



UBAYA
UNIVERSITAS SURABAYA

***Peran Farmasis & Teknologi Farmasi
Dalam Upaya Menurunkan “Maternal Mortality Risk”***

Oleh:

Dr. R. R. Christina Avanti, M.Si., Apt.
Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi

Disampaikan pada
Rapat Terbuka Senat Universitas Surabaya
dalam rangka
Dies Natalis ke-46 Universitas Surabaya

Surabaya, 11 Maret 2014



UBAYA
UNIVERSITAS SURABAYA

***Peran Farmasis & Teknologi Farmasi
Dalam Upaya Menurunkan “Maternal Mortality Risk”***

Oleh:

Dr. R. R. Christina Avanti, M.Si., Apt.

Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi

Disampaikan pada
Rapat Terbuka Senat Universitas Surabaya
dalam rangka
Dies Natalis ke-46 Universitas Surabaya

Surabaya, 11 Maret 2014

**PERAN FARMASIS DAN TEKNOLOGI FARMASI
DALAM UPAYA MENURUNKAN *MATERNAL MORTALITY RISK***

Dr. R. R. Christina Avanti, M.Si., Apt

Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

Yang terhormat Ketua dan Anggota Senat Universitas Surabaya, Ketua dan Pengurus Yayasan Universitas Surabaya, Ketua dan Anggota Pembina Yayasan Ubaya, Ketua dan Anggota Badan Pengawas Yayasan Ubaya, jajaran pimpinan Ubaya, para sejawat, para undangan, staf akademik dan non akademik Ubaya, pengurus Ikatan Alumni Ubaya, perwakilan mahasiswa Ubaya, serta para hadirin yang berbahagia.

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh, salam sejahtera bagi kita semua.

Pertama-tama saya sampaikan terima kasih kepada Pimpinan Ubaya atas kepercayaan yang diberikan untuk menyampaikan pidato ilmiah pada acara Dies Natalis Ubaya yang ke 46. Sungguh merupakan kehormatan bagi saya dan Fakultas Farmasi Ubaya untuk memperoleh kepercayaan ini. Pada kesempatan ini pula saya dengan bangga menyampaikan kepada hadirin yang berbahagia bahwa pada tahun ini Fakultas Farmasi Ubaya telah membuka konsentrasi baru pada program studi Pasca Sarjana Ilmu Farmasi, yaitu Magister Farmasi Industri. Program ini merupakan kolaborasi antara Ubaya dengan *Rijkuniversiteit Groningen*, Belanda dalam menyiapkan farmasis di bidang teknologi farmasi, regulasi, pengembangan produk, manufaktur, dan penjaminan mutu sediaan farmasi yang mampu bersaing di era global.

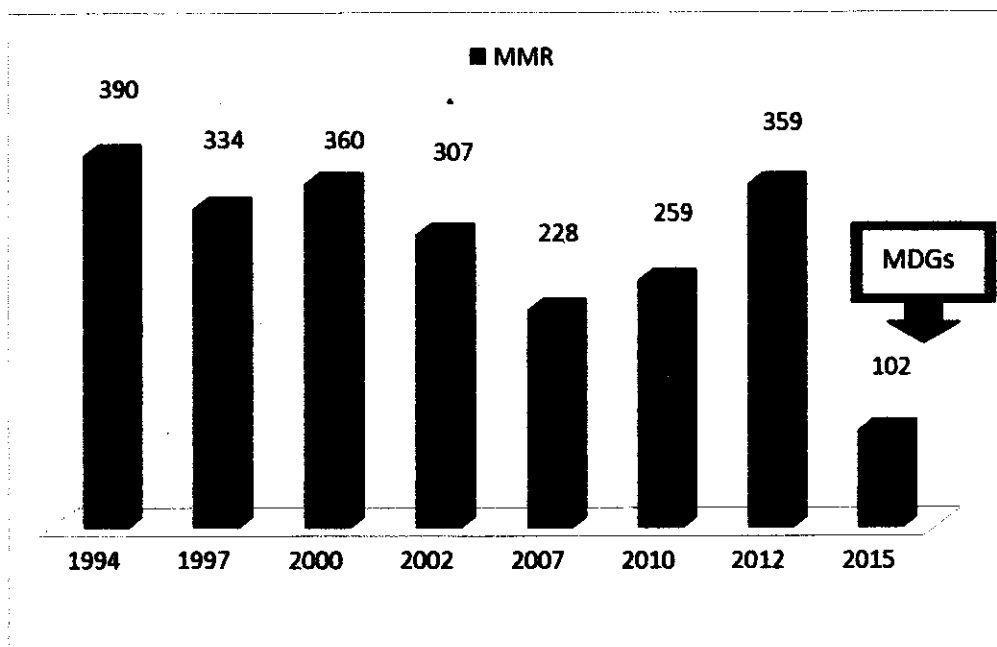
Hadirin yang saya hormati,

Berangkat dari keprihatinan atas tingginya angka kematian ibu (*maternal mortality*) di negara-negara berkembang, terutama yang berada di daerah terpencil dan beriklim tropis, dan dengan bekal pengetahuan dalam Teknologi Farmasi yang masih terbatas, perkenankanlah saya pada hari ini menyampaikan pidato ilmiah yang berjudul "Peran Farmasis dan Teknologi Farmasi dalam upaya menurunkan *maternal mortality risk*".

