun bahan pendukung. Jika kita lihat sejarah penemuan molekul obat baru, tidak sedikit molekul molekul tersebut awalnya diisolasi dari bahan alam: paclitaxel (*Taxus*), kodein (*Papaver somniferum*), vinblastin (*Catharanthus roseus*) dan masih banyak lagi. Setelah identitas dan struktur kimia senyawa tersebut diketahui, senyawa-senyawa tersebut kemudian disintesis penuh secara kimia untuk memenuhi kebutuhan yang semakin meningkat, selain lebih menjamin konsistensi dan keberulangan mutunya.

Di samping kekayaan alam, jumlah industri farmasi (obat, kosmetik, obat tradisional/jamu) di Indonesia baik milik pemerintah, perorangan,

maupun multinasional cukup banyak, berturut-turut: 214, 760, dan 1.247; jumlah penduduk yang besar dengan ragam pola penyakit yang tinggi, serta letak geografis Indonesia yang strategis juga menjadi aspek-aspek penting yang memberikan peluang kepada Indonesia untuk mewujudkan potensi tersebut. Namun sayangnya sampai saat ini ketergantungan Indonesia akan import (*finished products* maupun bahan baku) masih sangat besar. Kegiatan produksi industri farmasi terutama milik pemerintah maupun modal dalam negeri masih fokus pada obat generik, di mana fase pengembangan bentuk sediaan maupun sistem penghantarannya bisa dikatakan tidak ada atau tidak dilakukan, karena mengikuti produk inovatornya. Pengembangan produk obat inovatif memerlukan biaya yang sangat besar serta waktu yang sangat lama, sehingga sampai saat ini belum ada industri farmasi dalam negeri yang mau mengambil resiko dan berinvestasi. Selain itu, dukungan regulasi pemerintah termasuk regulasi harga obat, serta terbatasnya kompetensi tenaga ahli dan infrastruktur turut menghambat pengembangan produk obat baru inovatif di Indonesia.

Perlu diketahui bahwa bisnis di sektor farmasi merupakan bisnis yang “seksi” dan tidak pernah padam selama masih ada kehidupan. Oleh karena itu, banyak negara besar di dunia ingin memonopoli pasar global dan memainkan peranan tunggal pada suatu produk tertentu. Untuk tujuan tersebut, terkadang terdapat “unsur politik” yang tidak jarang turut menjadi andil dalam upaya persaingan bisnis.

Kesuksesan negara maju sebagai pemain utama di bidang farmasi, selain karena berbagai kecanggihannya yang mereka miliki, juga tidak lepas

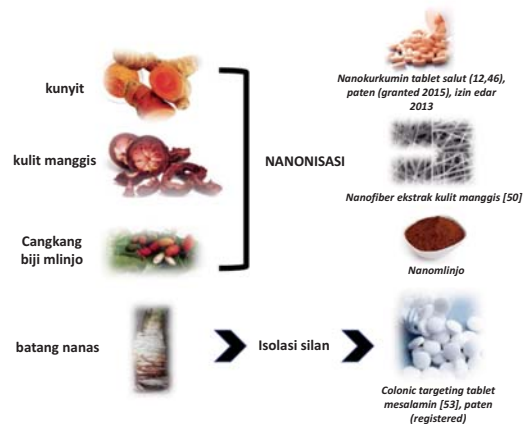
dari intensitas dan kuatnya aktivitas riset yang dilakukan secara sinergis antara perguruan tinggi dan industri. Industri farmasi adalah salah satu sektor industri kesehatan berbasis penelitian yang sangat sarat akan ilmu pengetahuan dan teknologi, berkembang sangat dinamis dan cepat agar dapat mengikuti tuntutan dan kebutuhan hidup manusia yang semakin tinggi.

Dalam hal pemenuhan tenaga ahli professional tersebut, perguruan tinggi mempunyai porsi yang besar dan berperan penting dalam memberikan penguatan pengetahuan pada lulusannya. Sehingga, salah satu faktor pendukung kuat dan majunya industri farmasi dunia adalah mayoritas dominasi tenaga ahlinya yang bergelar doktor (jenjang pendidikan berorientasi riset). Atmosfer seperti ini masih jauh terjadi di Indonesia. Perlu disadari juga bahwa kegiatan di industri farmasi untuk mengembangkan suatu produk inovatif berbasis riset, tidak cukup hanya dipenuhi oleh lulusan sarjana farmasi atau apoteker, yang notabene tidak melakukan kegiatan riset sesungguhnya pada masa studinya. Jadi untuk mengejar ketertinggalan ini, berbagai aspek masih perlu diperbaiki dan ditingkatkan, yang mungkin akan membutuhkan waktu yang tidak pendek.

Menurut pandangan saya dan yang sudah saya uraikan di atas, bahwa sisi lain yang memberikan optimisme dan peluang besar bagi Indonesia minimal untuk bermain di pasar nasional dan regional adalah pengembangan produk farmasi berbasis kearifan alam lokal yang tidak dimiliki oleh negara lain. Eksplorasi dan pemanfaatan sumber daya lokal akan menghasilkan produk inovatif dengan nilai originalitas yang tinggi.

Produk obat inovatif berbasis bahan alam yang sampai saat ini mungkin dikembangkan dan dikomersialkan dalam berbagai bentuk sediaan dengan sistem penghantaran baru adalah golongan suplemen dan obat tradisional (jamu, OHT, fitofarmaka).

Sebagai wujud kontribusi dan peran serta saya dalam pengembangan produk dan sistem penghantaran modern yang sebagian besar menggunakan bahan alam sebagai model, ditunjukkan pada gambar 19 di bawah ini.



