



**KEMENTERIAN KEUANGAN REPUBLIK INDONESIA
SEKRETARIAT JENDERAL
LEMBAGA PENGELOLA DANA PENDIDIKAN**

**KEPUTUSAN DIREKTUR UTAMA
LEMBAGA PENGELOLA DANA PENDIDIKAN**

NOMOR : KEP-51 /LPDP/2019

TENTANG

**PENETAPAN PENERIMA PENDANAAN RISET INOVATIF PRODUKTIF (RISPRO)
KOMPETISI LPDP BATCH I TAHUN 2019**

DIREKTUR UTAMA LEMBAGA PENGELOLA DANA PENDIDIKAN,

- Menimbang** : Bahwa dalam rangka pelaksanaan seleksi atau penilaian proposal Pendanaan Riset Inovatif Produktif (RISPRO) yang akuntabel, maka perlu menetapkan Keputusan Direktur Utama Lembaga Pengelola Dana Pendidikan tentang Penetapan Penerima Pendanaan Riset Inovatif Produktif (RISPRO) Kompetisi LPDP Batch I Tahun 2019;
- Mengingat** : 1. Peraturan Menteri Keuangan Nomor 238/PMK.05/2010 tentang Tata Cara Penyediaan, Pencairan, Pengelolaan, dan Pertanggungjawaban *Endowment Fund* dan Dana Cadangan Pendidikan;
2. Peraturan Menteri Keuangan Nomor 143/PMK.01/2016 tentang Organisasi dan Tata Kerja Lembaga Pengelola Dana Pendidikan;
3. Keputusan Menteri Keuangan Nomor 18/KMK.05/2012 tentang Penetapan Lembaga Pengelola Dana Pendidikan pada Kementerian Keuangan sebagai Instansi Pemerintah yang menerapkan Pola Pengelolaan Keuangan Badan Layanan Umum;
4. Keputusan Menteri Keuangan Nomor 482/KMK.01/2018 tentang Penunjukan Pelaksana Tugas (Plt.) Direktur Utama Lembaga Pengelola Dana Pendidikan.
- Memperhatikan** : Nota Dinas Nomor ND-109/LPDP.5/2019 tentang Laporan Hasil Seleksi Akhir RISPRO Kompetisi LPDP Batch 1 Tahun 2019 tanggal 29 Juli 2019.



KEMENTERIAN KEUANGAN REPUBLIK INDONESIA
SEKRETARIAT JENDERAL
LEMBAGA PENGELOLA DANA PENDIDIKAN

-2-

MEMUTUSKAN:

- Menetapkan : KEPUTUSAN DIREKTUR UTAMA LEMBAGA PENGELOLA DANA PENDIDIKAN TENTANG PENETAPAN PENERIMA PENDANAAN RISET INOVATIF PRODUKTIF (RISPRO) KOMPETISI LPDP BATCH I TAHUN 2019
- PERTAMA : Penerima Pendanaan Riset Inovatif Produktif (RISPRO) Kompetisi LPDP Batch I Tahun 2019 adalah sebagaimana ditetapkan dalam Lampiran Keputusan ini, yang merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari Keputusan ini.
- KEDUA : Syarat dan ketentuan mengenai pemberian Pendanaan Riset Inovatif Produktif (RISPRO) kepada Penerima Pendanaan Riset Inovatif Produktif (RISPRO) Kompetisi LPDP Batch I Tahun 2019 diatur lebih lanjut dalam perjanjian.
- KETIGA : Apabila dikemudian hari ternyata terdapat kekeliruan dalam Keputusan ini, maka akan diadakan perbaikan ataupun penyesuaian sebagaimana mestinya.
- KEEMPAT : Keputusan Direktur Utama ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 31 Juli 2019

Pt. DIREKTUR UTAMA
LEMBAGA PENGELOLA DANA
PENDIDIKAN.


RIONALD SILABAN



KEMENTERIAN KEUANGAN REPUBLIK INDONESIA
SEKRETARIAT JENDERAL
LEMBAGA PENGELOLA DANA PENDIDIKAN

LAMPIRAN KEPUTUSAN DIREKTUR UTAMA
LEMBAGA PENGELOLA DANA PENDIDIKAN NOMOR
KEP- 51 /LPDP/2019 TENTANG PENERIMA
PENDANAAN RISET INOVATIF PRODUKTIF (RISPRO)
KOMPETISI LPDP BATCH I TAHUN 2019

PENERIMA PENDANAAN RISET INOVATIF PRODUKTIF (RISPRO) KOMPETISI LPDP BATCH I TAHUN 2019

No	Judul Riset	Ketua Periset	Institusi	Jangka Waktu Pendanaan	Nilai Pendanaan		
					Tahun I (Rp)	Tahun II (Rp)	Tahun III (Rp)
1.	Pengembangan Benih Jagung Hibrida Dalam Rangka Komersialisasi Produk Teknologi Pemuliaan UB Menuju Kemandirian Pangan	Ir. Arifin Noor Sugiharto, M.Sc., Ph.D	Universitas Brawijaya	2 Tahun	1.194.585.000	1.608.170.000	-
2.	Pengembangan Ayam Lokal Pedaging Unggul IPB-D1 Berbasis Peternakan Rakyat Melalui Kerjasama Industri Peternakan.	Prof. Dr. Ir Cece Sumantri, MSc	Institut Pertanian Bogor	3 Tahun	869.552.000	931.515.000	1.058.235.000
3.	Pengembangan Sistem Cerdas Penimbang dan Pengklasifikasian Tandan Buah Segar untuk Meningkatkan Produktifitas Kelapa Sawit dan Efisiensi Sumberdaya	Dr.Ir. Harsa wardana, M.Eng.	Institut Pertanian Stiper (INSTIPER)	2 Tahun	641.988.000	460.220.000	-
4.	Produk Elektronika Daya Inovatif untuk Sistem Listrik Hibrid Energi Terbarukan pada Rumah Mandiri Energi Masa Depan	Prof. Dr.-Ing. Faizal Arya Samman, ST, MT.	Universitas Hasanuddin	3 Tahun	1.392.284.000	1.412.444.000	1.338.736.000



KEMENTERIAN KEUANGAN REPUBLIK INDONESIA
SEKRETARIAT JENDERAL
LEMBAGA PENGELOLA DANA PENDIDIKAN

-5-

No	Judul Riset	Ketua Periset	Institusi	Jangka Waktu Pendanaan	Nilai Pendanaan		
					Tahun I (Rp)	Tahun II (Rp)	Tahun III (Rp)
9.	Scale-Up Formula Untuk Industri Dan Uji Klinik Gel Mulut Berbahan Aktif Ekstrak Daun Sirih Hitam Sebagai Antimikroba, Antiinflamasi, Dan Analgesik Dalam Penguatan Industri Berbasis Tradisi	Dr. Fajar Prasetya. S.Farm., M.Si., Apt	Universitas Mulawarman	2 Tahun	1.808.898.000	1.677.345.000	-
10.	Komersialisasi Instrumen Deteksi Perubahan Energi Negatif ke Positif Pada Proses Terapi Kesehatan Mental dan Fisik	Prof. Kwartarini Wahyu Yuniarti. M.Med.Sc., Ph.D	Universitas Gadjah Mada	3 Tahun	1.839.466.000	1.901.912.000	1.883.086.000
11.	Industrialisasi Bovin Hidroksiapatit sebagai Bahan Baku Biokompatibel Bonegraft	Dr. Aniek Setiya Budiatin. M.Si., Apt	Universitas Airlangga	2 Tahun	1.414.074.000	801.739.000	-
12.	Formulasi dan Implementasi Kebijakan Perawatan Metoda Kanguru (PMK) di Kota Depok	Prof. dr. Hadi Pratomo. MPH, DrPH	Universitas Indonesia	1 Tahun	310.265.000	-	-



KEMENTERIAN KEUANGAN REPUBLIK INDONESIA
SEKRETARIAT JENDERAL
LEMBAGA PENGELOLA DANA PENDIDIKAN

-9-

No	Judul Riset	Ketua Periset	Institusi	Jangka Waktu Pendanaan	Nilai Pendanaan		
					Tahun I (Rp)	Tahun II (Rp)	Tahun III (Rp)
28.	Pengembangan Pemerintahan Nagari Sebagai Model Implementasi Nilai-nilai Adat dalam Pemerintahan Desa Adat Di Indonesia	Welhendri Azwar, M.Si., Ph.D.	UIN Imam Bonjol Padang	2 Tahun	367.500.000	302.300.000	-
29.	Pengembangan Model Workshop dan Pelatihan Penelitian untuk Peningkatan Riset dan Publikasi Internasional Universitas di Indonesia	Nurdiana Gaus, SS, PGDIP (LPC), Ph.D	Sekolah Tinggi Ilmu Kesejahteraan Sosial Tamalanrea Makassar	2 Tahun	481.675.000	491.352.000	-

Plt. DIREKTUR UTAMA
LEMBAGA PENGELOLA DANA PENDIDIKAN.