Sebelum masuk ke dalam inti pidato, saya ingin mengajak hadirin melihat fakta-fakta yang ada di depan kita.

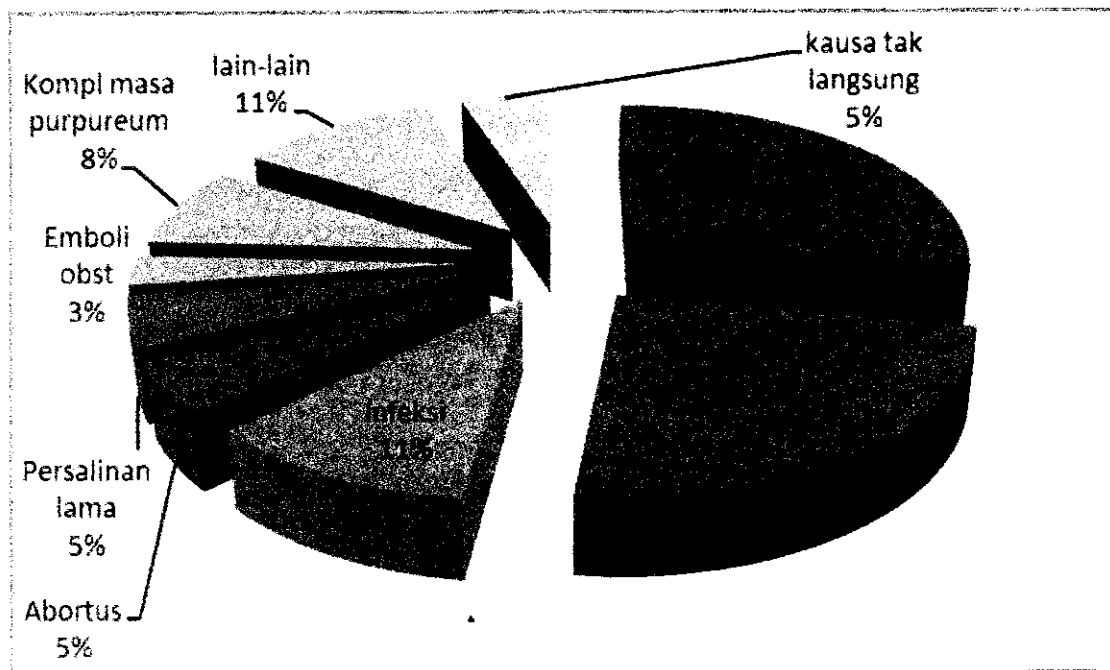
Prevalensi

Meskipun telah mengalami kemajuan politik dan ekonomi yang pesat selama dekade terakhir, Indonesia masih perlu berjuang dengan tingginya angka kematian ibu. Menurut Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2007, terdapat 228 kematian ibu per 100.000 kelahiran hidup, menempatkan Indonesia sebagai negara dengan angka kematian ibu tertinggi di Asia Tenggara. Mengurangi tingkat kematian ibu di Indonesia menjadi pertimbangan yang paling mendesak, oleh karena itu Indonesia menetapkan target pada *Millenium Development Goals (MDGs)* untuk menurunkan angka kematian ibu menjadi 102 per 100.000 kelahiran hidup di tahun 2015. Namun, data dari SDKI tahun 2012 menunjukkan bahwa pada tahun 2011 masih terdapat 359 kematian ibu per 100.000 kelahiran hidup.



Gambar 1 Kematian ibu pasca persalinan pada setiap 100,000 kelahiran hidup (*Maternal Mortality Ratio*) di Indonesia (SDKI, 2012).

Berbagai upaya telah dilakukan pemerintah untuk menurunkan *maternal mortality*, termasuk menggiatkan kembali program Keluarga Berencana antara lain dengan mendorong penggunaan yang lebih luas Metode Kontrasepsi Jangka Panjang (MKJP), penambahan berbagai fasilitas kesehatan dan melakukan upaya-upaya pencegahan resiko *maternal mortality* serta aktif mencari akar permasalahan dan mencari solusi yang tepat.



Gambar 2 Persentase penyebab maternal mortality di Indonesia (Depkes RI, 2013).

Patut direnungkan bahwa sekitar 28% penyebab utama kematian pada ibu bersalin di Indonesia adalah perdarahan pasca persalinan (*post-partum hemorrhage*) dan 24% karena eklamsia. Hal ini terutama disebabkan kurangnya akses ke pelayanan kesehatan, termasuk diantaranya adalah kurangnya perawatan obstetrik esensial dan pasokan peralatan serta obat-obatan. Masalah demografi juga merupakan salah satu kendala dalam hal akses ke pelayanan kesehatan. Indonesia adalah Negara kepulauan terbesar di dunia yang terletak di wilayah tropis dengan luas mencakup hampir 2 juta km persegi, terdiri dari 13.667 pulau dan sekitar 6.000 pulau telah dihuni. Meski fasilitas kesehatan dan Puskesmas telah ditambah, dan Puskesmas juga dilengkapi dengan peralatan yang jauh lebih baik, memiliki tenaga medis, bidan dan paramedis yang lebih terlatih, namun masih didapatkan fakta bahwa 80 persen kasus kematian ibu terjadi di unit pelayanan primer, baik di Puskesmas atau bidan (klinik).