Gambar 19. Intervensi teknologi pada pengembangan bentuk sediaan dan sistem penghantaran senyawa aktif berbasis bahan alam yang inovatif untuk menghasilkan luaran terapi yang lebih efektif dan aman

Perlu saya tekankan bahwa adanya komitmen bersama antara sektor pemerintah sebagai pemangku kebijakan dan regulasi, sektor industri sebagai pelaku bisnis, perguruan tinggi sebagai penyedia sumber daya

manusia, inspirasi, dan inovasi, serta masyarakat sebagai pengguna, harus dibangun secara sinergis dan berkesinambungan agar harapan dan cita-cita menjadikan Indonesia yang besar dan kaya benar-benar sebagai negara “besar” yang mempunyai kemandirian dan kedaulatan penuh dan utuh.

5. STRATEGI PENGEMBANGAN KE DEPAN DAN KONTRIBUSI PENULIS

Semangat menuju kondisi yang lebih baik telah mulai ditunjukkan oleh pemerintah terutama kepada perguruan tinggi melalui berbagai skema penelitian: penelitian hilirisasi yang harus bermitra dengan badan usaha berbadan hukum atau sebaliknya dapat diusulkan oleh pelaku bisnis bermitra dengan perguruan tinggi/lembaga penelitian, penelitian multidisiplin, penelitian kerja sama luar negeri, penelitian berorientasi paten dan hak cipta, dukungan pemerintah untuk mengembangkan pusat unggulan serta *start up company* di perguruan tinggi, serta masih banyak skema pendanaan penelitian lainnya. Oleh karena itu, kita sebagai masyarakat akademisi selain tugas utama mengajar, juga harus pandai-pandai membidik peluang-peluang positif tersebut. Dengan demikian, paradigma perguruan tinggi bergeser bukan hanya sebagai tempat pengajaran, namun juga sebagai tempat penemuan hal baru dan inovatif serta inkubator bisnis yang selanjutnya bisa ditransfer ke badan usaha yang sesungguhnya.

Berbagai peran serta dan kontribusi yang telah dan terus saya lakukan sesuai dengan bidang ilmu yang saya tekuni, yaitu farmasetika,

khususnya teknologi formulasi dan sistem penghantarannya, adalah berbagi ilmu dan pengalaman ke berbagai perguruan tinggi di Indonesia dalam bentuk kuliah tamu (2007-sekarang), memberikan bantuan kepakaran kepada beberapa stake holder tentang pengembangan produk, memberikan masukan kepada badan regulasi pemerintah, serta mengadakan pelatihan-pelatihan baik kepada masyarakat akademisi maupun pelaku bisnis farmasi. Berbagai kerja sama penelitian juga telah saya inisiasi dengan beberapa perguruan tinggi luar negeri: Jepang (Innovation Center of Nanomedicine, Kawasaki), Singapura (National University of Singapore), Belanda (TU Twente), dan Amerika Serikat (Kansas University).

Dengan berbagai kegiatan tersebut, harapan ke depan tentunya untuk memberikan sumbangsih nyata sebagai perwujudan tanggung jawab atas gelar dan jabatan yang diberikan kepada saya.

6. UCAPAN TERIMA KASIH

Capaian dan keberhasilan yang telah saya raih sampai saat ini dan mendatang bukan merupakan hasil jerih payah saya seorang diri. Kontribusi berbagai pihak sangat menunjang seluruh rangkaian kegiatan tersebut. Oleh karena itu, pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada semua pihak:

- a. Institut Teknologi Bandung, sebagai institusi tempat saya menimba ilmu dan mendarmabaktikan kembali ilmu yang saya peroleh, yang telah memfasilitasi kegiatan penelitian saya melalui bantuan dana penelitian dari berbagai skema, serta bantuan

sarana dan prasarana.

- b. Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung, yang telah memberikan kesempatan dan peluang untuk maju dan berkembang.
- c. Mahasiswa bimbingan S1 (45 orang), S2 (30 orang), S3 (kopromotor 11 orang), S3 (promotor 2 orang, ongoing)
- d. Mitra penelitian, baik industri farmasi (PT Dexa Medica, PT Kalbe Farma, PT Biofarma, PT Combiphar, PT Meprofarm) maupun lembaga penelitian (LIPI, Lembaga Biologi Molekuler Eijkman)
- e. Lembaga pemberi dana penelitian di luar ITB (Kemenristek DIKTI, ITSE, Asahi Glass Foundation, Kemenkes RI, Islamic Development Bank, DAAD, Ubbo Emius Netherlands, BP3 IPTEK Jabar)
- f. Perguruan Tinggi Negeri dan Swasta, BPOM, PT Phapros, PT Kimia Farma, PT Indofarm, PT SOHO, BPPT, Badan Pertanahan Indonesia, PT Merck Indonesia, PT Colorcon Indonesia, yang telah memberikan kepercayaan untuk memberikan kuliah tamu dan pelatihan.
- g. Keluarga yang telah memberikan dukungan dan dorongan spiritual dan semangat luar biasa.
- h. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu.

