

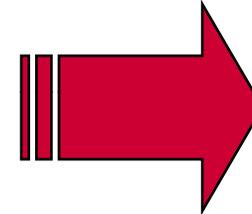


FITOFARMAKA SEBAGAI PENCEGAH PENYAKIT JANTUNG KORONER: KHASIAT PENURUN KOLESTEROL DARAH DAN ANTIATEROSKLEROSIS DARI FORMULA HERBAL

Prof. Dr. Ir. Latifah K Darusman, MS

- **Dr. Dyah Iswantini P., M.Agr/ Drs Edy Djauhari, MS**
- **drh. Min Rahminiwati, M.Sc, Ph.D/ Dr. dr. Arijanto J, Sp PD**
 - **drh. Sulistyani, M.Sc, Ph.D.**
 - **Yunawati Gandasasmita, M.Sc.**

Kerangka Pemikiran



Tingginya insiden penyakit jantung

1 dari 2,6 kejadian kematian pada tahun 2002 disebabkan oleh penyakit jantung (American Heart Association 2005)

WHO (2004) menyebutkan bahwa pada tahun 2002, di Indonesia terdapat 220.372 kejadian kematian yang disebabkan oleh penyakit jantung

Penyakit jantung koroner merupakan tipe dominan yang diidap oleh penderita sakit jantung.

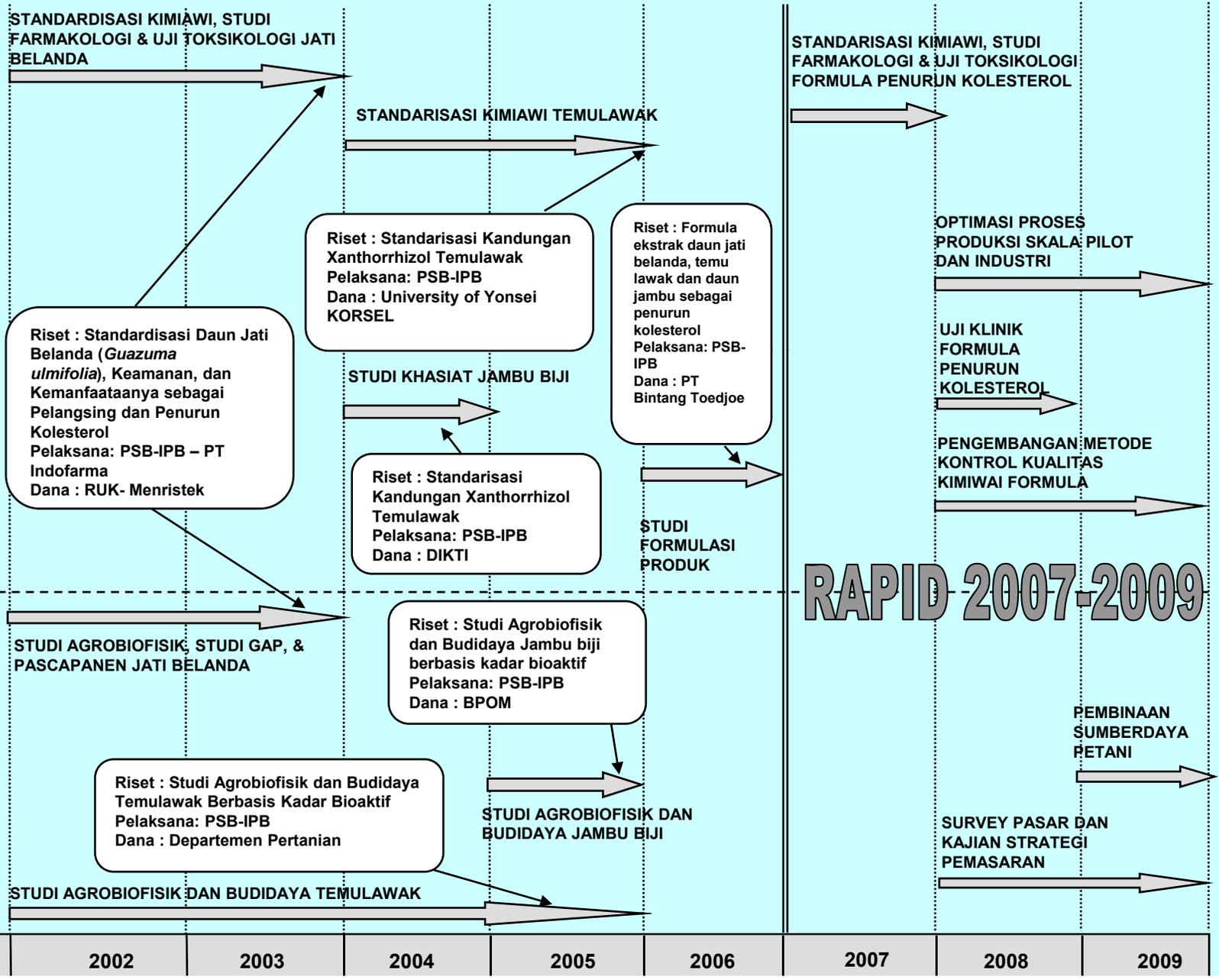
Penyebabnya adalah tingginya tingkat kolesterol dalam darah