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), setengah juta perempuan di Afrika, Asia, dan Amerika Latin meninggal setiap tahunnya akibat masalah selama kehamilan dan persalinan. Dinyatakan pula bahwa setidaknya 25% dari kematian dapat dikaitkan dengan pendarahan pasca persalinan, yang terutama disebabkan oleh kegagalan rahim untuk berkontraksi secara memadai setelah persalinan (Khan, et al. 2006).

Peran Farmasis

Bila dilihat dari semua upaya yang telah dilakukan, masih belum tampak adanya peran farmasis dalam usaha-usaha mempercepat tercapainya salah satu target MDGs ini. Padahal tanggung jawab ini tentu saja harus menjadi beban seluruh profesi kesehatan. Tidak hanya tenaga medis, bidan, dan paramedis yang dibutuhkan kesigapannya, tenaga farmasis juga dibutuhkan untuk bersama-sama bekerja mendukung pemerintah untuk menurunkan angka kematian ibu yang terutama disebabkan oleh perdarahan pasca persalinan.

Dari tinjauan kefarmasian, salah satu dari tanggung jawab farmasis adalah menyediakan sediaan obat yang efektif, stabil dan aman bagi penderita. Oleh karena itu saya akan ajak hadirin sekalian untuk berpikir sebagai seorang farmasis, yaitu dengan meninjau obat-obat yang sering digunakan untuk mengatasi perdarahan pasca persalinan dan apakah yang bisa kita lakukan untuk dapat menyediakan obat-obat tersebut dari proses pembuatan hingga sampai ke penderita dalam potensi yang masih efektif, stabil dan aman.

Obat-obatan yang biasa digunakan untuk mengatasi perdarahan pasca persalinan diantaranya adalah ergometrine, ethylergometrine, oksitosin, dan desamino-oksitosin, yang merupakan obat-obat golongan peptida. Seperti yang tercantum dalam pernyataan bersama ICM – FIGO (International Confederation of Midwives 2012), saat ini obat pilihan pertama untuk mencegah dan mengatasi perdarahan pasca persalinan adalah oksitosin (Dyer, et al. 2010). Oksitosin adalah hormon siklik nonapeptide [urutan : cyclo (Cys¹ - Tyr² - Ile³ - Gln⁴ - Asn⁵ - Cys⁶) , - Pro⁷ - Leu⁸ - Gly⁹ - NH²], yang secara alami diproduksi di hipotalamus. Oksitosin merupakan hormon yang bertanggung jawab

untuk merangsang kontraksi uterus pada rahim saat proses persalinan dan pelepasan plasenta dari rahim (Gimpl and Fahrenholz 2001). Selain itu hormon ini juga berfungsi untuk mengeluarkan air susu dan merangsang kontraksi pada kelenjar mammae (payudara) pada ibu menyusui (White-Traut, et al. 2009).

Suksesnya penelitian sintesis peptida menghasilkan oksitosin yang saat ini tersedia dalam bentuk sintesis (Bishop 1958; du Vigneaud, et al. 1953) dan telah banyak digunakan untuk indikasi seperti induksi persalinan, augmentasi persalinan, perdarahan pasca persalinan, dan juga untuk indikasi lainnya, seperti diabetes insipidus dan *shock* akibat dilatasi pembuluh darah. Fungsi tambahan yang dilaporkan untuk oksitosin mencakup efek antiduretic dan kontraksi pembuluh darah (Conrad, et al. 1986; Somlyo, et al. 1965).

Oksitosin tersedia dalam berbagai bentuk sediaan, diantaranya bentuk sediaan oral dan sublingual (WHO, 2012), bentuk sediaan parenteral meliputi infus (McAuley, 2013), injeksi intravena (McAuley, 2013), injeksi intramuskular (Hegu, 2013), dan dalam bentuk sediaan inhalasi (Gordon dan Sirigu, 2012).

Salah satu kelemahan formulasi komersial oksitosin saat ini adalah kurang tahan suhu tinggi sehingga sering mengalami peruraian dan penurunan khasiat pada kondisi tropis (Groot, et al. 1994; Hogerzeil, et al. 1993). Patut dicermati bahwa, meskipun ketersediaan oksitosin ini telah sangat menurunkan angka kematian ibu di negara maju namun perdarahan pasca persalinan ini masih tetap menjadi penyebab utama kematian ibu di daerah terpencil dan beriklim tropis. Larutan injeksi oksitosin yang selama ini digunakan, memerlukan rantai dingin untuk menjaga potensi dan efektivitasnya. Rantai dingin yang dimaksud adalah bahwa oksitosin harus dijaga kondisinya untuk tetap berada dalam suhu dingin (2-8°C) selama proses pembuatan, transportasi, penyimpanan dan distribusinya.

WHO melaporkan bahwa tidak ada kehilangan potensi oksitosin dalam sediaan larutan injeksi setelah 12 bulan penyimpanan berpendingin (2-8°C). Namun, oksitosin kehilangan 14% dari potensinya setelah 1 tahun pada 30°C (de Groot, et al. 1995).