7. DAFTAR PUSTAKA

1. Asyarie S, Faizatun, Rachmawati H. *In vitro* and *in vivo* evaluation

- of solid dispersion system of gliclazide:PEG 6000. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 2007, 61(5):400-410.
2. Rachmawati H, Al Shaal L, Mueller RH, Keck CM, Development of nanocrystal: physical aspects. *J Pharm Scie*, 102(1), 2013:204-214.
 3. Rachmawati H, Rahma A, Al Shaal L, Müller RH, Keck CM. Destabilization Mechanism of Ionic Surfactant on Curcumin Nanocrystal against Electrolytes. *Scie Pharm*, 2016, 84:685–693.
 4. Rachmawati H, Safitri D, Pradana AT, Adnyana IK. TPGS-Stabilized Curcumin Nanoparticles Exhibit Superior Effect on Carrageenan-Induced Inflammation in Wistar Rat. *Pharmaceutics*, 2016, 16;8(3):1-13.
 5. Rachmawati H, Pradana AT, Safitri D, Adnyana IK. Multiple Functions of D-?-Tocopherol Polyethylene Glycol 1000 Succinate (TPGS) as Curcumin Nanoparticle Stabilizer: In Vivo Kinetic Profile and Anti-Ulcerative Colitis Analysis in Animal Model. *Pharmaceutics*. 2017, 9(3)24.
 6. Rachmawati H, Edityaningrum CA, Mauluddin R. Molecular inclusion complex of curcumin- β -cyclodextrin nanoparticle to enhance curcumin skin permeability from hydrophilic matrix gel. *Am Ass Pharm Scie PharmSciTech*, 2013, 14(4):1303-1312.
 7. Rahma A, Munir MM, Khairurrijal, Prasetyo A, Suendo V, Rachmawati H. Intermolecular Interactions and the Release Pattern of Electrospun Curcumin-Polyvinyl(pyrrolidone) Fiber. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39 (2):163-173.

8. Rachmawati H, Budiputra DK, Mauludin R. Curcumin nanoemulsion for transdermal application: formulation and evaluation. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, 41(4):560-566.
9. Rachmawati H, Novel MA, Nisa RM, Berlian G, Tandrasasmita OM, Rahma A, Riani C, Tjandrawinata RR. Co-delivery of curcumin-loaded nanoemulsion and Phaleria macrocarpa extract to NIH 3T3 cell for antifibrosis. *J Drug Del Scie Tech*, 2017, 39:123-130.
10. Rachmawati H, Novel MA, Ayu S, Berlian G, Tandrasasmita OL, Tjandrawinata RR, Anggadiredja K. The *In Vitro–In Vivo* Safety Confirmation of PEG-40 Hydrogenated Castor Oil as a Surfactant for Oral Nanoemulsion Formulation. *Scientia Pharm*, 2017, 85(2):18-27.
11. Christya G, Tjandrawinata RR, Rachmawati H. Tableting Process of Pellets Containing Bioactive Fraction DLBS1033F Isolated from 4 *Lumbricus rubellus*: Challenge and Strategy. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(12):1843-1849.
12. Rachmawati H, Arvin YA, Asyarie S, Anggadiredja K, Tjandrawinata RR, Stortm G. Local sustained delivery of bupivacaine HCl from a new castor oil-based nanoemulsion system. *Drug Deliv Transl Res*. 2018,8(3):515-524.
13. Zhong H, Chan G, Hu Y, Hu H, Ouyang D. A comprehensive map of FDA-approved pharmaceutical products. *Pharmaceutics*. 2018, 10:263-281.

14. Khan AR, Liu M, Khan MW, Zhai G. Progress in brain targeting drug delivery system by nasal route. *J Control Release*. 2017,268:364-389.

CURRICULUM VITAE



Nama : **HENI RACHMAWATI**
Tmpt. & tgl. lhr. : Semarang, 12 Desember 1969
Kel. Keahlian : Farmasetika
Alamat Kantor : Jalan Ganesha 10 Bandung 40132

I. RIWAYAT PENDIDIKAN

1. Postdoctoral, Institut für Pharmazeutische Technologie, Biotechnologie und NutriCosmetics Freie Universität Berlin, Germany, 2009.
2. Postdoctoral, Department of Chemical and Biomolecular Engineering, Faculty of Engineering, National University of Singapore, 2009-2010.
3. Doctor of Philosophy (PhD), Department of Pharmacokinetics and Drug Delivery, University of Groningen, Netherlands, 2001-2005.
4. Magister Sain (M.Si), Farmasi Institut Teknologi Bandung, Indonesia, 1998.
5. Apoteker (Apt), Farmasi Institut Teknologi Bandung, Indonesia, 1994.
6. Sarjana Sain (Dra), Farmasi Institut Teknologi Bandung, Indonesia, 1992.

II. RIWAYAT KERJA DI ITB

1. Ketua Program Studi Doktor, Sekolah Farmasi ITB, 2018-sekarang.
2. Anggota Komisi Inovasi, LPIK ITB, 2018-2019.
3. PIC Divisi Nanomedicine, Pusat Penelitian Nanosain dan Nanoteknologi ITB, 2014-sekarang.
4. Koordinator Penelitian dan Kerja Sama, Sekolah Farmasi ITB, 2014-2018.
5. Anggota Komisi Penelitian, LPPMITB, 2014-2018.
6. Anggota Tim Profesi Apoteker, Sekolah Farmasi ITB, 2010-2014.
7. Kepala Laboratorium Teknologi Farmasi Sediaan Solida, Sekolah Farmasi ITB, 2006-2008.
8. Staf Pengajar, Sekolah Farmasi ITB, 1997-sekarang.

III. RIWAYAT KEPANGKATAN

- Penata Muda, IIIA : 1-2-1997.
- Penata, IIIC : 10-1-2007.
- Penata Tk.1 IIID : 4-1-2010.
- Pembina, IVA : 4-1-2012.