Potensi untuk dikembangkannya obat bahan alam penurun kolesterol

ROADMAP TEKNOLOGI

Rantai Pengembangan Fitofarmaka (RPF)

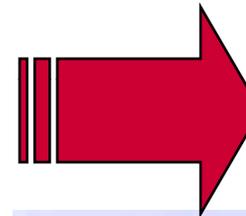
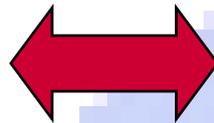
Pengembangan Sumberdaya Pendukung Produk Fitofarmaka (PSPPF)



Tahun	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
-------	------	------	------	------	------	------	------	------



BUSINESS PLAN PT BINTANG TOEDJOE



Komitmen PT Bintang Toedjoe:

- Memajukan kesejahteraan masyarakat Indonesia → menyediakan produk-produk kesehatan yang terpercaya dengan harga yang terjangkau
- Memajukan dunia pendidikan tinggi → menjalin kerjasama di bidang penelitian

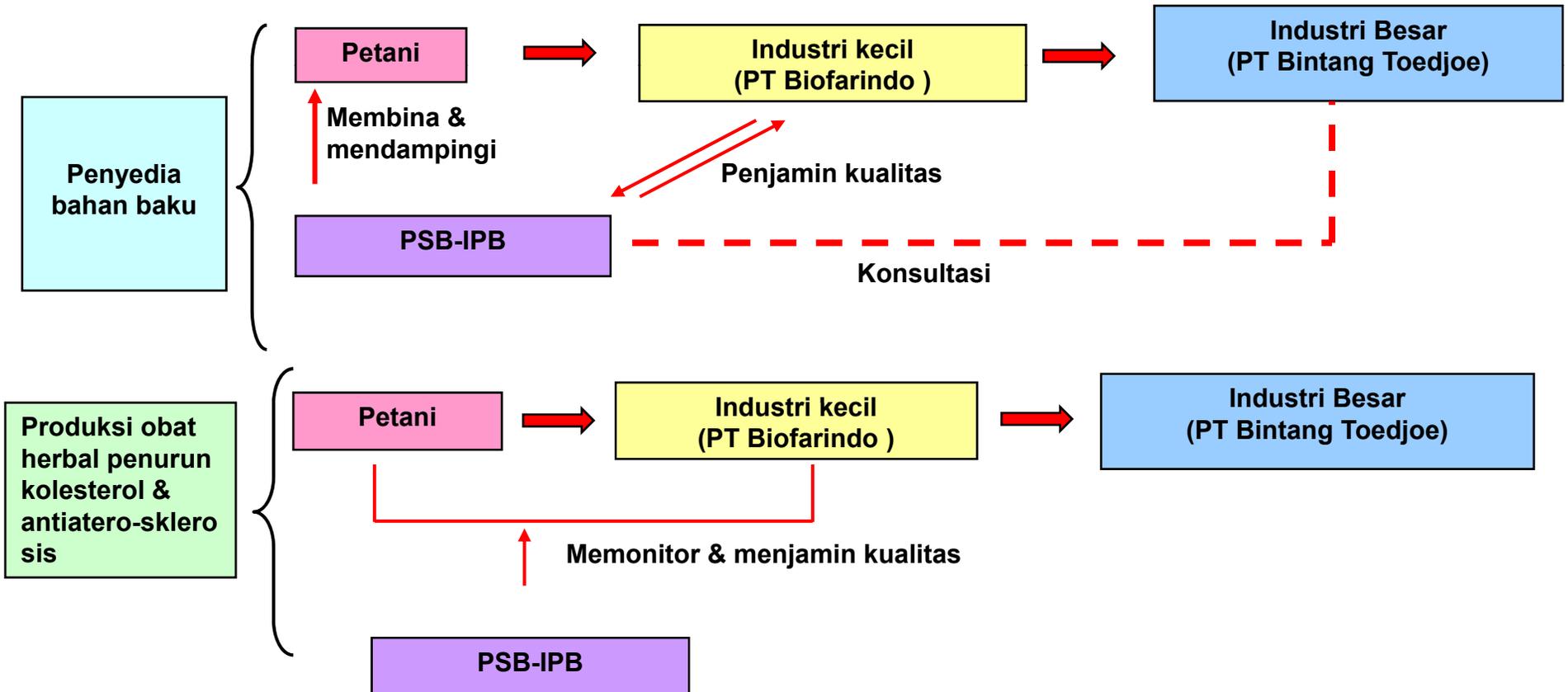
PSB-LPPM IPB

Memiliki kompetensi dan fasilitas memadai (kebun tanaman obat, kerjasama dengan petani/pekebun, kontrol pemanenan, metode, pengujian keamanan dan khasiat hasil ekstraksi)

Obat penurun kolesterol berbasis ekstrak herbal



SKEMA KERJASAMA SINERGIS ANTARA PSB-IPB, PT BINTANG TOEDJOE, PT BIOFARINDO, DAN PETANI





RENCANA KERJA TH 2007-2009

TAHUN	AKTIVITAS	TARGET
2007	<ol style="list-style-type: none"> 1. Standardisasi ekstrak 2. Uji <i>in vivo</i> lanjutan formula herbal penurun kolesesterol 3. Uji toksisitas akut dan sub kronik formula terbaik penurun kolesesterol hasil uji <i>in vivo</i> 4. Pengujian mekanisme kerja formula 5. Uji efek penghambatan aterosklerosis formula terbaik 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proses