Dalam penggunaannya oksitosin sering dicampurkan dengan larutan infus Ringer Laktat dan diteteskan perlahan melalui selang infus. Dalam penelitian yang dilakukan Trissel dkk. (2006) diketahui bahwa konsentrasi oksitosin dalam larutan Ringer laktat berkurang sekitar 10% setelah penyimpanan 35 hari pada suhu kamar (sekitar 23°C) (Trissel LA, Zhang Y, Douglass K, Kastango E. 2006). Studi stabilitas yang dilakukan oleh Groot dkk (Groot, et al. 1994) juga menyatakan bahwa tablet oxytocic untuk pemberian oral (ergometrine, ethylergometrine, oksitosin, dan desamino-oksitosin) juga tidak stabil dalam kondisi simulasi tropis.

Stabilitas yang buruk pada temperatur tinggi menyebabkan penggunaan oksitosin di banyak negara berkembang terutama di wilayah tropis masih sangat terbatas. Hal ini berarti bahwa ada kebutuhan yang jelas untuk formulasi oksitosin yang stabil untuk suhu tropis. Kebutuhan tersebut dapat terpenuhi apabila dilakukan usaha-usaha dengan melibatkan pengetahuan di bidang kefarmasian yang komprehensif serta teknologi pengolahan sediaan obat yang baik.

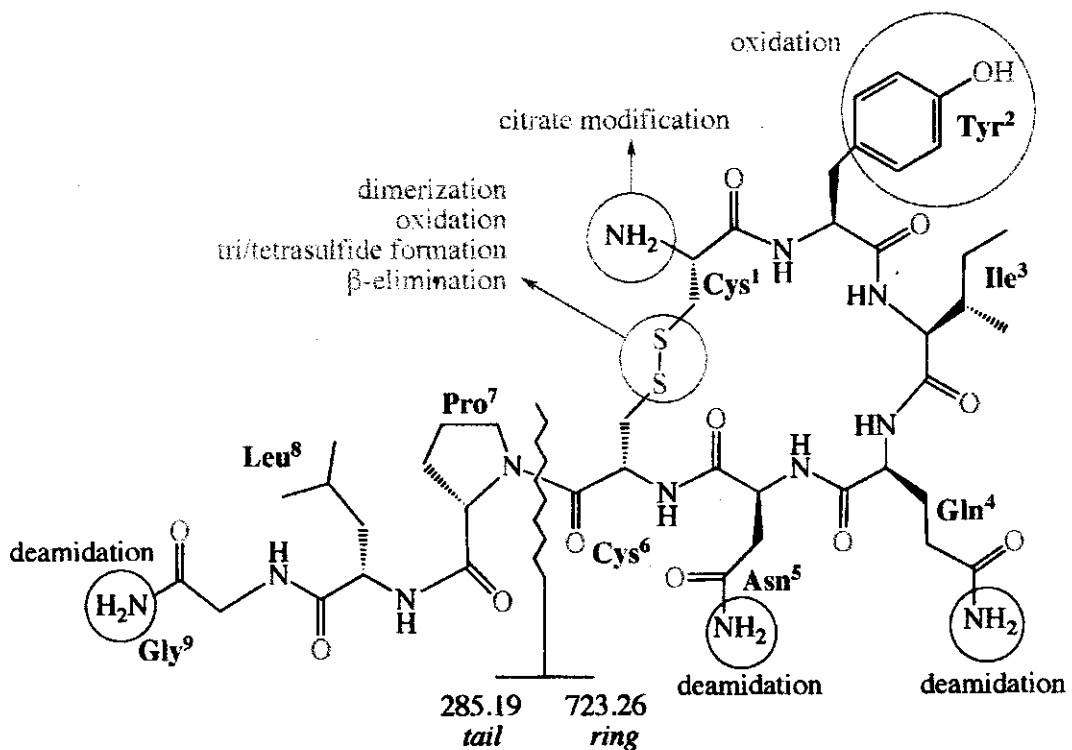
Peran Teknologi Farmasi: Tahapan Praformulasi

Sebelum tahapan formulasi untuk mencapai peningkatan kestabilan oksitosin, ada tahapan praformulasi, yaitu mengamati terlebih dahulu karakteristik fisik dan kimia bahan aktif dan bahan tambahan. Dalam hal ini stabilitas fisika dan kimia oksitosin diamati dan perlu terlebih dahulu diketahui apa saja yang dapat menyebabkan peruraian oksitosin. Hal ini melibatkan ilmu kimia farmasi analisis dan peralatan analisis, seperti Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (HPLC) dan Spektrofotometri Massa (MS). Dari HPLC dan MS dapat diketahui hasil-hasil peruraian oksitosin, sebagai dasar penentuan mekanisme peruraiannya. Selanjutnya dilakukan penelitian untuk mengembangkan formula berdasarkan mekanisme peruraiannya.

Berbagai temuan telah menghasilkan data karakteristik fisika dan kimia oksitosin, diantaranya kestabilan fisika dan kimia oksitosin dalam berbagai larutan dalam air. Dari hasil pengamatan diketahui bahwa larutan Ringer laktat mampu menstabilkan oksitosin dalam media air pada suhu rendah (4°C). Namun pada suhu yang lebih tinggi (55°C),

stabilitas oxytocin dalam larutan Ringer laktat lebih buruk dibandingkan dengan adanya larutan penyangga sitrat atau asetat. Temuan ini dapat dikaitkan dengan pH dan/atau jumlah ion logam dalam larutan (Avanti, et al. 2011).