IV. RIWAYAT JABATAN FUNGSIONAL

- Asisten Ahli Madya : 1-6-1999
- Asisten Ahli : 1-1-2001
- Lektor : 1-7-2006
- Lektor Kepala : 1-12-2009
- Guru Besar : 1-8-2018

V. RIWAYAT PENELITIAN

1. Competitive research grant, Bandung Institute of Technology, 2006 (PI) "*In vitro and in vivo* evaluation of solid dispersion system of gliclazide:PEG 6000"
2. Research Grant ITB 2006 (Anggota) "The method development of piroxicam-gentamicin induced renal failure in rat model."
3. PT Sorini, Jakarta, 2005 (PI) "Formulation of paracetamol syrup with improved water solubility of paracetamol."
4. PT Kalbe Farma, 2006 (PI) "Stability study of capsule containing of garlic and curcumin"
5. PT Bayer Indonesia, 2006 (Anggota) "Reformulation of syrup containing multivitamins and minerals"
6. Research Grant ITB, 2007 (PI) "Utilization of a natural polymer for delivering of macromolecule for oral administration"
7. Research grant ITB 2007 (Anggota) "Increase of streptokinase stability against plasmin degradation via pegylation technique."
8. Applied research grant, Ministry of Research and Technology, Indonesia, 2007 (PI) "The construction and cloning of synthetic interferon alpha 2b coding sequence in *E.Coli*"
9. Applied research grant, Ministry of Research and Technology, Indonesia, 2008 (PI) "Over-expression, purification, and characterization of interferon alpha 2b produced from cloning of synthetic interferon alpha 2b coding sequence."
10. Applied research grant, Ministry of Research and Technology, Indonesia, 2008 (Anggota) "Development of release system of Bone Morphogenetic Protein-2 localized in multilayer implant to accelerate the regeneration of bone."

11. Research Grant ITB, 2008 (Anggota) "Study on the effect of Maidis extract in piroxicam and gentamycin induced renal failure in rat."
12. Research Grant ITB, 2008 (Anggota) "Study on the effect of tropical plant extract in CCl4-induced chronic liver fibrosis in rat."
13. PHKA3 research grant, School of Pharmacy ITB, 2008 (PI) "Development of colonic targeting tablet containing ibuprofen and study the release of ibuprofen *in vitro* and *in vivo*."
14. Research grant ITB, 2009 (PI) "Optimalization of pegylation of recombinant streptokinase to improve the trombolytic activity and study the pharmacokinetics in rat."
15. Asahi Glass Foundation, 2009 (Co-PI) "Study on the pharmacological effects of flavonoids isolated from *Artocarpus altilis* leaves on endothelial cell dysfunction."
16. Indonesia Toray Science Foundation 2009 (PI) "Development of mutein interferon alpha 2b to improve plasma half life hence better therapeutic outcomes for management of chronic hepatitis virus infection."
17. Ministry of Research and Technology Indonesia, RISTEK 2009 (PI) "Modification of recombinant human interferon alpha 2b obtained from synthetic gene by pegylation and glycosylation to improve the pharmacokinetics profile and targeting delivery to the liver."
18. Hibah Strategi Nasional, DIKTI 2009 (PI) "Pengembangan formula ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) ke dalam sediaan solida dan uji aktivitasnya untuk inflamasi kronis sebagai akibat lanjut dari infeksi persisten."
19. DAAD (German-Indonesia Scientist Exchange Program), 2009.

- "Development of curcumin nanocrystals for oral delivery purpose."
20. IDB (Islamic Development Bank, Saudi Arabia), 2009. Postdoctoral fellowship in National University of Singapore "Pharmacokinetic and Biodistribution study of Ab-conjugated nanoparticle containing chemotherapeutic agent."
21. Research grant (KK), ITB 2010 (Anggota) "Pengembangan Sistem Satut Pelet Ibuprofen Lepas di Kolon dan Studi Farmakokinetiknya Secara *In Vivo*."
22. Research grant (KK), ITB 2010 (Anggota) "Pengembangan Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) untuk Penghantaran Oral Interferon ALFA 2B: Formulasi, Karakteristik dan Uji Stabilita Fisik."
23. Riset Unggulan ITB 2010 (PI) "Isolasi, solubilisasi, pelipatan ulang dan purifikasi untuk memperoleh protein rekombinan interferon alfa 2b aktif hasil ekspresi gen sintetik dalam *E.coli*."
24. Asahi Glass Foundation (PI) "Development oral hepatitis B vaccine using recombinant HbSAg loaded nanoparticle."
25. Riset Unggulan ITB 2011 (PI) "Inisiasi Produksi Nanokurkumin untuk Peningkatan Ketersediaan Hayati dan Efikasinya."
26. Riset dan Inovasi, ITB 2012 (PI) "Kajian potensi penekanan ulser dari *colonic targeting* ibuprofen pelet salut serta studi efikasinya dalam penanganan model *inflammatory bowel disease* pada tikus jantan galur wistar."
27. Riset Hibah Kompetensi DIKTI 2012-2013 (PI) "Pengembangan mutan rekombinan interferon alpha-2b untuk terapi kanker".
28. Riset dan Inovasi, ITB 2013 (PI) "Intraoral film containing insulin