RIONALD SILABAN



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
LEMBAGA PENGEMBANGAN BISNIS DAN INKUBASI
Gedung Kahuripan Lantai 1, Kampus C Mulyorejo Surabaya 60115 Telp. Fax: (031) 59174318
Website: <http://www.lpb.unair.ac.id> e-mail: admin@lpb.unair.ac.id

SURAT TUGAS

Nomor 467/UN3.16-KP.2019

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Dr. Muhammad Nafik Hadi Ryandono, S.E., M.Si
NIP 197111192005011001
Jabatan Ketua Lembaga Pengembangan Bisnis dan Inkubasi

Berdasarkan Keputusan Direktur utama Lembaga Pengelola Dana Pendidikan Nomor KEP-51/LPDP/2019 tanggal 31 Juli 2019 dengan ini menugaskan nama yang tersebut di bawah ini:

No.	Nama	NIP / NIK	Jabatan
1	Dr. Anek Setya Budiadin, M.Si., Apt	195912121989032001	Ketua Periset/Peneliti utama
2	Jumardi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D., Apt	197010221995121001	Peneliti Madya
3	Samurah, S.St., Sp.FRS., Apt	198004202003122001	Peneliti Madya
4	Chrysmawan Ardianto, S.Farm., M.Sc., Ph.D., Apt	198402292008011003	Peneliti Madya
5	Khotrotin Nisak, S.Farm., M.Farm., Apt	198511292008122001	Peneliti Muda
6	Erreza Rahadriansyah, dr., Sp.OI	198408112010121003	Klmsi
7	Firman Syarifudin		Pembantu lapang/Asisten
8	Melyana Hutasubut		Pengolah data
9	Yossy Kartikasari, S.Pi		Admin Sekretariat
10	Widawati, S.Ak		Admin Keuangan

untuk melaksanakan Riset Inovatif Produktif (RISPRO) Kompetisi LPDP Batch 1 Tahun 2019 dengan judul riset **Industrialisasi Bovin Hidroksiapatit sebagai Bahan Baku Biokompatibel Bonegraft**, selama 12(dua belas) bulan sejak tanggal 22 Agustus 2019.

Demikian surat tugas ini dibuat untuk dilaksanakan sebaik-baiknya.

Surabaya, 5 September 2019



Dr. Muhammad Nafik Hadi Ryandono, S.E., M.Si
NIP. 197111192005011001

**LAPORAN AKHIR
Pendanaan Riset Inovatif Produktif (RISPRO)
KOMERSIAL**



**INDUSTRIALISASI BOVIN HIDROKSIAPATIT SEBAGAI BAHAN
BAKU BIOKOMPATIBEL BONEGRAFT**

- 1. Dr. Aniek Setiya Budiatin, M.Si., Apt**
- 2. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes.,Ph.D.,Apt**
- 3. Samirah, S.Si., Sp.FRS.,Apt**
- 4. Chrismawan Ardianto., S.Farm., M.Sc.Ph.D., Apt**
- 5. Khoirotin Nisak, S.Farm., M.Farm.,Apt**
- 6. Erreza Rahadiansyah,dr., Sp.OT**
- 7. Firman Syarifudin**
- 8. Meliyana Hutasuhut**
- 9. Yossy Kartikasari, S.Pi**
- 10. Widawati, S.Ak**

**BADAN PENGEMBANGAN BISNIS RINTISAN DAN INKUBASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

**LEMBAGA PENGELOLA DANA PENDIDIKAN
KEMENTERIAN KEUANGAN REPUBLIK INDONESIA
TAHUN 2021**

FORMULIR EVALUASI INTERNAL

TAHUN KE-1

Judul Riset : Industrialisasi Bovin Hidroksiapatit sebagai Bahan Baku Biokompatibel Bonegraft
 Fokus / Skema Riset : Kesehatan dan Obat/ RISPRO KOMERSIAL
 Ketua Periset : Dr. Amek Setiya Budiatin., M.Si., Apt.
 Asal Institusi : Universitas Airlangga
 Mitra Riset : PT Inovasi Bioproduk Indonesia
 Total Usulan Waktu Pendanaan : 2 tahun

No	Indikator (IKR) Luaran	Progress Capaian IKR / Luaran	Anggaran			Ket	Kontribusi Mitra	Kendala / Solusi	Rencana Tahap Selanjutnya
			Deskripsi	%	Pagu				
1	Hasil Uji Standardisasi Produk, Stabilitas Produk, SM-ADX, FTIR, MTT, XRD, Uji <i>In Vitro</i> dan <i>In Vivo</i>	Hasil Uji Stabilitas Produk, SM-ADX, FTIR, MTT, XRD, Uji <i>In Vitro</i> dan <i>In Vivo</i>	100%	Biaya Personil (Honorarium) Rp. 234.720.000	Biaya Personil (Honorarium) Rp. 234.720.000	Biaya Personil (Honorarium) Rp. 0	Memberikan inkind berupa bahan baku, bahan penjangki produksi	Tempat dan alat produksi	Scale up produksi massal
2	Pendaftaran SNI (Bukti Pendaftaran SNI)	Bukti Korespondensi dengan BSN dan LSPro	Tidak tercapai	Biaya Non Personil (Pengadaan Bahan Peralatan produksi Sewa Alat, Perjalanan, Transportasi, Seminar, Publikasi, Pajak) Rp. 1.161.204.000	Biaya Non Personil (Pengadaan Bahan Peralatan produksi Sewa Alat, Perjalanan, Transportasi, Seminar, Publikasi, Pajak) Rp. 948.475.764	Biaya Non Personil (Pengadaan Bahan Peralatan produksi Sewa Alat, Perjalanan, Transportasi, Seminar, Publikasi, Pajak) Rp. 212.728.236	Membantu pengurusan dan memfollow up	LSPro tidak bisa melakukan sertifikasi	-
3	Pendaftaran Izin Edar	Bukti Pendaftaran Izin Edar	Tidak tercapai	Biaya Tidak Langsung (Monitoring Internal, Administrasi)	Biaya Tidak Langsung (Monitoring Internal, Administrasi)	Biaya Tidak Langsung (Monitoring Internal, Administrasi)	Membantu pengurusan dan memfollow up	Belum ada lembaga yang menaungi	-

4	Hak Kekayaan Intelektual	Bukti Pendaftaran merek dagang	100%	Operasional, Evaluasi Internal) Rp. 18.150.000	Operasional, Evaluasi Internal) Rp. 2.250.000	Operasional, Evaluasi Internal) Rp. 15.900.000		pengurusan perijinan	Tidak ada	Memantau status perkembangan di website
5	Hasil Sosialisasi produk BHA	TOR, persiapan kegiatan webinar online (Zoom Webinars) akan dilaksanakan pada 22 Januari 2021	90%					Masih dalam kondisi pandemi sehingga sosialisasi dilakukan secara online		
Rekomendasi Reviewer		<p>Ya Tidak* dilanjutkan Pendanaan II</p> <p>*) coret salah satu</p>								
Catatan Reviewer		<p>Pemanfaatan anggaran secara total sudah mencapai 84%. Hasil Uji Stabilitas Produk, SM-ADX, FTIR, MTT, XRD, Uji In Vivo dan In Vivo sudah terlaksana 100%. Dalam hal ini ada kontribusi mitra dalam bentuk inkind berupa bahan baku, bahan penunjang produksi. Langkah selanjutnya akan dilakukan scale up produksi massal. Pendaftaran SNI belum terlaksana karena untuk spesifikasinya belum sesuai standar industry skala besar. Mitra industry berperan juga dalam membantu pengurusan ijin edar dan ijin SNI. Oleh karena itu diajukan untuk diabaikan syarat sekali produksi 50 kilo yang terstandarisasi. Sudah dilakukan pendaftaran merek dagang. Kegiatan diseminasi dalam bentuk webinar sudah dirancaang dan direncanakan akan dilaksanakan pada tanggal 22 Januari 2021. Peralatan baru penunjang penelitian yang direncanakan sudah terbeli dan sudah digunakan. Secara performa BHA yang dihasilkan dari penelitian ini menunjukkan kualitas yang lebih baik dari BHA bermerk yang sudah beredar saat ini. Hasil-basil data pengukuran di proses pengujian mendukung kualitas dari BHA yang dihasilkan. Sertifikat pengujian sudah didapatkan dari unit layanan di Unair. Uji prelinik dilakukan dengan produk BHA yang dibuat dalam bentuk scaffold. Untuk penelitian sudah 100% sudah selesai semua, tinggal aktivitas produksi batch per batch belum dilakukan karena beberapa hambatan atau kendala seperti adanya penggunaan laboratorium karena adanya pandemic dan beberapa perbaikan dari infrastruktur sehingga proses produksi masih belum dapat dilakukan. Namun telah direncanakan dalam waktu dekat akan segera dilakukan proses produksi untuk skala 50 kg.</p>								