Air dan cairan fisiologis tubuh memiliki pH yang netral yaitu berkisar antara 6,0-7,5. Oksitosin di dalam larutan Ringer laktat memiliki pH 6,4 dan mengandung kurang dari 2 mM ion logam divalen. Penelitian Hawe dkk. (Hawe, et al. 2009) mengamati bahwa peruraian oksitosin sangat tergantung pada pH formulasi, dengan stabilitas tertinggi pada pH 4,5. Oleh karena itu, pH 6,4 dapat menyebabkan peningkatan laju peruraian oksitosin. Namun, memformulasi oksitosin dalam larutan penyangga asetat pada pH 4,5 hanya dapat mempertahankan sekitar 30% potensi oksitosin setelah penyimpanan 1 bulan pada suhu 55°C.



Gambar 3 Struktur molekul oksitosin dan berbagai kemungkinan mekanisme peruraiannya (Avanti, et al. 2012).

Pada pH 4.5, peruraian oksitosin terutama disebabkan oleh hidrolisis, deamidasi, oksidasi, hidrolisis, dan dimerisasi (Avanti, et al. 2012; Hawe, et al. 2009). Deamidasi kemungkinan terjadi pada residu Gln⁴ (Joshi, et al. 2005), Asn⁵ (Yang and Zubarev 2010), dan Gly⁹ (Robinson 2002). Dalam kondisi asam yang tinggi (pH di bawah 3.0), deamidasi dari Asn⁵ dan Gln⁴ terjadi dengan hidrolisis langsung (Hawe, et al. 2009). Oksidasi kemungkinan terjadi di Tyr² (Leeuwenburgh, et al. 1997) dan Cys^{1,6} (Fiser and Simon 2000), sedangkan dimerisasi kemungkinan terjadi karena pertukaran tiol di Cys^{1,6} (Klingenberg and Appel 1989). Dari hasil penelitian lanjutan yang telah dilakukan, ditemukan bahwa putusnya jembatan disulfida adalah penyebab utama jalur peruraian oxytocin (Avanti, et al. 2012; Hawe, et al. 2009).

Peranan Teknologi Farmasi: Tahapan Formulasi dan Evaluasi

Setelah mengetahui mekanisme peruraian oksitosin, kemudian dicoba berbagai cara untuk mencegah putusnya jembatan disulfida. Para ahli sintesis kimia telah mencoba mengganti berbagai asam amino yang rentan terhadap peruraian, namun untuk dapat digunakan menggantikan oksitosin yang ada saat ini masih memerlukan proses yang panjang.

Dalam larutan air, peptida sering tidak stabil. Peptida memiliki struktur unik yang berbeda dari protein dalam hal bahwa mereka lebih kecil dan jarang memiliki kecenderungan untuk peruraian fisik. Peptida sering tidak memiliki tatanan struktur yang lebih tinggi yang dapat menyerap gugus reaktif, rantai samping hampir semua residu asam amino sepenuhnya terkena pelarut, sehingga memungkinkan kontak maksimal dengan pelarut dan tingkat peruraian tampaknya berkorelasi dengan tingkat paparan pelarut. Jalur degradasi peptida yang terutama tergantung pada urutan asam amino. Jalur degradasi paling menonjol untuk peptida adalah hidrolisis, oksidasi, dan dimerisasi.

Berdasarkan pengetahuan tentang struktur peptida dan pemahaman tentang jalur peruraian yang dominan, strategi formulasi dapat dikembangkan untuk mencapai stabilitas yang memadai (Avanti, et al. 2014). Memformulasi peptida dalam pH spesifik

dengan larutan penyangga tertentu, mampu menghindari spesies oksigen reaktif, dan meminimalkan paparan pelarut, sehingga menghilangkan proses peruraian kimia. Peningkatan viskositas larutan dengan menggunakan gula atau polimer dapat mengurangi mobilitas peptida dan selanjutnya peruraian fisik juga menjadi berkurang kecepatannya (Avanti, et al. 2014).

Memformulasi oksitosin dalam penyangga yang cocok dan pendispersian dengan gula yang kemudian dikeringkan menjadi serbuk dengan cara pembekuan (beku kering) atau yang sering dikenal dengan liofilisasi dapat sangat meningkatkan kestabilan oksitosin terhadap suhu dan kelembaban. Dari penelitian (dalam proses publikasi), telah dihasilkan formula serbuk hasil liofilisasi yang telah menghasilkan formulasi oksitosin yang stabil. Oksitosin serbuk ini nantinya dilarutkan dalam aqua pro injeksi sebelum digunakan. Formulasi oksitosin ini terdiri dari kombinasi eksepian yang umum digunakan yaitu penyangga sitrat dan trehalosa. Dari hasil pengamatan stabilitasnya ditemukan bahwa lebih dari 96% oxytocin masih aktif bila terkena suhu 40°C dengan kelembaban relatif 75% selama satu tahun yang berarti bahwa ketika diekstrapolasikan formula ini stabil selama 3 tahun pada suhu 30°C (Anonymous 2003). Namun temuan ini dianggap masih belum menyelesaikan masalah karena serbuk beku kering dikatakan tidak menguntungkan secara ekonomis. Dalam praktiknya serbuk tersebut harus disertai dengan air steril untuk melarutkan serbuk sebelum diinjeksikan (aqua pro injeksi) dalam wadah terpisah yang memerlukan biaya produksi dan transportasi yang dua kali lipat lebih besar.