- nanoemulsion: formulation and *in vitro-in vivo* characterization.”
29. JICA (Japan International Cooperation Agency) (PI), 2013
“Curcumin nanoemulsion: development and *in vitro-in vivo* characterization.”
 30. Riset Hibah Kompetensi DIKTI 2014 (PI) “Pengembangan mutan rekombinan interferon alpha-2b untuk terapi kanker.”
 31. Riset dan Inovasi, ITB 2014 “Pengembangan kurkumin nanofiber untuk tujuan penghantaran ke kolon.”
 32. Riset Proyek Pengembangan ITB JICA 2014 “Pengembangan sistem multipartikulat mengandung fraksi bioaktif cacing tanah untuk tujuan pelepasan di kolon.”
 33. Riset pengembangan dan peningkatan kapasitas produksi Depkes 2014 (PI) “Pemanfaatan limbah batang nanas sebagai sumber serat dan pati untuk eksipien farmasetik.”
 34. Riset Unggulan Perguruan Tinggi DIKTI, 2015-2016 (PI) “Kajian Potensi Protein Menyerupai Lektin Sebagai Pembawa Senyawa Aktif untuk Penghantaran Oral.”
 35. Riset dan Inovasi KK, ITB 2015 (PI) “Pengembangan sistem pembawa berbasis teknologi nano untuk silimaritin dan kombinasinya dengan kurkumin untuk terapi fibrosis hati: kajian *in vitro* dan mekanisme kerja secara biologi molekuler.”
 36. Fasilitasi pengembangan dan peningkatan kapasitas produksi bahan baku obat dan bahan baku obat tradisional, Kemenkes RI 2015 (PI) “Pemanfaatan Limbah Batang Nanas sebagai Sumber Silan, Eksipien Farmasetik untuk Pembawa Obat yang Mendukung Pengembangan Sistem Penghantaran Obat Baru (*Nanocarrier dan Colonic Targeting*).”

37. Riset ITB 2016 (PI) “Pembentukan nanopartikel kurkumin-emas (curcumin-gold nanoparticle) untuk terapi bertarget ke hati: kajian biofarmasi, toksisitas *in vitro-in vivo* dan uji aktivitas *in vitro*.”
38. Program Riset Penguatan Inovasi ITB, 2016 (PI) “Formulasi baru bupivakain hcl berbasis teknologi nano untuk tujuan perpanjangan kerja anestesi lokal.”
39. Riset ITB, 2017 (PI) “Pengembangan sistem penghantaran bertarget prodrug mesalamin dengan silan dari limbah batang nanas (*Ananas comosus*): kajian *in vivo* dan aktivitas pada model kolitis ulseratif.”
40. Insanas Riset Pratama Individu, Kemenristek DIKTI, 2017-2018 (anggota) “Pengembangan pangan fungsional berbasis polifenol dari serat nanokomposit yang mengandung ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L*) menggunakan metode *rotary forcespinning* sebagai pengikat kolesterol untuk pencegahan penyakit degeneratif.”
41. Penelitian Terapan Unggulan Perguruan Tinggi Kemenristek DIKTI, 2018 (PI) “Pengembangan biokonjugat berbagai senyawa obat poten menggunakan rekombinan light subunit mushroom tyrosinase dari jamur kancing (*agaricus bisporus*) untuk penghantaran obat rute oral serta kajian mekanisme kerjanya secara *in vitro*, *ex vivo* dan *in vivo*.”
42. Penelitian Terapan Unggulan Perguruan Tinggi Kemenristek DIKTI, 2018 (Anggota) “Pengembangan Nanomedicine berbasis Senyawa Aktif Alami dan Graphene Quantum Dots (GQD) untuk Terapi Anti Kanker.”

43. Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi Kemenristek DIKTI, 2018 (PI) "Kajian interaksi seluler kurkumin terenkapsulasi dalam sistem nanoemulsi dengan virus DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4 yang menginfeksi sel A549 dan sel BHK21 secara in vitro."
44. Penelitian Terapan Unggulan Perguruan Tinggi Kemenristek DIKTI, 2018 (Anggota) "Pabrikasi Nanomaterial untuk Sistem Penghantaran Obat dengan Teknik EHDA (*Electrohydrodynamic Atomization*)."
45. Insinas Riset Pratama Konsorsium, Kemenristek DIKTI, 2016-2018 (PI) "Pengembangan teknologi proses ekstraksi dan green nanotechnology untuk peningkatan rendemen dan nilai guna terapi resveratrol dan trans-resveratrol dari biji melinjo (*Gnetum gnemon L*) untuk anti hiperurisemia."
46. Riset postodok dalam negeri, Program WCU Institut Teknologi Bandung, 2017.
47. Program Academic Recharging, Kemenristek DIKTI – WCU ITB, 2018. Visiting professor to Kansas University, USA
48. Riset ITB, 2019 (PI) "Pengembangan sistem penghantaran molekul genetik berbasis lipopeptida dan liposom pada sel mamalia."

VI. PUBLIKASI (JURNAL INTERNASIONAL)

1. **Rachmawati H**, Beljaars L, Smit CR, Hagens WI, Meijer DF, Poelstra K. Pharmacokinetic and Biodistribution profile of recombinant human interleukin-10 in rats with extensive liver fibrosis. *Pharm Res*, 2004, 21(11):2072-8.

2. **Rachmawati H**, Beljaars L, Smit CR, Bakker HI, Meijer DF, Poelstra K. A study of the effects of interleukin-10 in anti-Thy 1-induced glomerulonephritis in rats. *Int J Pharmacol*, 2009, 5(6):346-353.
3. **Rachmawati H**, Beljaars L, Smit CR, Bakker HI, Meijer DF, Poelstra K. A study of the effects of interleukin-10 in anti-Thy 1-induced glomerusclerosis in rats. *Nephrology*, 2005, 10.
4. **Rachmawati H**, Beljaars L, Smit CR, Bakker HI, Meijer DF, Poelstra K. IL-10 modified with mannose 6-phosphate yields a liver-selective cytokine. *Drug Metab. Dispos.*, 2007, 35(5):814-821.
5. Asyarie S, Faizatur, **Rachmawati H**. *In vitro* and *in vivo* evaluation of solid dispersion system of gliclazide:PEG 6000. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 2007, 61(5):400-410.
6. Retnoningrum DS, Ningrum RA, Kurniawan YK, Indrayati A, **Rachmawati H**. Construction of synthetic open reading frame encoding human interferon alpha 2b for high expression in E. coli and characterization of its gene product. *Journal of Biotechnology*, 2010, 145: 193-198.
7. **Rachmawati H**, Beljaars L, Smit CR, Bakker HI, van Loenen-Weemaes AM, Hooge MNL, Poelstra K. Intravenous Administration of Recombinant Human IL-10 Suppresses the Development of Anti-Thy 1-Induced Glomerulosclerosis in Rats. *PDA J Pharm Scie Tech*, 2011, 65(2):116-130.
8. Mozef T, Soemardji AA, Sukandar EY, **Rachmawati H**. Potency of flavonoid from sukun (*Artocarpus altilis*) in inhibition of platelet aggregation in hyperaggregative subjects. *Medicinal plants-International journal of Phytomedicines and Related Industries*, 2011, 3(4):307-310.