Surabaya, 20 Januari 2020
Reviewer

Prof. Hery Purnobasuki, M.Si., Ph.D.
NIP. 196705071991021001

Ketua Badan Pengembangan Bisnis Rintisian dan Inkubasi
Universitas Airlangga



Dr. Muhammad Nafik Hadi R., SE., M.Si.
NIP. 197111192005011001

Ketua Periset

Dr. Aniek Setiya Budiain., M.Si., Apt.
NIP. 195912121989032001

FORMULIR EVALUASI INTERNAL **TAHUN KE-1**

Judul Riset : Industrialisasi Bovim Hidroksipant sebagai Bahan Baku Biokompositel Bonegrafi
 Fokus / Skema Riset : Kesehatan dan Obat / **RISPRO KOMERSIAL**
 Ketua Periset : Dr. Aniek Setiya Budiatin., M.Si., Apt.
 Asal Institusi : Universitas Airlangga
 Mitra Riset : PT Inovasi Bioproduk Indonesia
 Total Usulan Waktu Pendanaan : 2 tahun

No	Indikator Kinerja Riset (IKR) Luaran	Progress Capaian IKR / Luaran		Anggaran			Ket	Kontribusi Mitra	Kendala / Solusi	Rencana Tahap Selanjutnya
		Deskripsi	%	Pagu	Realisasi	Sisa Lebih				
1	Hasil Uji Standardisasi Produk Subdivisi Produk FTIR, MFT, SM-ADX, NRD, Uji In Vivo dan In Vivo	Hasil Uji Standardisasi Produk Subdivisi Produk FTIR, MFT, SM-ADX, NRD, Uji In Vivo dan In Vivo	100%	Biaya Personil (Honorarium) Rp. 134.720.000	Biaya Personil (Honorarium) Rp. 134.720.000	Biaya Personil (Honorarium) Rp. 0		Memberikan artikel berupa bahan baku, bahan penunjang produksi	Tripas dan alat produksi	Scale up produksi massal
2	Pendalaman Irin (Baki) Pendalaman SSN)	Baku Koresponden si dengan BSN dan LSP	100% Belum tercapai	Biaya Non Personil (Pengadaan Bahan Perlakuan produksi Sewa Alat, Perjalanan, Transportasi, Seminar, Publikasi, Pajak) Rp. 1.161.204.000	Biaya Non Personil (Pengadaan Bahan Perlakuan produksi Sewa Alat, Perjalanan, Transportasi, Seminar, Publikasi, Pajak) Rp. 948.475.764	Biaya Non Personil (Pengadaan Bahan Perlakuan produksi Sewa Alat, Perjalanan, Transportasi, Seminar, Publikasi, Pajak) Rp. 212.728.236		Membantu pengurusan dan menfilel up	LSP dan alat produksi sertifikasi	-
3	Pendalaman Irin (Baki)	Baku Pendalaman Irin Udar	100% Belum tercapai	Biaya Tidak Langsung (Monitoring Internal, Administrasi)	Biaya Tidak Langsung (Monitoring Internal, Administrasi)	Biaya Tidak Langsung (Monitoring Internal, Administrasi)		Membantu pengurusan dan menfilel up	Belum ada lembaga yang menanganj	-

Ketua Badan Pengembangan Bisnis Rintis dan Inkubasi
Universitas Airlangga



Dr. ~~Muhaimin~~ Nafik Hadi R., SE., M.Si
NIP. 197111192005011001

Ketua Periset

Dr. Aniek Setiya Budiazin., M.Sc., Apt.
NIP. 195912121989032001

Surabaya, 20 Januari 2020
Reviewer

Andi Hamim Zaidan, S.Si., M.Si., Ph.D
NIP. 198304222006041001

HALAMAN PENGESAHAN
LAPORAN KEMAJUAN AKHIR PENDANAAN RISPRO KOMERSIAL

1. **Judul Riset** : Industrialisasi Bovin Hidroksiapatit sebagai Bahan Baku Biokompatibel Bonegraft
2. **Ketua Periset**
- a. Nama Lengkap : Dr. Aniek Setiya Budiati., M.Si., Apt.
 b. Jenis Kelamin : P
 c. NIP/NIK/KTP : 195912121989032001
 d. Jabatan Struktural : -
 e. Jabatan Fungsional : Lektor Kepala
 f. Institusi Periset : Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
 g. Alamat : Jl. Mulyorejo, Kampus C Universitas Airlangga Surabaya
 h. HP/Telepon/Faks : 0818597732
 i. Alamat Rumah : Jl. Dharmawangsa Dalam Selatan No 2B Surabaya
 j. Telpn/Faks/Email : 031 5025252/ - / anieksb@yahoo.co.id
3. **Mitra Riset** : PT Inovasi Bioproduk Indonesia
Alamat Mitra Riset : Jl. Dharmawangsa No 33 Surabaya 60286

4. **Anggota Periset**

No	Nama	NIP/NIK	Asal Institusi
1.	Prof. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D., Apt	197010221995121001	Universitas Airlangga
2.	Samirah, S.Si., Sp.FRS., Apt	198004202003122001	Universitas Airlangga
3.	Chrismawan Ardianto., S.Farm., M.Sc., Ph.D., Apt	198402291008011003	Universitas Airlangga
4.	Khoirotin Nisak, S.Farm., M.Farm., Apt	198511292008122001	Universitas Airlangga
5.	Erreza Rahadiansyah, dr., Sp.OT	198408112010121003	Rumah Sakit Universitas Airlangga

5. **Pendanaan**

No	Uraian	LPDP	Mitra	Total
1.	Tahun I	Rp. 1.414.074.000,-	Rp.1.170.1000.000,-	Rp. 2.584.274.000,-
2.	Tahun II	Rp. 802.739.000,-	Rp. 1.154.100.000,-	Rp. 1.955.839.000,-
Total		Rp. 2.215.813.000,-	Rp. 2.324.200.000,-	Rp. 4.540.013.000,-

Ketua Periset

Dr. Aniek Setiya Budiati., M.Si., Apt.
NIP. 195912121989032001

Surabaya, 17 Januari 2021
Direktur PT. Inovasi Bioproduk Indonesia

Wahyu Herlambang, S.Si

Menyetujui,

Ketua Badan Pengembangan Bisnis Rintisan dan Inkubasi
Universitas Airlangga



Dr. Muhammad Nafik Hadi Ryandono, SE., M.Si.
NIP. 197111192005011001

DAFTAR ISI

HALAMAN Sampul	i
HALAMAN Hasil Evaluasi Internal oleh Institusi Pengusul	ii
HALAMAN Pengesahan	viii
DAFTAR ISI	ix
RINGKASAN/ABSTRAK	x
BAB 1 PENDAHULUAN	1
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA DAN KEBARUAN RISET	4
BAB 3 PELAKSANAAN KEGIATAN RISET	12
BAB 4 HASIL DAN LUARAN YANG DICAPAI	42
BAB 5 KONTRIBUSI MITRA	98
BAB 6 PENUTUP	99
DAFTAR PUSTAKA	100
LAMPIRAN	101
Lampiran 1. Dokumen hasil riset yang dicapai pada tahap tersebut berdasarkan IKR / Luaran berdasarkan Kontrak (HKI, Publikasi, dan Produk Hasil Riset)	102
Lampiran 2. Data Aset / Inventaris Program Pendanaan RISPRO	119
Lampiran 3. Rincian Penggunaan Dana Riset Inovatif Produktif.....	126
Lampiran 4. Scan / fotokopi bukti penggunaan dana.....	130

RINGKASAN/ ABSTRAK

Laporan ini adalah untuk pertanggungjawaban tahun pertama 2019 -2020 dengan perpanjangan selama 6 bulan dikarenakan adanya keadaan pandemi Covid-19 yang menjadi kendala dalam melaksanakan kontrak.

Luaran yang diperoleh selama masa satu tahun ini adalah:

1. Produk berupa serbuk Bovin Hidroksiapatit (BHA) berwarna putih dengan ukuran mesh 80 (450 – 650 nm), berbentuk kristal heksagonal.
2. Standarisasi produk yang dikeluarkan oleh Unit Layanan Pengujian (ULP) Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
3. Hak kekayaan intelektual berupa merek dengan nama BHANEX
4. Dalam masa perpanjangan dilakukan :
 - a. Produksi terus dilakukan sampai tahap tulang bersih (tanpa protein dan lemak) siap untuk dikalsifikasi, dikarenakan tempat produksi *Teaching Industry* Unair masih ditata ulang
 - b. Uji stabilitas produk :
 - i. Pemanasan serbuk pada suhu 40°C dan 60°C selama 24 jam dalam oven: dibuktikan stabilitasnya dengan menentukan kadar fosfatnya menggunakan spektrofotometer
 - ii. Dilakukan pengamatan menggunakan FTIR untuk melihat keberadaan gugus fungsi dari BHA yaitu: PO₄; OH; dan karbonat
 - iii. Dilakukan pengujian untuk mengetahui morfologi permukaannya dengan Scanning Electron Molecular (SEM) dan perbandingan atom Ca/P dan adanya trace atom lain C ; Mg
 - iv. Dilakukan pengujian XRD untuk melihat bentuk kristalnya
 - v. Kesimpulan: Produk serbuk BHA stabil dalam penyimpanan
 - c. Uji serbuk BHA secara *in vivo* (preklinik) dilakukan untuk membuktikan efektivitasnya dibanding dengan HA sintetis, dibuat dalam bentuk scaffold dengan penambahan gelatin sebagai perekat. Diperoleh hasil bahwa BHA lebih efektif dibanding HA sintetis dilihat dengan pewarnaan HE, membuktikan pertumbuhan (regenerasi) tulang lebih cepat.
 - d. Sosialisasi produk BHA dilakukan melalui online dalam bentuk Webinar pada platform zoom dan youtube live streaming. Acara webinar ini bekerjasama dengan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang diselenggarakan pada tanggal 22 Januari 2021.
6. Serapan anggaran selama riset berlangsung adalah sebesar Rp. 1,404,808,533 atau sebesar 99% dari total anggaran pada tahun 1. Serapan pada biaya langsung personil adalah sebesar Rp. 234,720,000 , biaya langsung non personil Rp. 1,155,180,558 dan biaya tidak langsung Rp. 14,907,975.