ekstraksi terstandar 2. Kandidat Formula Terstandar untuk Uji Klinik 3. Ekstraksi herbal terstandar hasil uji <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i> siap untuk didaftarkan di BPOM dan dipasarkan oleh PT Bintang Toedjoe 4. Mekanisme kerja dari formula 5. Pendaftaran paten formula ekstrak terstandar
2008	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uji Klinik tahap I dan tahap II 2. Survey pasar 3. Optimasi proses produksi skala pilot 4. Pencirian ekstrak 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hasil uji klinik berupa fitofarmakapenurun kolesesterol dan antiaterosklerosis dan efek sampingnya 2. Pendaftaran paten fitofarmaka 3. Proses produksi fitofarmaka terstandar 4. Potensi pasar dari produk ekstrak terstandar dan fitofarmaka 5. Senyawa penciri
2009	<ol style="list-style-type: none"> 1. Penentuan senyawa aktif penyusun formula dan struktur kimia pencirinya 2. Pelatihan dan pembinaan petani dalam menyediakan bahan baku yang berkualitas 3. Optimasi proses produksi pada skala industri 4. Kajian strategi pemasaran 5. Uji klinik Tahap II (Akhir 2009) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Senyawa aktif dan struktur kimia pencirinya 2. Penyediaan suplai bahan baku dengan kandungan senyawa aktif yang optimum 3. Produksi ekstrak herbal terstandar dalam skala yang lebih luas lagi dan memulai produksi fitofarmaka oleh PT Bintang Toedjoe 4. Strategi pemasaran 5. Publikasi