Telah dikembangkan sebuah alat injeksi yang dapat digunakan untuk menyediakan serbuk kering obat sekaligus dengan air steril di dalam satu wadah yang bersekat dan dapat dibuka seketika untuk mencampur cairan dan serbuk saat akan diinjeksikan (*dual chamber syringe*). Hanya saja alat injeksi ini terbuat dari bahan gelas khusus yang bobotnya cukup berat dan biaya produksinya relatif mahal.

Suatu formula injeksi oksitosin dalam bentuk larutan dalam air masih tetap sangat dibutuhkan. Salah satu cara yang efektif meningkatkan stabilitas beberapa peptida dalam larutan air adalah dengan menggunakan garam logam bervalensi dua (divalent)

dalam kombinasi dengan larutan penyangga yang cocok. Hasil penelitian juga telah menunjukkan bahwa stabilitas oksitosin sangat meningkat bila diformulasikan dalam larutan penyangga sitrat dalam kombinasi dengan ion logam divalen (Avanti, et al. 2011). Dalam berbagai penelitian lanjutan hasil kolaborasi Ubaya dengan *Rijkuniversiteit Groningen* dan *Top Institute Pharma*, Belanda, telah diketahui bahwa berbagai kombinasi ion logam divalen dan larutan penyangga yang mengandung gugus dikarboksilat dapat meningkatkan kestabilan oksitosin dalam larutan air (Avanti, et al. 2013a; Avanti, et al. 2013b). Namun, formulasi cair yang memenuhi persyaratan menjadi stabil selama 2 tahun pada 40°C belum dapat dicapai.

Peranan Teknologi Farmasi: Tahapan Penyimpanan dan Distribusi

Disamping sifatnya yang tidak stabil terhadap suhu dan kelembaban, oksitosin juga tidak stabil terhadap cahaya (Mozziconacci and Schoneich 2012). Sistem yang bersuhu dingin dan terlindung dari cahaya diperlukan dalam proses distribusi dan penyimpanannya. Kesulitan timbul karena kita tidak dapat secara pasti menentukan apakah oksitosin masih berada dalam kondisi baik ataukah telah berkurang potensinya. Semua peralatan canggih yang digunakan untuk mendeteksi ketidakstabilan oksitosin membutuhkan biaya dan ketrampilan yang sulit sekali dijangkau dalam masa ini. Apa yang dapat dilakukan hanyalah memonitor sistem penyimpanan dan distribusi lalu memprediksi potensinya dari data hasil penelitian. Penelitian-penelitian untuk menemukan sistem analisis yang mudah dan cepat serta terjangkau untuk mendeteksi kestabilan oksitosin masih berlangsung hingga saat ini.

Rekomendasi

Dari sudut pandang Teknologi Farmasi, ada beberapa solusi yang dapat direkomendasikan untuk mengatasi kebutuhan mendesak akan ketersediaan oksitosin, tiga diantaranya yaitu:

1. Di tempat-tempat di mana tidak tersedia almari pendingin, oksitosin injeksi yang tersedia saat ini dapat disimpan pada suhu kamar, asalkan diganti setiap enam bulan

dan diberi label tambahan yang lengkap dalam hal lama penyimpanannya pada berbagai suhu.

2. Pengembangan lebih lanjut dari formulasi cair oksitosin dengan meningkatkan stabilitasnya. Skrining lebih lanjut dari kombinasi kation divalen dan larutan penyangga pada berbagai konsentrasi dan berbagai derajat keasaman dapat menghasilkan produk dengan stabilitas yang diperlukan.
3. Sebuah formulasi serbuk beku kering yang menghasilkan formula oksitosin yang stabil telah berhasil ditemukan dan bisa diperkenalkan segera.

Ketika solusi ini dievaluasi, solusi pertama hanya membutuhkan ketelitian, sistem penyimpanan, transportasi dan distribusi yang tepat yang memungkinkan untuk mengganti ampul injeksi oksitosin setiap setengah tahun. Solusi kedua dapat berpotensi menjadi solusi yang paling ideal karena biaya produksi yang rendah. Namun, masih diperlukan penelitian lanjutan untuk menemukan formulasi yang optimal. Selanjutnya, setelah dikembangkan, pengenalan cepat produk akan tergantung pada kesediaan dari pihak berwenang yang bertanggung jawab untuk melepas produk tersebut sebagai pengganti produk saat ini, tanpa melalui proses pendaftaran yang rumit. Karena jika proses pendaftaran dilakukan seperti pendaftaran obat baru, pasti membuat biaya menjadi lebih tinggi, bahkan terlalu tinggi untuk salah satu negara yang relevan dalam proyek ini. Seharusnya dalam hal ini juga perlu disadari bahwa pengganti yang diusulkan ini dari sudut pandang ilmiah tidak akan mengakibatkan resiko keselamatan terkait dengan hanya menggantikan satu formulasi parenteral untuk formulasi parenteral lain. Dalam hal ini juga diperlukan industri farmasi lokal yang bersedia memproduksi oksitosin injeksi ini untuk menekan biaya produksi dan menerima resiko keuntungan yang kecil sebagai bentuk dari *Corporate Social Responsibility*. Berkenaan dengan pilihan ketiga, pengenalan cepat dari produk serbuk beku kering seperti yang telah dikembangkan, tidak hanya tergantung pada kesediaan untuk menerima peningkatan terkait dalam biaya proses dan biaya barang tetapi juga pada kesediaan dari pihak berwenang yang bertanggung jawab untuk melepas produk tersebut sebagai pengganti produk saat ini, tanpa melalui proses pendaftaran yang rumit sama seperti formulasi cair.