Rencana yang dilakukan pada tahun kedua adalah produksi BHA steril, uji GAMA, EO dan plasma, serta Uji SEM-EDX, produksi BHA steril, melakukan standarisasi berupa CoA (*Certificate of analysis*), membuat dokumen master produksi (Tata Kelola, standar produksi, standar mutu, dll), pendaftaran sertifikasi Halal, Sosialisasi BHA steril, Penyusunan perjanjian kerjasama dalam rangka komersialisasi produk BHA steril, publikasi ilmiah, dan memantau perkembangan merek yang telah kami daftarkan. Dari kegiatan yang direncanakan diatas dibutuhkan dana sebesar Rp. 801,739,000.

Kata kunci:

LPDP, RISPRO, BHA, BHANEX, *Teaching Industry* UNAIR

BAB 1 PENDAHULUAN

Penderita celah tulang akhir akhir ini semakin meningkat, terutama akibat kecelakaan lalu lintas. Celah/lubang/defek tulang terbentuk akibat adanya trauma tulang seperti patah tulang akibat kecelakaan/osteoporosis, debridement dari penyakit tulang seperti tumor/kanker tulang, gangrene dan osteomielitis. Celah tulang yang terbuka menjadi jalan utama bakteri masuk ke dalam tulang, dan menyebabkan terjadinya infeksi tulang. Tulang yang mengalami infeksi sukar disembuhkan, karena antibiotika yang diberikan secara oral maupun injeksi sampai kecelah tulang dengan konsentrasi rendah. Akibatnya bakteri menjadi resisten terhadap antibiotika dan membentuk biofilm yang sukar ditembus antibiotika akibatnya tidak bisa dieradikasi (Aniek, 2014).

Untuk mengatasi semakin memburuknya keadaan celah tulang, maka diperlukan segera pengisi/pengganti tulang atau bonegraft untuk menutupnya. Bonegraft adalah preparat tulang yang digunakan untuk mengganti tulang yang hilang atau rusak karena fraktur serta sebagai pengisi bagian tulang yang berlubang/ celah akibat debridement. Autografit dan allografit tidak dapat memenuhi kebutuhan bonegraft yang semakin meningkat apalagi kalau kerusakan tulang luas akan membentuk celah/ lubang yang besar diperlukan dalam jumlah banyak. Maka diperlukan pengembangan baru xenografit berupa hidroksiapatit berasal dari alam yang bahan bakunya banyak di sekitar kita seperti tulang sapi, yang merupakan limbah dari restoran makanan seperti penjual bakso, soto, dan industri kaldu untuk diambil kaldunya. Tulang sapi merupakan sumber hidroksiapatit yang bernilai tinggi dan memiliki karakteristik mirip dengan hidroksiapatit tulang manusia (Ferdiansyah, 2010). Disamping itu bonegraft dari hidroksiapatit yang bersifat biokompatibel juga dapat digunakan untuk menutup gigi berlubang dan sebagai bahan baku implant gigi. Penelitian di RSUD Dr. Soetomo di bagian ahli bedah mulut antara tahun 2001 – 2005 terjadi kasus fraktur maksilofasial sekitar 64,38% akibat kecelakaan lalu lintas. Angka kejadian fraktur pada mandibula dan maksila menempati urutan terbanyak yaitu 29,85%, fraktur zigoma 27,64 % dan fraktur nasal 12,66% (Hengki, 2011). Pada kasus tersebut untuk mempercepat pertumbuhan tulang diperlukan bahan pengisi/pengganti dengan bahan baku hidroksiapatit. Perlu diketahui bahwa komposisi tulang manusia terdiri dari air, sel dan komponen matrik ekstraseluler yang terdiri dari kolagen 30% serta hidroksiapatit 65%, serta mineral lain, sedangkan komponen gigi juga sebagian besar terdiri dari hidroksiapatit. Selama ini hidroksiapatit merupakan bahan impor dengan harga mahal serta lama untuk

memperolehnya. Dengan diproduksinya hidroksiapatit dari tulang sapi mampu mengurangi ketergantungan bahan baku dari luar negeri.

Keunggulan Bovin Hidroksiapatit (BHA) dibanding dengan hidroksiapatit sintesis yang ada dipasaran (PerOssal® (US 8.933.058B2), Palacos® (US 7507257B2) antara lain:

1. Lebih porus, bersifat lebih osteokonduktif, dimana sel tulang lebih mudah bermigrasi, berproliferasi dan berdeferensiasi di dalamnya untuk membentuk tulangbaru.
2. Ekstraksinya mudah, dapat dalam jumlah besar, bahan baku tersedia banyak, mudah diperoleh, murah, rendemen $\pm 35\%$ dan tanpa limbah berbahaya. Bahan ekstraksi hanya air dan alkohol, serta peralatan sederhana berupa panci, panci presto dan furnace serta alat penghancur.
3. Hasilnya lebih murni, tanpa terkontaminasi bahan asal (yang sintesis biasanya dibuat dari Ca^{2+} dan PO_4^{3-}), mirip dengan hidroksiapatit tulangmanusia
4. Harga lebih murah, mudah diperoleh dengan cepat, merupakan produk lokal yang sangat sangat potensial untukdikembangkan.

Tujuan dan Sasaran Produk

1. Tujuan hilirisasi inovasi BHA adalah untuk mencapai target sebagaiberikut:
 - Dalam jangka pendek akan menjadi produk masal yang layak edar dan digunakan secara luas diIndonesia
 - Dalam jangka menengah akan memenuhi kebutuhan *bonegraft* nasional dan mengurangi ketergantungan impor produk luarnegeri.
 - Jangka panjang menumbuhkan kemandirian produksi, peningkatan daya saing produk lokal dan mengurangi beban pemerintah dalam pembangunankesehatan.
2. Sasaran Produk dari hilirisasi inovasi BHA ke industriadalah:
 - Dalam pelayanan kesehatan, produk ini membantu pemulihan cepat penderitafraktur /penyakit gigi.
 - Dari segi beban pembiayaan kesehatan, produk ini akan mempercepat penanganan, mengurangi pembengkakan biaya serta *length of stay* di rumahsakit.
 - Dari segi *National Competitiveness*, adanya hilirisasi produk ini akan mengurangi ketergantungan produk bonegraft dengan bahan baku hidroksiapatitimport.

- Dari segi kelestarian lingkungan, tulang sapi yang awalnya dianggap sebagai bahan limbah dapat dimanfaatkan sebagai sumber hidroksiapatit

Lokasi pelaksanaan kegiatan dilakukan di Gedung Teaching Industry Cangkang Kapsul Lt 1 Universitas Airlangga, Kampus C, Mulyorejo, Surabaya-60115, Jawa Timur

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA DAN KEBARUAN RISET

2.1 Bonegraft

Dalam praktek bedah orthopedik, untuk rekonstruksi tulang akibat kerusakan tulang seringkali disebabkan oleh fraktur karena kecelakaan atau osteoporosis, debridement dari penyakit diabetis, osteomielitis, tumor/kanker tulang. Untuk memperoleh kondisi yang mendekati sempurna dari celah/lubang akibat rekonstruksi tulang diperlukan bahan yang disebut bonegraft. Bonegraft adalah preparat tulang yang digunakan untuk mengganti bagian tulang yang hilang atau rusak karena fraktur serta sebagai pengisi bagian tulang yang berlubang/ celah akibat debridement. Berdasarkan sumbernya bonegraft ada tiga macam yaitu autograft, allograft dan xenograft. Autograft merupakan bonegraft yang edial, karena berasal dari tubuh pasien sendiri, sedangkan allograft berasal dari orang lain, tetapi keduanya tersedia dalam jumlah terbatas. Untuk mengatasi kerusakan yang luas, keduanya tidak memungkinkan maka diperlukan inovasi pengembangan xenograft baik dari bahan alam atau sintesis, seperti polimer, ceramic atau campuran keduanya (Aniek *et al.*,2014)