9. Rachmawati H, Mudhakir D, Kusuma J. Combination of inulin-shellac as a unique coating formulation for design of colonic delivery dosage form of ibuprofen. *Int J Res Pharm Scie*, 2011, 2(4):1-7.
10. Ningrum RA, Rahmatika DE, Retnoningrum DS, Wangsaatmadja AH, Sumirtapura YC, **Rachmawati H**. Development of Novel Interferon Alpha2b Muteins and Study the Pharmacokinetic and Biodistribution Profiles in Animal Model. *J Biomed Scie Eng.*, 2012, 5:104-112.
11. **Rachmawati H**, Febrina PL, Ningrum RA, Retnoningrum DS. The Influence of Polyethylene Glycol Structure on the Conjugation of Recombinant Human Interferon a2b Overproduced Using Synthetic Gene in *Eschericia coli*. *Int J Res Pharm Scie*, 2012, 3(2):228-233.
12. **Rachmawati H**, Al Shaal L, Mueller RH, Keck CM, Development of nanocrystal: physical aspects. *J Pharm Scie*, 102(1), 2013:204-214.
13. Susilo RA, Surmirtapura YC, **Rachmawati H**, Darijanto ST, Retnoningrum DS, Kardono L. Over Production of Human Recombinant Interferon a-2b: Scaling up Process. *J Appl Scie*, 2012, 12(15):1613-1617.
14. **Rachmawati H**, Merika A, Ningrum RA, Anggadiredja K, Retnoningrum DS. Evaluation of adverse effects of mutein forms of recombinant human interferon alpha-2B in female Swiss Webster mice. *Biomed Res Inter*, 2013.
15. **Rachmawati H**. Curcumin nanoforms promise better therapeutic values, review. *Int J Res Pharm Scie*, 2013, 4(2):211-220.
16. **Rachmawati H**, Edityaningrum CA, Mauluddin R. Molecular

inclusion complex of curcumin- β -cyclodextrin nanoparticle to enhance curcumin skin permeability from hydrophilic matrix gel. *Am Ass Pharm Scie PharmSciTech*, 2013, 14(4):1303-1312.

17. Anggakusuma, Colpitts CC, Schang LM, **Rachmawati H**, Frentzen A, Pfaender S, Behrendt P, Brown RJ, Bankwitz D, Steinmann J, Ott M, Meuleman P, Rice CM, Ploss A, Pietschmann T, Steinmann E. Turmeric curcumin inhibits entry of all hepatitis C virus genotypes into human liver cells. *GUT*, 2014, 63(7):1137-1149.
18. **Rachmawati H**, Apparavoo K, Anatasia, Anggadiredja K. Study the potency of colonic pellet containing ibuprofen on the suppression of gastroduodenal ulceration in male Wistar rats. *Int J Res Pharm Scie*, 2013, 4(4):523-527.
19. **Rachmawati H**, Damanhuri F, Darfiansyah IA, Retnoningrum DS. Pegylation of recombinant mutein streptokinase from overproduction in *Eschericia coli* BL21 and study on the fibrinolytic activity *in vitro*. *Int J Pharm Pharmaceut Scie*, 2014, 6(1):137-141.
20. **Rachmawati H**, Budiputra DK, Mauludin R. Curcumin nanoemulsion for transdermal application: formulation and evaluation. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, 41(4):560-566.
21. **Rachmawati H**, Haryadi BM. The Influence of Polymer Structure on the Physical Characteristic of Intraoral Film Containing BSA-loaded Nanoemulsion. *J Nanomed Nanotech*, 2014, 5(1):1-6.
22. **Rachmawati H**, Yee CW, Rahma A. Formulation of tablet containing curcumin nanoemulsion. *Int J Pharm Pharmaceut Scie*, 2014, 6(3):115-120.