PROGRAM PASCA RAPID

- Kerjasama *back up* ilmiah untuk promosi produk PT Bintang Toedjoe
- Pemantauan (*monitoring*) produk pascaproduksi
- Suplai bahan baku dan ekstrak penyusun formula
- Adopsi teknologi oleh PT Bintang Toedjoe



HASIL YANG DIJANJIKAN

Tahap I (Tahun 2007)

1. Proses ekstraksi terstandar
2. Kandidat Formula Terstandar untuk Uji Klinik
3. Ekstraksi herbal terstandar hasil uji *in vitro* dan *in vivo* siap untuk didaftarkan di BPOM dan dipasarkan oleh PT Bintang Toedjoe
4. Mekanisme kerja dari formula
5. Pendaftaran paten formula ekstrak terstandar

Tahap II (Tahun 2008)

1. Hasil uji klinik berupa fitofarmaka penurun kolesterol dan antiaterosklerosis dan efek sampingnya
2. Pendaftaran paten fitofarmaka
3. Proses produksi fitofarmaka terstandar
4. Potensi pasar dari produk ekstrak terstandar dan fitofarmaka

Tahap III (Tahun 2009)

1. Senyawa aktif dan struktur kimia pencirinya → ke Jepang
2. Penyediaan suplai bahan baku dengan kandungan senyawa aktif yang optimum → mundur karena menunggu hasil uji klinis tahap II
3. Produksi ekstrak herbal terstandar dalam skala yang lebih luas lagi dan memulai produksi fitofarmaka oleh PT Bintang Toedjoe
4. Strategi pemasaran

HASIL AKHIR

Fitofarmaka yang berkhasiat dan berkualitas sebagai penurun kolesterol, aterosklerosis dan pencegah dan/atau pengobat penyakit jantung koroner



Hasil Penelitian Tahun I (2007)

Berdasarkan hasil-hasil penelitian yang telah diperoleh di tahun I (2007) ini, maka dapat disimpulkan :

- Diperoleh standar proses ekstraksi dari tiga ekstrak tumbuhan penyusun formula
- Formula berbasis ekstrak daun “tumbuhan A” memiliki konsentrasi kolesterol total plasma yang lebih rendah 38,7 % dibandingkan kontrol hiperlipidemia.
- Dari Uji preklinik → Nisbah konsentrasi kolesterol LDL dan HDL (LDL/HDL) pada kelompok formula menunjukkan nilai yang lebih rendah sampai 72,3 % dibandingkan dengan kontrol hiperlipidemia dan tidak berbeda nyata dengan lovastatin → dapat memperkecil risiko terjadinya aterosklerosis
- Formula berbasis ekstrak herbal memiliki potensi sebagai penurun kolesterol dengan pembanding lovastatin sebagai kontrol positif.



- Formula sebagai antiaterosklerosis belum dapat dipastikan, karena:
 - umur kelinci yang digunakan
 - jenis atau galur kelinci
 - perbedaan respon kelinci terhadap konsentrasi kolesterol darah akibat induksi diet kolesterol
 - persentase lemak takjenuh/lemak jenuh dalam pakan, dan masa percobaan yang belum cukup untuk timbulnya akumulasi kolesterol di dalam aorta (aterosklerosis)
- Untuk lebih memastikan ada tidaknya pengaruh formula terhadap aterosklerosis, maka akan dilakukan uji lanjut pada tahun II menggunakan kelinci yang lebih dewasa (>4 bulan)



Hasil Penelitian Tahun 2008

- Uji *in vivo* menggunakan hewan coba kelinci dewasa-tua menunjukkan bahwa efek antikolesterol kurang signifikan karena kondisi hiperkolesteromia tinggi (1,5 kali lebih tinggi daripada penelitian tahun 2007), sementara dosis formula tidak ditingkatkan → efek antikolesterol mungkin ada tetapi terlalu kecil untuk mengatasi kondisi hiperkolesteromia yang terjadi.