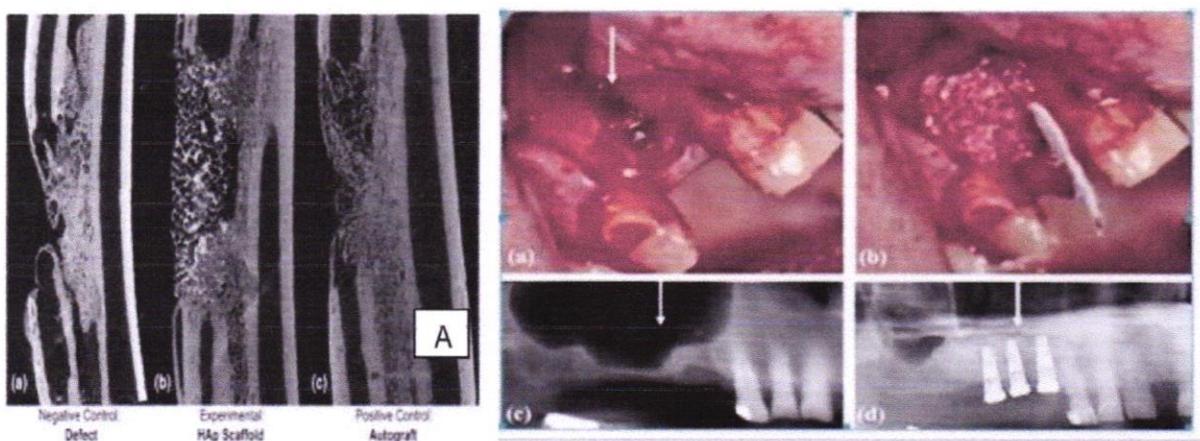
Ada beberapa macam bonegraft yang berasal dari komponen matriks polimer antara lain: nondegradabel (nonresorbabel / stabil), degradabel, organik, anorganik, berasal dari sintesis atau natural. Polimer anorganik yang sering dipergunakan adalah seramik dari golongan kalsium fosfat yaitu hidroksiapatit (HA), beta-trikalsium fosfat (β -TCP), bifasik kalsium fosfat (BCP), amorphous kalsium fosfat (ACP), carbonated apatite (CA) yang hampir mirip dengan komponen matriks ekstraseluler tulang. Golongan non seramik antara lain silika, zirkonia, titanium dioksid, aluminium (Habraken, 2007), dipasaran sudah beredar PerOssal® (US 8.933.058B2), Palacos® (US7507257B2).

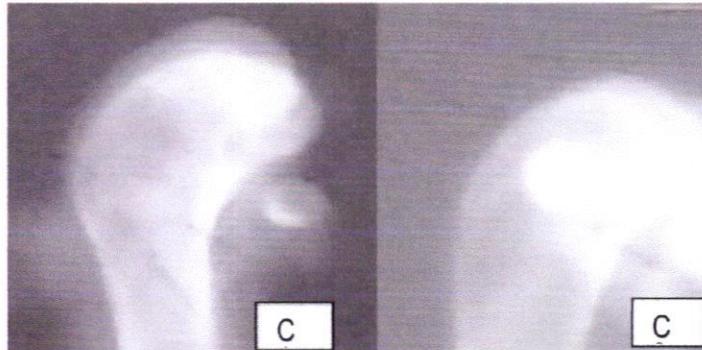
Matriks ekstraseluler dari tulang terdiri dari kolagen (komponen organik) diperkuat oleh hidroksiapatit (HA) yang merupakan komponen anorganik bersatu membentuk struktur tulang yang kompak, merupakan tempat sel tulang melekat dan berkembang, sel-sel tersebut adalah osteoblas, osteoklas, osteosit dan osteoprogenitor. Sifat HA tersebut berlaku juga pada HA dari bahan alam seperti HA yang berasal dari tulang sapi atau *bovine hydroxyapatite* (BHA) dan gelatin yang berasal dari hidrolisis kolagen tulang sapi sebagai komponen protein tulang (Aniek, 2014). Dari peneliti pendahulu telah dibuktikan dengan defraksi sinar X bahwa BHA memiliki

sifat seperti HA tulang manusia (Ferdiansyah, 2010)

Hidroksiapatit sebagai matriks ekstraseluler dapat berfungsi sebagai *scaffold* yang bersifat osteokonduktif yaitu tempat bermigrasi, berproliferasi dan memacu fungsi sel, bersifat biokompatibel, bioaktif secara *in vitro* dan *in vivo*, dapat dipergunakan untuk melapisi (*coating*) metalik, namun karena sifatnya yang kaku dan tidak plastis sukar untuk dibentuk dan dipergunakan dalam cedera tulang. Untuk memperbaiki sifat HA sebagai pembawa obat dari beberapa penelitian terdahulu dilakukan dengan: karbonisasi HA sebagai pembungkus (*coating*) implan titanium, komposit HA-chitosan- Plester Paris (Buranapanitkit B, 2004); hidroksiapatit-trikalsium fosfat poli (DL-lactat) (Baro M, 2002), HA dilapisi keratin yang di *cross-link* (Belcarz A, 2009) dan HA-gelatin dengan bentuk mikro kapsul (Sivakumar M, 2002, Kim HW, 2005).

Dalam eksperimen yang dilakukan Guda *et al* (2008) dengan pengisi hidroksiapatit sintesis pada celah tulang pada minggu ke 8 menunjukkan bagian tengah masih berbentuk serbuk (Gambar 2.1A), sedangkan pada penelitian dari de Grado *et al* (2018) terlihat seperti Gambar 2.1B menggunakan bone filler (Gambar 2.1Bb) dan pengganti gigi (Gambar 2.1Bd) dari Demineral Bone Matrix (DBM). Penelitian dari Gupta *et al* (2015), pertumbuhan tulang baru pada defek akibat kanker tergantung pada besar kecilnya defek dan stadium kankernya, antara 8 minggu sampai 8 bulan. Pada penelitian yang telah dilakukan terdahulu dan telah didaftarkan paten dengan komposisi *bovine hydroxyapatite* (BHA) dan gelatin dalam waktu 4 minggu (Gambar 2.C2) celah tulang pada binatang coba sudah tertutup oleh tulang baru (Aniek *et al.*,2014).





Gambar 2.1. A. Bonegraft dari Hidroksiapatit sebagai pengisi pada celah tulang (Guda *et al.*,2008); B. Pada celah bukal gigi dan pada penggantian gigi (implan gigi) (de Grado *et al.*, 2018), C. Foto X-Ray Celah diisi Pelet BHA-Gelatin (C1= 2 hari setelah implantasi dan C2 setelah 28 hari=4 minggu) (Aniek,2014).

2.2 Hidroksiapatit

Hidroksiapatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ adalah komponen mayor dari tulang dan gigi yang digunakan secara luas sebagai pembawa obat untuk sistem penghantaran obat, pengganti tulang, pengisi tulang pada celah tulang dan matriks *scaffold* untuk *tissue engineering* dan pembungkus implan metalik yang bersifat biodegradabel dan bioaktif (Kumar *et al.*, 2015). Hidroksiapatit (HA) juga digunakan terapi celah/ defek gigi (periodental) dan implan gigi, memberikan efek yang bagus pada pertumbuhan gigi, yang mengalami kerusakan (Bayani *et al.*, 2017 dan de Grado *et al.*,2018).

Berdasarkan bahan baku pembuatan hidroksiapatit ada 2 macam yaitu sintesis (garam Ca^{2+} dan PO^{3-} prosesnya lebih rumit) dan alam seperti cangkang kerang, kulit telur, batu karang, tulang ikan, tulang sapi (Ferdiansyah, 2010; Aniek *et al.*, 2014). Penggunaan HA yang semakin meningkat perlu adanya terobosan baru sebagai peluang yang bagus untuk dikembangkan dengan bahan baku yang ada di sekitar peneliti dalam jumlah banyak dan mudah diperoleh serta merupakan limbah dari rumah makan terutama penjual bakso dan soto serta industri kaldu yaitu tulang sapi. Kelebihan bahan baku tulang sapi, sebagai sumber hidroksiapatit adalah:

- a. Bahan baku tersedia dalam jumlah banyak, mudah diperoleh dan murah
- b. Ekstraksi hidroksiapatit mudah (direbus, dipresto,direndam dalam alkohol, di furnish pada suhu 1000°C), dengan cepat dan rendemen besar $\pm 35\%$ dari tulang yang masih ada