Dengan demikian, salah satu dari tiga solusi yang dijelaskan di sini untuk membuat oksitosin tersedia bagi para ibu di negara berkembang beriklim tropis jelas membutuhkan tidak lebih dari sekedar “*good will*” dan “*funding*”.

Akhir kata saya ucapkan terima kasih atas perhatian para hadirin yang telah mengikuti penyampaian pidato ilmiah ini hingga akhir. Tidak lupa saya ucapkan terima kasih kepada Rektor, Dekan dan Kepala Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi, serta para kolega di Ubaya yang telah membantu memberikan masukan untuk pidato ilmiah ini dan gambar yang ditampilkan.

Wabillahi taufiq wal hidayah, wassalamu’alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Daftar Pustaka

- International Conference on Harmonisation: Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV; Stability Testing of New Drug Substances and Products; availability. Notice. 2003. Fed. Regist., 68, 65717-8.
- Avanti, C., Jiskoot, W., Schöneich, W., Hinrichs, W., Frijlink, H., 2014. Current Strategies for Stabilization of Therapeutic Peptides in Aqueous Formulations. *Drug Discov. Today*, in preparation.
- Avanti, C., Amorij, J.P., Setyaningsih, D., Hawe, A., Jiskoot, W., Visser, J., Kedrov, A., Driessen, A.J., Hinrichs, W.L., Frijlink, H.W., 2011. A new strategy to stabilize oxytocin in aqueous solutions: I. The effects of divalent metal ions and citrate buffer. *AAPS J.*, 13, 284-90.
- Avanti, C., Hinrichs, W.L., Casini, A., Eissens, A.C., Dam, A.V., Kedrov, A., Driessen, A.J., Frijlink, H.W., Permentier, H.P., 2013a. The formation of oxytocin dimers is suppressed by the zinc-aspartate-oxytocin complex. *J. Pharm. Sci.*, 102, 1734-1741.
- Avanti, C., Oktaviani, N.A., Hinrichs, W.L., Frijlink, H.W., Mulder, F.A., 2013b. Aspartate buffer and divalent metal ions affect oxytocin in aqueous solution and protect it from degradation. *Int. J. Pharm.*, 444, 139-145.
- Avanti, C., Permentier, H.P., Dam, A., Poole, R., Jiskoot, W., Frijlink, H.W., Hinrichs, W.L., 2012. A new strategy to stabilize oxytocin in aqueous solutions: II. Suppression of cysteine-mediated intermolecular reactions by a combination of divalent metal ions and citrate. *Mol. Pharm.*, 9, 554-562.
- Avanti, C., Saluja, V., van Streun, E.L., Frijlink, H.W., Hinrichs, W.L., 2014. Stability of Lysozyme in Aqueous Extremolyte Solutions during Heat Shock and Accelerated Thermal Conditions. *PLoS One*, 9, e86244.
- Bishop, E.H., 1958. Synthetic oxytocin; a clinical evaluation. *Obstet Gynecol*, 11, 290-4.
- Conrad, K.P., Gellai, M., North, W.G., Valtin, H., 1986. Influence of oxytocin on renal hemodynamics and electrolyte and water excretion. *Am. J. Physiol.*, 251, F290-6.
- de Groot, A.N., Hekster, Y.A., Vree, T.B., van Dongen, P.W., 1995. Oxytocin and desamino-oxytocin tablets are not stable under simulated tropical conditions. *J Clin Pharm Ther*, 20, 115-9.
- du Vigneaud, V., Ressler, C., Trippett, S., 1953. The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *J. Biol. Chem.*, 205, 949-57.
- Dyer, R.A., van Dyk, D., Dresner, A., 2010. The use of uterotonic drugs during caesarean section. *Int. J. Obstet. Anesth.*, 19, 313-19.

Fiser, A., Simon, I., 2000. Predicting the oxidation state of cysteines by multiple sequence alignment. *Bioinformatics*, 16, 251-256.

Gimpl, G., Fahrenholz, F., 2001. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev*, 81, 629-83.

Groot, A.N.J.A.D., Vree, T.B., Hogerzeil, H.V., Walker, G.J.A., 1994. WHO Action Programme on Essential Drugs: Stability of Oral Oxytocics in Tropical Climates : Results of Simulation Studies on Oral Ergometrine, Oral Methylegometrine, Buccal Oxytocin and Buccal Desamino-Oxytocin, World Health Organization, Geneva.

Hawe, A., Poole, R., Romeijn, S., Kasper, P., van der Heijden, R., Jiskoot, W., 2009. Towards heat-stable oxytocin formulations: analysis of degradation kinetics and identification of degradation products. *Pharm. Res.*, 26, 1679-88.