Hasil Penelitian Tahun 2008

- Efek antiaterosklerosis dari formula yang diuji tidak terlihat, karena perkembangan aterosklerosis yang relatif tidak signifikan → tingginya konsentrasi kolesterol HDL dapat menghambat proses aterosklerosis yang ingin diinduksi melalui mekanisme *Reverse Cholesterol Transport (RCT)*.
- Efek ekstrak terhadap absorpsi lipid dari saluran cerna tidak terlihat jelas. Hal ini konsisten dengan gambaran lipid darah yang telah dikemukakan.



Hasil Penelitian Tahun 2008 (Lanjutan)

- Pemberian formula dalam jangka panjang (3 bulan) berpotensi mengganggu fungsi hati dan ginjal tetapi tidak mengganggu fungsi limpa dan jantung.
- Perubahan terhadap sistem tangkap kebal selular, yang masih perlu diklasifikasikan lagi
- Tingginya derajat kerusakan tidak sejalan dengan besarnya dosis tetapi dengan lamanya penggunaan formula.
- Formula yang digunakan dalam penelitian ini merupakan ekstrak gabungan yang memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan oleh BPOM. Optimasi proses produksi dengan pengepresan masih berlangsung.



Hasil-hasil yang telah diperoleh

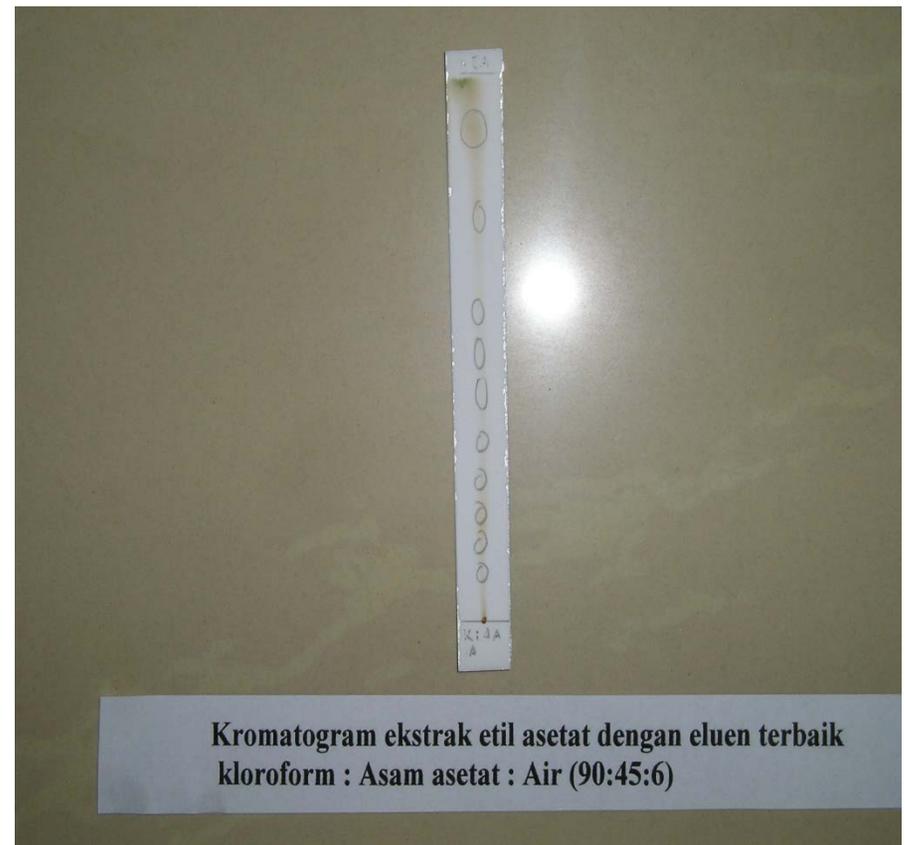
1.1 Uji Klinik tahap I lanjutan

- **Formula tidak toksik dan dapat memperbaiki fungsi hati**