23. Chrysti G, **Rachmawati H**. Development of a buoyancy-based multiple unit gastro retentive system containing metformin hydrochloride to improve anti diabetic activity. *Int J Innov Drug Disc*, 2014, 4(2):107-114.
24. **Rachmawati H**, Anatasia, Adnyana IK, Anggadiredja K. The Dual Positive Actions of Colonic Release of Ibuprofen in TNBS-Induced Colitis Wistar Rats. *J Biomed Scie Eng*, 2014, 7:573-583.
25. **Rachmawati H**, Meylina L, Rahma A, Sumirtapura YC. Size-Dependent of Oil Droplet of Curcumin Nanoemulsion on the In Vivo Release Kinetic of Curcumin After Oral and Intravenous Administrations in Animal Model. *Adv Scie Eng Med*, 2014, 6(9):959-964.
26. Tjandrawinata RR, Trisina J, Rahayu P, Prasetya LP, Hanafiah A, **Rachmawati H**. Bioactive protein fraction DLBS1033 containing lumbrokinase isolated from *Lumbricus rubellus*: ex vivo, in vivo, and pharmaceutic studies. *Drug design, dev ther*, 2014, 8:1585-1593.
27. **Rachmawati H**, Haryadi BM, Anggadiredja K, Suendo V. Intraoral Film Containing Insulin-Phospholipid Microemulsion: Formulation and In Vivo Hypoglycemic Activity Study. *Am Ass Pharm Scie PharmTech*, 2015, 16(3):692-703.
28. Mudhakhir D, Wibisono C, **Rachmawati H**. Encapsulation of risperidone into chitosan-based nanocarrier via ionic binding interaction. *Procedia Chemistry*, 2014, 13:92-100.
29. Risdian C, Nasir M, Rahma A, **Rachmawati H**. The influence of process and formula on physical properties and the release profile of PVA/BSA nanofiber formed by electrospinning technique. *J Nano Research*, 2015, 31:103-116.
30. Rahma A, Munir MM, Khairurrijal, **Rachmawati H**. The Influence of Non-Ionic Surfactant on The Physical Characteristics of Curcumin-Loaded Nanofiber Manufactured by Electrospinning Method. *Adv Mat Res*, 2015, 1112:429-432.
31. Christya G, Tjandrawinata RR, **Rachmawati H**. Tableting Process of Pellets Containing Bioactive Fraction DLBS1033F Isolated from *Lumbricus rubellus*: Challenge and Strategy. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(12):1843-1849.
32. Maryana W, Rahma A Mudhakhir D, **Rachmawati H**. Phytosome Containing Silymarin for Oral Administration: formulation and physical evaluation. *J Biomim Biomat Biomed Eng*, 2015, 25:54-68.
33. **Rachmawati H**, Sulastri E, Iwo MM, Safitri D, Rahma A. Bromelain Encapsulated in Self Assembly Nanoemulsion Exhibits Better Debridement Effect in Animal Model of Burned Skin. *J Nano Research*, 2016, 40:158-166.
34. Rahma A, Munir MM, Khairurrijal, Prasetyo A, Suendo V, **Rachmawati H**. Intermolecular Interactions and the Release Pattern of Electrospun Curcumin-Polyvinyl(pyrrolidone) Fiber. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39 (2):163-173.
35. **Rachmawati H**, Jessica A, Sumirtapura YC, Retnoningrum DS, Adlia A, Ningrum RA. Removing a Cystein Group On Interferon Alpha 2b at Position 2 and 99 does Not Diminish Antitumor Activity of the Protein, Even Better. *Scie Pharm*, 2016, 84:113-130.
36. **Rachmawati H**, Soraya IS, Kurniati NF, Rahma A. In Vitro Study on Antihypertensive and Antihypercholesterolemic Effects of a Curcumin Nanoemulsion. *Scie Pharm*, 2016, 84:131-140.
37. **Rachmawati H**, Yanda YL, Rahma A, Mase N. Curcumin-Loaded

- PLA Nanoparticles: Formulation and Physical Evaluation. *Scie Pharm*, 2016, 84:191-202.
38. Ismaya WT, Yunita, Damayanti S, Wijaya C, Tjandrawinata RR, Retnoningrum DS, **Rachmawati H**. In Silico Study to Develop a Lectin-Like Protein from Mushroom *Agaricus bisporus* for Pharmaceutical Application. *Scie Pharm*, 2016, 84:203-217.
 39. Ismaya WT, Yunita, Efthyani A, Lai X, Retnoningrum DS, **Rachmawati H**, Dijkstra BW, Tjandrawinata RR. A novel immunotolerable and permeable lectin-like protein from mushroom *Agaricus bisporus*. *Biochem Biophys Res Com*, 2016, 472(4):1090-1093.
 40. **Rachmawati H**, Safitri D, Pradana AT, Adnyana IK. TPGS-Stabilized Curcumin Nanoparticles Exhibit Superior Effect on Carrageenan-Induced Inflammation in Wistar Rat. *Pharmaceutics*, 2016, 16;8(3):1-13.
 41. **Rachmawati H**, Rahma A, Al Shaal L, Müller RH, Keck CM. Destabilization Mechanism of Ionic Surfactant on Curcumin Nanocrystal against Electrolytes. *Scie Pharm*, 2016, 84:685–693.
 42. **Rachmawati H**, Novel MA, Nisa RM, Berlian G, Tandrasasmita OM, Rahma A, Riani C, Tjandrawinata RR. Co-delivery of curcumin-loaded nanoemulsion and *Phaleria macrocarpa* extract to NIH 3T3 cell for antifibrosis. *J Drug Del Scie Tech*, 2017, 39:123-130.
 43. **Rachmawati H**, Novel MA, Ayu S, Berlian G, Tandrasasmita OL, Tjandrawinata RR, Anggadiredja K. The *In Vitro–In Vivo* Safety Confirmation of PEG-40 Hydrogenated Castor Oil as a Surfactant for Oral Nanoemulsion Formulation. *Scientia Pharm*, 2017, 85(2):18-27.