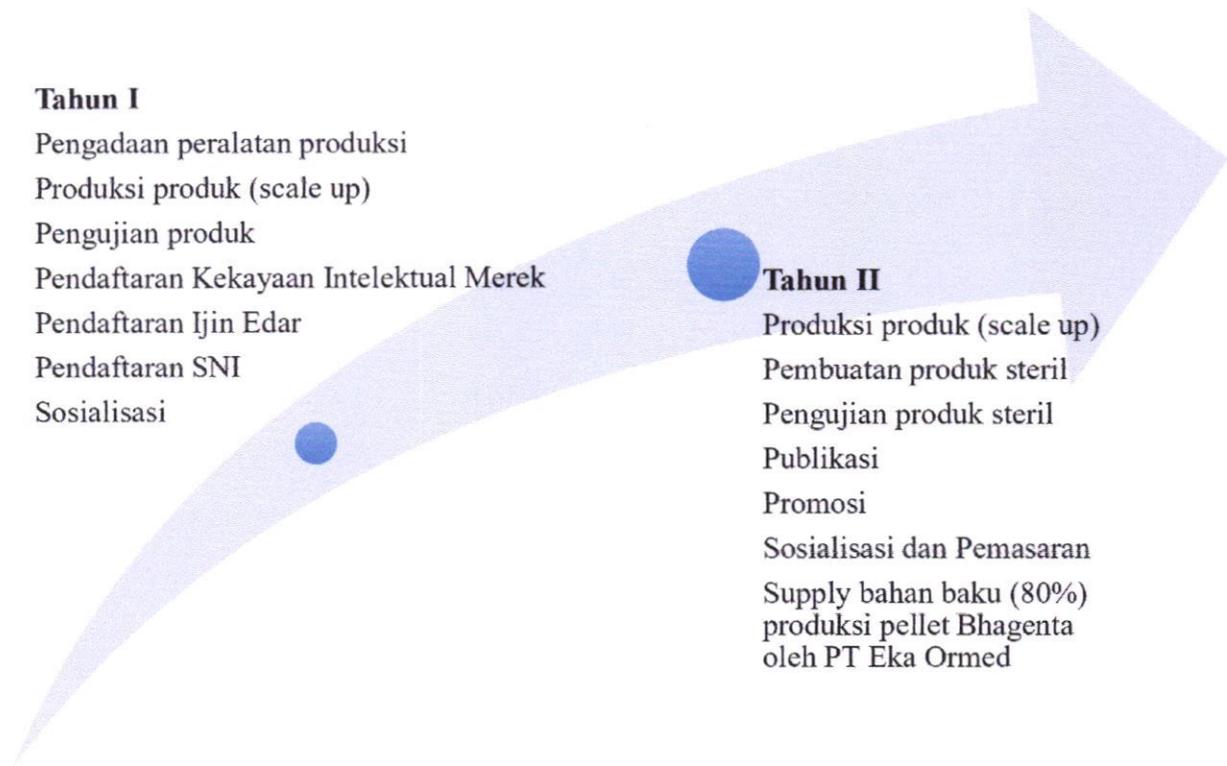
- serat seratnya, tanpa limbah berbahaya/ ramahlingkungan
- c. Hidroksiapatit yang diperoleh mirip/berimpit dengan hidroksiapatit tulang manusia dievaluasi dengan XRD (Ferdiansyah,2010)
 - d. Kemurnian 100% dievaluasi dengan XRD / SEM–EDAX
 - e. Tidak perlu dilakukan fosforilasi seperti kalau berasal dari bahan bakulain

2.3 RoadmapPenelitian

Road map penggunaan bovin hidroksiapatit antara 80-90%, untuk formula pelet BHAGENTA, pelet Alendronat selanjutnya formula injektabel Alendronat **Gambar 2.2**. dimulai dari tahun 2013. Uji praklinik dengan hewan coba kelinci sudah dilakukan menunjukkan pertumbuhan tulang baru pada celah tulang setelah 4 minggu celah telah tertutup oleh tulang baru. Sedangkan road map seperti **Gambar 2.3**.



Gambar 2.2. Roadmap Penelitian yang sudah dilakukan



Gambar 2.3. Roadmap dari Bovin Hidroksiapatit (BHA)

Kebaruan dari bovin hidroksiapatit adalah belum ada produk yang beredar dengan bentuk serupa. Proses pembuatannya sederhana, mudah dan serta tidak menggunakan bahan kimia berbahaya sehingga dapat diproduksi tanpa meninggalkan residu berbahaya dan harga jauh lebih murah, terjangkau oleh masyarakat yang membutuhkan dibanding produk impor. Pemanfaatan tulang sapi yang banyak tersedia sebagai bahan dasar dari bovin hidroksiapatit dapat menekan harga bonegraft. Inovasi proses pembuatan BHA yang siap sebagai bahan baku yang diekstrak dari tulang sapi dapat digunakan sebagai bonegraft dalam bentuk serbuk, telah didaftarkan paten dengan no P00201901778 (Mitra PT INOBI) atau dikombinasi dengan bahan lain seperti gelatin telah masuk dalam lingkup paten produk *bonegraft* (BHAGENTA) yang diajukan dengan nomor pendaftaran P0020168679 (*process scale up* dengan industri PT Eka Ormed Indonesia). Komponen BHA telah terbukti bersifat *biodegradable* dan *biocompatible* yang dapat bersatu dengan tulang sekitar untuk membentuk tulang baru dalam waktu singkat. Berdasarkan hal tersebut dikembangkan BHA dalam kerangka *incremental innovation* terhadap produk yang sudah ada sehingga menjadi keunggulan produk.

Studi kelayakan sederhana dari bovin hidroksiapatit

Potensi Pasar Saat ini hidroksiapatit banyak digunakan sebagai bahan implantasi pada bidang orthopedik dan gigi. Hidroksiapatit bersifat biokompatibel sehingga mudah menyatu dengan tulang dan tidak perlu diangkat. Tidak hanya pada patah tulang, hidroksiapatit juga dapat digunakan sebagai pengisi celah tulang pada penderita osteoporosis dan kanker tulang yang menyebabkan terbentuknya celah tulang. Data impor hidroksiapatit yang masuk Apatit dari BPS menunjukkan peningkatan dari tahun 2010 sampai tahun 2012. Pada tahun 2010 impor sebesar 58,5ton/tahun, pada tahun 2011 sebesar 80 ton per tahun dan terjadi peningkatan yang signifikan pada tahun 2012 sebesar 1330 ton per tahun. Kebutuhan hidroksiapatit di Indonesia selama ini dipenuhi dari pasar impor terutama dari Cina. Hidroksiapatit impor mencapai 1juta/gram, sementara rencana bovin hidroksiapatit yang akan diproduksi harganya 20.000/gram. Potensi pengembangan hidroksiapatit sebagai biomaterial untuk pengganti tulang masih sangat terbuka lebar. Operasi bedah tulang di RSUD. Dr. Soetomo saja setidaknya 300-400 kasus setiap bulannya. Jumlah ini akan semakin meningkat dengan semakin tingginya angka kecelakaan lalu lintas, usia lanjut, serta bencana alam. Berdasarkan data tersebut diatas maka dapat disimpulkan peluang masih terbuka lebar untuk produksi bovin hidroksiapatit untuk memenuhi kebutuhan lokal

Keekonomian

Produk bovin hidroksiapatit ini memiliki biaya produksi yang murah dan bahan baku yaitu tulang sapi yang mudah didapat dan murah. Hidroksiapatit impor harganya 1juta/gram sementara produk BPPT 200 ribu/gram. Produk bovin hidroksiapatit rencana kami harganya 20.000/gram sehingga BEP akan cepattercapai.

Persaingan

Produk serupa yang sudah ada

PESAING	KEUNGGULAN	KELEMAHAN
Gamacha	<ol style="list-style-type: none">1. Bersifatosteokonduktif2. Bahan hidroksiapatit steril	<ol style="list-style-type: none">1. Berasal dari sintetis2. Penyembuhan tulang lebihlambat3. Harga yangmahal
Scaffold BHA Phapros	<ol style="list-style-type: none">1. Bersifatosteokonduktif2. Bahan hidroksiapatitsteril	<ol style="list-style-type: none">1. Berbentuk balok sulit menyesuaikan dengan kebutuhan celah, misalnya untuk celah yang kecil2. Harga yangmahal
Perossal	<ol style="list-style-type: none">1.Bersifatosteokonduktif2.Bahan garam kalsium sulfat dan hidroksiapatit	<ol style="list-style-type: none">1. Produk impor2. Komponen pengisi hanya garam kalsium yang merupakan komponen anorganik menyebabkan masa pertumbuhan tulanglama3. Harga yang mahal
Palacos	<ol style="list-style-type: none">1.Bersifat osteokonduktif2.Bahan garam kalsium karbonat dan kalsium sulfat	<ol style="list-style-type: none">1. Produk impor2. Mengandung PMMA sehingga membutuhkan operasi pengambilan kembali, lama rawat inap di rumah sakit menjadi panjang.3. Harga yang mahal

Prospek komersialisasi masih terbuka sangat lebar karena kebutuhan hidroksiapatit masih dipenuhi dari impor. Mengingat produk bovin hidroksiapatit yang akan diproduksi ini harganya sangat murah dan akan menyuplai kebutuhan PT. Eka Ormed yang sudah bekerjasama dengan tim periset untuk menghasilkan scaffold BHAgenta. Dalam penerapan medis respon tubuh terhadap hidroksiapatit yang merupakan senyawa kalsium fosfat berhubungan dengan rasio Ca-P dan kristalinitas senyawa. Produk bovin hidroksiapatit yang kami hasilkan memiliki rasio Ca-P 1,67 mendekati nilai Ca-P manusia.