- **Formula dengan dosis yang dicoba baru dapat menurunkan kolesterol total 23,6% dibandingkan simvastatin**
- **Penggunaan selama 2 bulan belum mencapai target yang diinginkan (<200mg)**
- **Kombinasi dengan simvastatin tidak meningkatkan efek hipolidemik dari simvastatin (malah menurunkan)**
- **Efek samping yang perlu diperhatikan adalah penurunan berat badan yang bisa terjadi pada penderita *underweight***

Hasil-hasil yang telah diperoleh

- 1.2. Penentuan senyawa aktif penyusun formula dan struktur kimia pencirinya
Isolasi senyawa aktif pada daun jati belanda ditujukan untuk memperoleh senyawa flavonoid dengan menggunakan ekstrak etanol 70%

Eluen terbaik untuk melakukan fraksinasi adalah kloroform: asam asetat : air dengan perbandingan 90: 45: 6





Hasil fraksinasi kromatografi kolom gravitasi

Keterangan	Bobot kosong	Bobot kosong+Fraksi	Bobot fraksi	Rendemen %
1. F1 (1-6)	83,5793	83,7005	0,1212	5,97
2. F2 (7-50)	79,3962	80,0440	0,6478	31,91
3. F3 (51-68)	92,1900	92,3363	0,1463	7,21
4. F4 (69-96)	82,6067	82,7205	0,1138	5,60
5. F5 (97-106)	84,2104	84,4566	0,2462	12,13
6. F6 (107-116)	71,2692	71,3906	0,1214	5,98
7. F7 (117-124)	75,2429	75,3361	0,1181	5,82
8. F8 (125-132)	53,6108	53,7686	0,1578	7,77
9. F9 (132-142)	36,6708	36,7775	0,1067	5,26
Total =			1,7793 g	