Hogerzeil, H.V., Walker, G.J.A., De Goeje, M.J., 1993. Stability of injectable oxytocics in tropical climates. World Health Organization, Geneva, WHO/DAP/93.6.

International Confederation of Midwives, 2012. International Confederation of Midwives. International Federation of Gynaecology and Obstetrics. Joint statement management of the third stage of labour to prevent post-partum haemorrhage. <http://www.internationalmidwives.org/Whatwedo/Programmes/POPPHI/PostPartumHaemorrhage/tabid/339/Default.aspx>, 2012.

Joshi, A.B., Sawai, M., Kearney, W.R., Kirsch, L.E., 2005. Studies on the mechanism of aspartic acid cleavage and glutamine deamidation in the acidic degradation of glucagon. *J. Pharm. Sci.*, 94, 1912-1927.

Khan, K.S., Wojdyla, D., Say, L., Gulmezoglu, A.M., Van Look, P.F., 2006. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*, 367, 1066-74.

Klingenberg, M., Appel, M., 1989. The uncoupling protein dimer can form a disulfide cross-link between the mobile C-terminal SH groups. *Eur J Biochem*, 180, 123-131.

Leeuwenburgh, C., Rasmussen, J.E., Hsu, F.F., Mueller, D.M., Pennathur, S., Heinecke, J.W., 1997. Mass spectrometric quantification of markers for protein oxidation by tyrosyl radical, copper, and hydroxyl radical in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic plaques. *J. Biol. Chem.*, 272, 3520-3526.

Mozziconacci, O., Schoneich, C., 2012. Photodegradation of oxytocin and thermal stability of photoproducts. *J. Pharm. Sci.*, 101, 3331-3346.

Robinson, N.E., 2002. Protein deamidation. *Procl. Natl. Acad. Sci.*, 99, 5283-8.

Somlyo, A.V., Woo, C.Y., Somlyo, A.P., 1965. Responses of Nerve-Free Vessels to Vasoactive Amines and Polypeptides. *Am J Physiol*, 208, 748-53.

Trissel LA, Zhang Y, Douglass K, Kastango E., 2006. Extended Stability of Oxytocin in common infusion solution. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 10, 156-158.

White-Traut, R., Watanabe, K., Pournajafi-Nazarloo, H., Schwertz, D., Bell, A., Carter, C.S., 2009. Detection of salivary oxytocin levels in lactating women. *Dev Psychobiol*, 51, 367-73.

Yang, H., Zubarev, R.A., 2010. Mass spectrometric analysis of asparagine deamidation and aspartate isomerization in polypeptides. *Electrophoresis*, 31, 1764-72.

Biodata

Dr. R. R. Christina Avanti, M.Si., Apt

Setelah lulus Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Christina bekerja di PT. Sandoz Biochemie Farma Indonesia, Jakarta dan kembali ke Surabaya untuk menempuh pendidikan profesi apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Surabaya. Christina kemudian bergabung menjadi staf akademik di Fakultas Farmasi Ubaya dan melanjutkan studi Magister Ilmu Farmasi di bidang formulasi kosmetik di Universitas Airlangga Surabaya. Christina lulus Doktor dari *Department of Pharmaceutical Technology University of Groningen, The Netherlands*. Ia bekerja dalam proyek yang didanai oleh *The Dutch Top Institute Pharma, The Netherlands* berjudul "*Breaking The Cold Chain of Polypeptide-Based Medicine*" dan menghasilkan paten berjudul "*Peptide Formulations and Uses Thereof*" (WO/2010/030180). Sebagai dosen di Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Ubaya, Christina mengampu beberapa mata kuliah, diantaranya Farmasi Fisika, Formulasi dan Teknologi Sediaan Likuida-Semisolida, Kosmetologi, dan Sistem Penghantaran Obat, serta menginisiasi pendirian program Internasional Magister Farmasi Industri yang berkolaborasi dengan *University of Groningen, The Netherlands*. Di bidang pengabdian pada masyarakat, Christina adalah redaktur pelaksana Jurnal Farmasi Indonesia yang merupakan Jurnal Ilmiah yang dimiliki oleh Ikatan Apoteker Indonesia. Selain aktif sebagai reviewer untuk berbagai jurnal ilmiah dalam dan luar negeri, Christina masih aktif melanjutkan penelitian yang berkolaborasi dengan beberapa institusi di luar negeri dan DIKTI. Christina juga dipercaya untuk menjadi reviewer eksternal untuk lembaga pendanaan riset di Islandia. Tujuan umum dari proyek risetnya saat ini adalah untuk menghasilkan formulasi peptida/protein yang stabil mulai proses pembuatan, transportasi, dan penggunaan terutama di negara-negara berkembang beriklim tropis. Beberapa karya ilmiahnya telah dipublikasi di jurnal internasional (Q_1) diantaranya yang menjadi pustaka rujukan dalam pidato ilmiahnya pada Dies Natalis Ubaya ke 46. Sekarang ini Christina adalah Direktur Kerjasama Kelembagaan Ubaya yang merupakan lembaga strategis di bidang kerjasama luar negeri maupun dalam negeri.



Universitas Surabaya
Jl. Ngagel Jaya Selatan 169
Surabaya
Telp. 031 298-1000
Fax. 031 298-1101