44. Ismaya WT, Tandrasasmita OM, Sundari S, Diana, Lai X, Retnoningrum DS, Dijkstra BW, Tjandrawinata RR, **Rachmawati H**. The light subunit of mushroom *Agaricus bisporus* tyrosinase: its biological characteristics and implications. *Int J Biol Macromol*. 2017.102:308-314.
45. Ismaya WT, Efthyani A, Tjandrawinata RR, **Rachmawati H**. Biological responses in Balb/c mice after long-term parenteral administration of the light subunit of mushroom tyrosinase. *J Biochem Mol Toxicol*. 2017, 84(24):e21958.
46. **Rachmawati H**, Pradana AT, Safitri D, Adnyana IK. Multiple Functions of D- α -Tocopherol Polyethylene Glycol 1000 Succinate (TPGS) as Curcumin Nanoparticle Stabilizer: In Vivo Kinetic Profile and Anti-Ulcerative Colitis Analysis in Animal Model. *Pharmaceutics*. 2017, 9(3)24.
47. Saraswati V, Adnyana IK, Pudjiraharti S, Mozef T, Insanu M, Kurniati NF, **Rachmawati H**. Fractionation using adsorptive macroporous resin HPD-600 enhances antioxidant activity of *Gnetum gnemon* L. seed hard shell extract. *J Food Scie Tech*, 2017 54(10):3349-3357.
48. WT Ismaya, A Efthyani, DS Retnoningrum, X Lai, BW Dijkstra, RR Tjandrawinata & **H Rachmawati**. Study of response of Swiss Webster mice to light subunit of mushroom tyrosinase. *Biotechnic and Histochemistry*, 2017, 92(6):411-416.
49. **Rachmawati H**, Arvin YA, Asyarie S, Anggadiredja K, Tjandrawinata RR, Storm G. Local sustained delivery of bupivacaine HCl from a new castor oil-based nanoemulsion system. *Drug Deliv Transl Res*. 2018 Jun;8(3):515-524.

50. Sriyanti I, Edikresnha D, Rahma A, Munir MM, **Rachmawati H**, Khairurrijal Khairurrijal. Mangosteen pericarp extract embedded in electrospun PVP nanofiber mats: physicochemical properties and release mechanism of a-mangostin. *Int J Nanomed.* 2018, 13:4927-4941.
51. Adlia A, Tomagola MI, Damayanti S, Mulya A, **Rachmawati H**. Antifibrotic Activity and *In Ovo* Toxicity Study of Liver-Targeted Curcumin-Gold Nanoparticle. *Sci. Pharm.* 2018, 86(41).
52. Diana, Ismaya WT, Meidianto VF, Tandrasasmita OM, Tjandrawinata RR, **Rachmawati H**. Bioconjugation of Captopril-Light Subunit of *Agaricus bisporus* Mushroom Tyrosinase: Characterization and Potential Use as a Drug Carrier for Oral Delivery. *Biol Pharm Bull.* 2018, 41(12):1837-1842.
53. Anindya AL, Oktaviani RD, Praevina BR, Kurniati NF, Riani C, **Rachmawati H**. Xylan from pineapple stem waste: a potential biopolymer for colonic targeting of anti-inflammatory agent mesalamine. *Am Ass Pharm Scie Pharmscitech*, 2019, 20(3):112.

VII. PENGHARGAAN

1. Young investigator award, Department of Health and Human Services, National Institutes of Health USA, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, February 2005.
2. EASL Young Investigator's Bursaries (full Roche Unrestricted Education Grant), The European Association for the Study of the Liver, April 2005.
3. International Society of Nephrology (ISN), June, 2005.
4. Travel grant from COMSTECH (Committee on Scientific and Technological Cooperation), Pakistan, 2006.

5. Travel grant from Ministry of Education, Indonesia, 2006.
6. Travel grant from PT Biofarma, Indonesia, 2006.
7. Travel grant from COMSTECH-OIC, Pakistan, 2008.
8. Young investigator award, Ristek-Kalbe Award, 2008, Indonesia.
9. Travel grant from ICS-UNIDO (International Center for Science and High Technology – United Nations Industrial Development Organization), Italy 2009.
10. 100 Wanita terinspirasi 2009, versi Majalah Kartini.
11. Best Presenter, Indonesia Toray Science Foundation 2010.
12. Best research paper in the field of pharmaceutical technology, Indonesian Apotheker Association Congress, Indonesia 2010.
13. Best poster in the field of pharmaceutical technology: "Development of curcumin nanocrystal and study on the anti-inflammatory effect in male Wistar rat", 5th conference of Asian Association of School of Pharmacy, Bandung Indonesia, 16-19 June 2011.
14. 2nd best poster in International Seminar on Natural Product Medicines, Bandung, Indonesia, November 2012.
15. Dosen berprestasi ITB 2013.
16. Dosen berprestasi nasional, DIKTI 2013.
17. Best research II Kalbe Award, 2014.
18. Penghargaan ITB bidang penelitian, 2015
19. Penghargaan ITB bidang Inovasi, 2016

VIII. PATEN

1. *P00201300649 (granted 2018)*
Produk dan proses nanonisasi kurkumin untuk profil *in vivo* dan

efek farmakologi yang lebih sempurna

2. *P00201608296 (terdaftar)*

Silan dari batang nanas sebagai eksipien farmasetik untuk pembawa obat dan pentargetan obat ke kolon

3. *P00201606957 (terdaftar)*

Potensi protein mirip lektin dari jamur kancing (*Agaricus bisporus*) sebagai pembawa obat untuk penghantaran oral

4. *S00201701363 (terdaftar)*

Sediaan injeksi lepas lambat bupivakain HCl dalam sistem pembawa nano untuk analgesik lokal yang diperlama

5. *P00201705643 (terdaftar)*

Sediaan bahan antioksidan dan antihiperurisemia dari cangkang biji mlinjo

6. Sediaan injeksi subkutan vitamin K1 nanoemulsi minyak dalam air untuk indikasi mengatasi masalah pembekuan darah pada bayi baru lahir dan metode pembuatannya (*proses pendaftaran*)