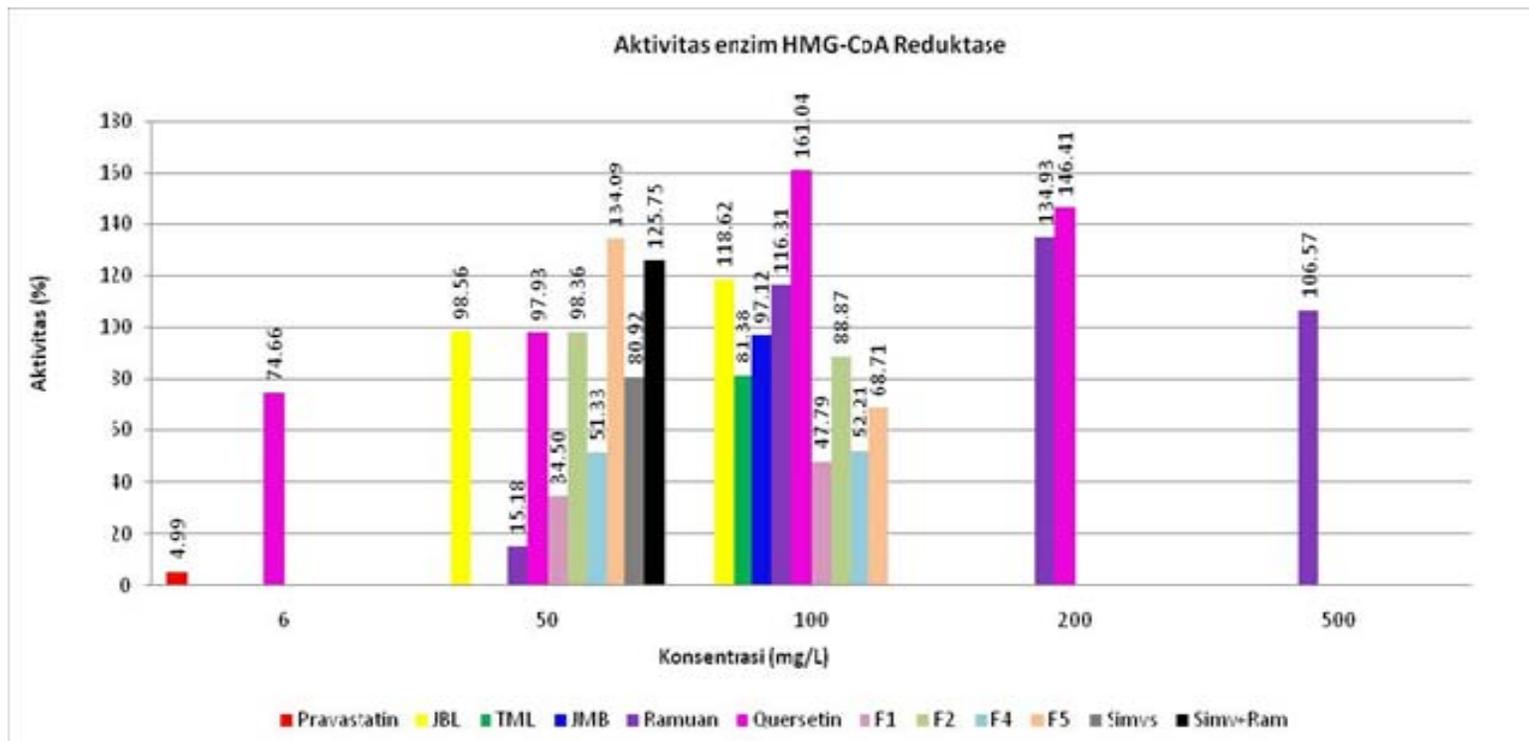
Fraksi 1,2,4 dan 5 selanjutnya diuji daya inhibisinya terhadap aktivitas enzim HMG-CoA reduktase dan dalam proses elusidasi struktur



Hasil-hasil yang telah diperoleh

1.3 Penentuan mekanisme kerja formula antihiperkolesteromia

Daya inhibisi ekstrak dan ramuan terhadap enzim HMG-KoA Reduktase



- ✓ Quersetin pada 6 ppm yang setara dengan kandungan quersetin pada ramuan menunjukkan inhibisi sebesar 25.34%
- ✓ Ramuan pada 50 ppm menunjukkan aktivitas inhibisi 84.82%(tertinggi)
- ✓ Fraksi 1 (50 ppm) → fraksi paling menghambat aktivitas enzim sebesar 65.50%



Hasil-hasil yang telah diperoleh

1.4 Pelatihan dan pembinaan petani dalam menyediakan bahan baku yang berkualitas

- Pusat Studi Biofarmaka LPPM IPB bekerjasama dengan Deptan telah mempunyai petani binaan dalam melakukan budidaya temulawak di Semarang. Pelatihan telah dilakukan untuk memperoleh bahan baku berkualitas sesuai dengan yang diinginkan.
- Potensi produksi dan petani yang akan dibina sudah diidentifikasi dan siap menerapkan SOP yang sudah dimiliki oleh Pusat Studi Biofarmaka LPPM IPB ini.