BAB 3 PELAKSANAAN KEGIATAN RISET

1. Uji Standarisasi Produk, Stabilitas Produk, SM-ADX, FTIR, MTT, XRD dan Uji *In Vitro* dan *In Vivo*

Pada bulan November 2019 pelaksanaan riset dilakukan dalam skala *scale up* meskipun dilakukan di laboratorium, mengingat masih persiapan gedung *Teaching Industry* di Kampus C Unair. Proses ekstraksi hidroksiapatit dilakukan di Laboratorium Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dengan keterbatasan peralatan. Proses ekstraksi (**Gambar 1a**) diawali dengan memotong tulang femur sapi yang berasal dari Rumah Potong Hewan (RPH) Pegirikan Surabaya dan KIBIF, kemudian dibersihkan dan direbus pada suhu 100⁰C dalam panci selama 3 jam, setiap jam dilakukan pergantian air baru, sambil dicuci. Kemudian tulang diproses ke tahap selanjutnya, yaitu menghilangkan serabut/daging serta tulang rawan yang menempel dilakukan dengan cara di fresto pada tekanan 1,2 PSA selama 1 jam dua kali. Selama proses ini, dilakukan pergantian air. Kemudian tulang dikeringkan dalam oven selama 24 jam pada suhu 40⁰C. Setelah itu tulang kering dimasukkan dalam ultrasonik dan direndam alkohol selama 3 jam untuk menghilangkan lemaknya, setiap jam diganti baru. Kemudian tulang ditiriskan dan dikeringkan dalam oven selama 24 jam pada suhu 40⁰C. Selanjutnya dilakukan kalsifikasi dalam furnace, selama 2 jam pada suhu 1000⁰C (Proses Kalsifikasi). Terlihat perubahan warna dari tulang yang semula putih kekuningan menjadi putih bersih ekstraksi berhasil diperoleh hidroksiapatit dari tulang sapi yang selanjutnya disebut Bovin Hidroksiapatit disingkat BHA. Untuk memperoleh ukuran serbuk tertentu tulang dihancurkan dan diayak dengan mesh 80. Hasil akhir Bovin Hidroksiaptit (BHA) diperoleh sekitar 32% dari berat kotor (tulang sapi yang semula mengandung daging + sumsum tulang). Serbuk BHA siap digunakan untuk tahap karakterisasi produk BHA (**Gambar 1b**).

Selama proses ekstraksi BHA, didapati kendala dengan adanya pandemi akibat covid-19 sehingga berdampak pada kesiapan peralatan produksi. Peralatan yang dibeli belum dilakukan uji fungsi sehingga produksi tidak bisa maksimal di tempatkan di *Teaching Industry* Kampus C dan masih dalam penyempurnaan. Dengan demikian produksi masih dilakukan di laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Karakterisasi dan produksi BHA yang telah dilakukan meliputi uji FTIR, SEM, ADX, XRD dan MTT pada awal produksi dari bulan Desember 2019 sampai Agustus 2020, dengan berbagai kendala, akibat pandemi dimulai bulan Maret 2020. Dengan perpanjangan waktu 6 bulan sampai bulan Februari 2021 dapat dilakukan kembali karekterisasi produk mengenai stabilitas dan uji *in vivo* (uji praklinik) dibandingkan dengan HA yang ada dipasaran menggunakan binatang coba tikus putih, dengan mengamati pertumbuhan tulang pada defek

**LAPORAN KEMAJUAN AWAL
Pendanaan Riset Inovatif Produktif
(RISPRO) KOMERSIAL**



**INDUSTRIALISASI BOVIN HIDROKSIAPATIT SEBAGAI BAHAN
BAKU BIOKOMPATIBEL BONEGRAFT**

- 1. Dr. Aniek Setiya Budiatin, M.Si., Apt**
- 2. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes.,Ph.D.,Apt**
- 3. Samirah, S.Si., Sp.FRS.,Apt**
- 4. Chrismawan Ardianto., S.Farm., M.Sc.Ph.D., Apt**
- 5. Khoirotin Nisak, S.Farm., M.Farm.,Apt**
- 6. Erreza Rahadiansyah,dr., Sp.OT**
- 7. Vira Berlina Putri**
- 8. Bakhitah Fordaus Hassan**
- 9. Yossy Kartikasari, S.Pi**
- 10. Alvi Jauharatus Syukriya**

**BADAN PENGEMBANGAN BISNIS RINTISAN DAN INKUBASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

**LEMBAGA PENGELOLA DANA PENDIDIKAN
KEMENTERIAN KEUANGAN REPUBLIK INDONESIA
TAHUN 2022**

FORMULIR EVALUASI INTERNAL	TAHUN KE-2
-----------------------------------	-------------------

Judul Riset : Industrialisasi Bovin Hidroksiapatit sebagai Bahan Baku Biokompatibel Bonegraft
 Fokus / Skema Riset : Kesehatan dan Obat/ RISPRO KOMERSIAL
 Ketua Periset : Aniek Setiya Budiatin
 Asal Institusi : Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
 Mitra Riset : PT Inovasi Bioproduk Indonesia
 Total Usulan Waktu Pendanaan : 2 tahun

No	Indikator Kinerja Riset (IKR) Luaran	Progress Capaian IKR / Luaran		Anggaran			Ktr	Kontribusi Mitra	Kendala / Solusi	Rencana Tahap Selanjutnya
		Deskripsi	%	Pagu	Realisasi	Sisa Lebih				
1	Hasil uji sterilisasi, GAMA, EO dan plasma, dan Uji SEM- EDX :Dokumen/hasil pengujian	Dokumen pengujian: 1. Hasil uji sterilisasi dengan metode; Pemanasan dan GAMA 2. Pengujian stabilitas dan sterilitas : Pengujian bacterial dan kapang/jamur Pengujian FTIR dan XRD	100%	1. Biaya Langsung Personil Rp. 234,720,000 2. Biaya Langsung Non Personil Rp. 548,869,000 3. Biaya Tidak Langsung Rp. 18,150,000 TOTAL Rp. 801,739,000	1. Biaya Langsung Personil Rp. 234,720,000 2. Biaya Langsung Non Personil Rp. 548,621,596 3. Biaya Tidak Langsung Rp. 9,766,000 TOTAL Rp. 793,107,596	1. Biaya Langsung Personil 0 2. Biaya Langsung Non Personil Rp. 247,404 3. Biaya Tidak Langsung Rp. 8,384,000 TOTAL Rp. 8,631,404				
2	Pendaftaran Izin/Sertifikasi : -Izin Produksi (submitted)	1. Izin produksi (submitted) : - Perizinan Berusaha Berbasis	100%					Mitra secara penuh melakukan pengurusan		

=:

	-Halal (submitted)	Risiko Industri Farmasi untuk Manusia serta ID Izin: I-202204131320375575444 2. Pengurusan halal (submitted) telah mendaftar halal (submitted), saat ini menunggu penerbitan sertifikat halal					izin produksi dan halal		
3	Produksi BHA dan BHA steril : Produk BHA minimal 960 kg dan BHA steril 60 kg	Per Juni 2022, capaian produksi 1. BHA : 589,5 kg (dalam bentuk powder sebanyak 413,12 kg dan bha yang telah difurnace 176,38 kg). Stok BHA yang belum dilakukan proses furnace sebanyak 445,62 kg . 2. BHA steril : 5 kg	80%					Alat furnace masih mengalami kendala (kerusakan)	Meningkatkan capaian produk bha dan steril
4	Penyusunan Perjanjian Kerjasama dalam rangka	Dokumen PKS : Addendum PKS Nomor 120/TU/XII/2021,	100%				Mitra dengan BPBRIN		

	komersialisasi produk BHA steril : Dokumen Kerjasama legal	Nomor 230/UN3/HK.07.00 /2021						Universitas Airlangga	
5	Publikasi Ilmiah (submitted)	Saat ini sedang tahap penulisan artikel ilmiah, kemudian akan kami lakukan submitted jurnal terindeks scopus berupatasi Q1	80%						submitted jurnal scopus berupatasi Q1
6	Hak Kakayaan Intektual : Dokumen pendaftaran	Sertifikat merek ; KI Merek dengan status <i>granted</i> , Nomo Pendaftaran IDM000853867	100%						

Catatan Reviewer

Berisi catatan dari reviewer internal institusi

Hasil uji sterilisasi, GAMA, EO dan plasma, dan Uji SEM- EDX untuk mendapatkan hasil produk yang berkualitas telah dilakukan dan didapatkan bahwa pemilihan teknik sterilisasi BHA dengan pemanasan 120°C selama 1, 2, dan 3 jam dengan penyinaran GAMA 5, 10 dan 15 KGY menunjukkan hasil yang steril yang baik terhadap bakteri dan kapang. Kedua jenis sterilisasi menghasilkan produk yang tetap stabil. Izin produksi sedang proses, perizinan berbasis resiko industry farmasi dengan ID: 1-202204131320375575444. Sedangkan pengurusan produk halal telah disubmit dan sedang menunggu penerbitan sertifikat halal. Produksi BHA yang dihasilkan sebesar 589, kg (dalam bentuk powder sebanyak 413,12 kg dan BHA yang telah difurnace sebesar 176,38 kg. BHA steril sebesar 5 kg. Untuk perjanjian kerjasama, sudah dihasilkan addendum PKS Nomor 120/TU/XII/2021, Nomor 230/UN3/HK.07.00/2021. Luaran publikasi masih belum tercapai, saat ini sedang tahap penulisan artikel ilmiah, kemudian akan kami lakukan submitted jurnal terindeks scopus berupatasi Q1. Rencana akan disubmit minimal bulan depan (bulan Agustus 2022). Untuk HKI sudah tercapai, KI Merek dengan status granted, Nomor Pendaftaran IDM000853867. Untuk realisasi anggaran sudah memanfaatkan 98,8%, masih tersisa Rp. 8.631.404,-. Rencana selanjutnya adalah: Meningkatkan capaian produksi BHA yang steril dan submitted manuskrip ke jurnal terindeks scopus luartil 1 (Q1).