Hasil-hasil yang telah diperoleh

1.5 Optimasi proses produksi pada skala industri

- Optimasi bahan aktif oleh PT Biofarindo dengan teknik hidrolik press konsisten dapat meningkatkan kadar bahan aktif berkisar dari 50.0 sampai 176.5%
- Analisis stabilitas ramuan/ekstrak baik di PT Biofarindo maupun PT Bintang Toedjoe menunjukkan bahwa ramuan/ekstrak memenuhi persyaratan fisik, mikrobiologi dan bahan aktif. Uji ini menjadi dasar untuk spesifikasi produk sebagai acuan untuk kontrol kualitas produk.



Hasil-hasil yang telah diperoleh

1.6 Kajian strategi pemasaran

- Berdasarkan data IMS Q2 2008 (survey industri farmasi dari Intercontinental Medical Statistics), dinyatakan bahwa pasar obat antikolesterol adalah sebesar Rp 370 Miliar, dengan pertumbuhan sebesar 19.5% dari tahun sebelumnya.
- Pasar ini masih didominasi oleh obat-obat resep (98%) karena umumnya pasien baru mengetahui dirinya menderita kolesterol setelah dilakukan pemeriksaan laboratorium.
- Hal ini sejalan dengan hasil survey konsumen yang dilakukan oleh PT. Bintang Toedjoe, di mana lebih dari 50% responden yang menderita kolesterol mengkonsumsi obat antikolesterol (obat resep dan atau suplemen) dan sebagian besar berdasarkan anjuran dari dokter.



Hasil-hasil yang telah diperoleh

- Dengan populasi penduduk Indonesia sebesar 220 juta orang dan penduduk yang berusia di atas 25 tahun sebesar 50% maka kehadiran produk antikolesterol herbal memiliki peluang yang cukup besar.
- Persepsi positif dari masyarakat akan obat yang berasal dari alam, yang diyakini lebih aman dibanding obat kimia. Selain itu, produk herbal dengan harga ekonomis diharapkan dapat menjangkau lebih banyak lapisan masyarakat



KESIMPULAN

- Ramuan dengan dosis 1,722 gram/hari, belum mampu menurunkan kolesterol secara bermakna, baru mencapai 5.40% dan 24.72% dari daya penurunan oleh simvastatin 10mg.
- Uji klinik tahap II dengan pengubahan dosis perlu dilakukan dan sudah mulai dikerjakan, dosis yang digunakan berdasarkan pendekatan *in vitro* dan hasil uji klinik tahap I.
- Senyawa quersetin dapat dijadikan senyawa pencari dan bekerja sebagai inhibitor enzim pada konsentrasi kecil, dengan pola inhibisi yang sama dengan ramuan yaitu makin kecil dengan meningkatnya konsentrasi.



KESIMPULAN (Lanjutan)

- Fraksi F_1 dengan eluen kloroform merupakan fraksi yang paling aktif dari fraksi yang diuji.
- Optimasi bahan aktif oleh PT Biofarindo dengan teknik hidrolis press konsisten dapat meningkatkan kadar bahan aktif berkisar dari 50.0 sampai 176.5%
- Analisis stabilitas ramuan/ekstrak baik di PT Biofarindo maupun PT Bintang Toedjoe menunjukkan bahwa ramuan/ekstrak memenuhi persyaratan fisik, mikrobiologi dan bahan aktif. Uji ini menjadi dasar untuk spesifikasi produk sebagai acuan untuk kontrol kualitas produk.



KESIMPULAN (Lanjutan)

- Petani binaan, SOP bahan baku dan lokasi sumber bahan baku telah dibina, disusun dan identifikasi. Sebagai upaya penjaminan bahan baku berkualitas.
- Survey konsumen dan survey pasar menunjukkan produk herbal antihiperkolesterolemia potensial untuk dipasarkan.
- Pengembangan produk tahap lab trial dan pilot di PT Bintang Toedjoe sudah selesai, registrasi produk dalam bentuk fitofarmaka dan atau sediaan lain menunggu hasil uji klinik tahap II. PT Bintang Toedjoe siap melakukan produksi dan pemasaran produk.



Terimakasih



atas perhatiannya