Ketua Badan Pengembangan Bisnis Rintisan
dan Inkubasi Universitas Airlangga



Dr. Muhammad Nafik Hadi R., SE., M.Si.
NIP. 197111192005011001

Ketua Periset

Amek Setiwa Budialin
NIP. 195912121989032001

Surabaya, 18 Juli 2022
Reviewer

Prof. Iery Purnobasuki, M.Si., Ph.D
NIP. 196705071991021001

FORMULIR EVALUASI INTERNAL

TAHUN KE-2

Judul Riset : Industrialsasi Bovin Hidroksiapatit sebagai Bahan Baku Biokompatibel Bonegraft
 Fokus / Skema Riset : Kesehatan dan Obat/ RISPRO KOMERSIAL
 Ketua Periset : Aniek Setiya Budiatin
 Asal Institusi : Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
 Mitra Riset : PT Inovasi Bioproduk Indonesia
 Total Usulan Waktu Pendanaan : 2 tahun

No	Indikator Kinerja Riset (IKR) Luaran	Progress Capaian IKR / Luaran		Anggaran			Ktr	Kontribusi Mitra	Kendala / Solusi	Rencana Tahap Selanjutnya
		Deskripsi	%	Pagu	Realisasi	Sisa Lebih				
1	Hasil uji sterilisasi, GAMA, EO dan plasma, dan Uji SEM- EDX :Dokumen/hasil pengujian	Dokumen pengujian: 1. Hasil uji sterilisasi dengan metode; Pemanasan dan GAMA 2. Pengujian stabilitas dan sterilitas : Pengujian bacterial dan kapang/jamur Pengujian FTIR dan XRD	100%	1. Biaya Langsung Personil Rp. 234,720,000 2. Biaya Langsung Non Personil Rp. 548,869,000 3. Biaya Tidak Langsung Rp. 18,150,000 TOTAL Rp. 801,739,000	1. Biaya Langsung Personil Rp. 234,720,000 2. Biaya Langsung Non Personil Rp. 548,621,596 3. Biaya Tidak Langsung Rp. 9,766,000 TOTAL Rp. 793,107,596	1. Biaya Langsung Personil 0 2. Biaya Langsung Non Personil Rp. 247,404 3. Biaya Tidak Langsung Rp. 8,384,000 TOTAL Rp. 8,631,404				

2	Pendaftaran Izin/Sertifikasi : -Izin Produksi (submitted) -Halal (submitted)	1. Izin produksi (submitted) : - Perizinan Berusaha Berbasis Risiko Industri Farmasi untuk Manusia serta ID Izin: I-202204131320375575444 2. Pengurusan halal (submitted) telah mendaftarkan halal (submitted), saat ini menunggu penerbitan sertifikat halal	100%				Mitra secara penuh melakukan pengurusan izin produksi dan halal		
3	Produksi BHA dan BHA steril : Produk BHA minimal 960 kg dan BHA steril 60 kg	Per Juni 2022, capaian produksi 1. BHA : 509,5 kg (dalam bentuk powder sebanyak 413,12 kg dan bha yang telah difurnace 176,38 kg). Stok BHA yang belum dilakukan proses furnace sebanyak 445,62 kg . 2. BHA steril : 5 kg	80%					Alat furnace masih mengalami kendala (kerusakan)	Meningkatkan kemampuan produksi bha dan steril

4	Penyusunan Perjanjian Kerjasama dalam rangka komersialisasi produk BHA steril : Dokumen Kerjasama legal	Dokumen PKS : Addendum PKS Nomor 120/TU/XII/2021, Nomor 230/UN3/HK.07.00 /2021	100%					Mitra dengan BPBRIN Universitas Airlangga	
5	Publikasi Ilmiah (submitted)	Saat ini sedang tahap penulisan artikel ilmiah, kemudian akan kami lakukan submitted jurnal terindeks scopus berupatasi Q1	80%						submitted jurnal scopus berupatasi Q1
6	Hak Kekayaan Intektual : Dokumen pendaftaran	Sertifikat merek ; KI Merek dengan status <i>granted</i> , Nomo Pendaftaran IDM000853867	100%						

Catatan Reviewer	Berisi catatan dari reviewer internal institusi
	<ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="674 507 1823 587">1. Empat luaran sudah tercapai 100% sedangkan dua luaran sudah tercapai 80%. Walaupun produksi terkendala kerusakan salah satu alat namun perbaikan dalam proses dilakukan sehingga pemenuhan luaran produksi akan segera bisa dicapai. Untuk artikel ilmiah, sudah ada manuskrip yang perlu disempurnakan dan segera akan disubmit.<li data-bbox="674 592 1823 667">2. Produk inovasi telah berhasil dihilirisasi dengan kapasitas 300 kg per bulan, dan telah dibangun rantai pasok mulai supply bahan mentah sampai off takernya. Untuk off takernya digandeng PT Eka Ormed dan PT Pelopor Teknologi Implantindo.<li data-bbox="674 671 1823 691">3. Melihat hasil yang telah dicapai, direkomendasikan untuk dilanjutkan ke tahapan berikutnya.

Ketua Badan Pengembangan Bisnis Rintisan
dan Inkubasi Universitas Airlangga



Muhammad Nafik Hadi R.
Dr. Muhammad Nafik Hadi R., SE., M.Si.
NIP. 197111192005011001

Ketua Periset

Aniek Setiya Budiatin
NIP. 195912121989032001

Surabaya,2022
Reviewer

Andi Hamim Zaidan, M.Si., Ph.D
NIP. 198304122006041001

HALAMAN PENGESAHAN
LAPORAN KEMAJUAN AKHIR RISPRO KOMERSIAL

1. **Judul Riset** : Industrialisasi Bovin Hidroksiapatit sebagai Bahan Baku Biokompatibel Bonegraft
2. **Ketua Periset**
 - a. Nama Lengkap : Dr. Aniek Setiya Budiatin., M.Si., Apt.
 - b. Jenis Kelamin : P
 - c. NIP/NIK/KTP : 195912121989032001
 - d. Jabatan Struktural : -
 - e. Jabatan Fungsional : Lektor Kepala
 - f. Institusi Periset : Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
 - g. Alamat : Jl. Mulyorejo, Kampus C Universitas Airlangga Surabaya
 - h. HP/Telepon/Faks : 0818597732
 - i. Alamat Rumah : Jl. Dharmawangsa Dalam Selatan No 2B Surabaya
 - j. Telpn/Faks/Email : 031 5025252/ - / anieksb@yahoo.co.id
3. **Mitra Riset** : PT Inovasi Bioproduk Indonesia
Alamat Mitra Riset : Jl. Dharmawangsa No 33 Surabaya 60286

4. **Anggota Periset**

No	Nama	NIP/NIK	Asal Institusi
1.	Prof. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D., Apt	197010221995121001	Universitas Airlangga
2.	Samirah, S.Si., Sp.FRS., Apt	198004202003122001	Universitas Airlangga
3.	Chrismawan Ardianto., S.Farm., M.Sc., Ph.D., Apt	198402291008011003	Universitas Airlangga
4.	Khoirotin Nisak, S.Farm., M.Farm., Apt	198511292008122001	Universitas Airlangga
5.	Erreza Rahadiansyah, dr., Sp.OT	198408112010121003	Rumah Sakit Universitas Airlangga

5. **Pendanaan**

No	Uraian	LPDP	Mitra	Total
1.	Tahun I	Rp. 1.414.074.000,-	Rp. 1.170.1000.000,-	Rp. 2.584.274.000,-
2.	Tahun II	Rp. 802.739.000,-	Rp. 1.154.100.000,-	Rp. 1.955.839.000,-
Total		Rp. 2.215.813.000,-	Rp. 2.324.200.000,-	Rp. 4.540.013.000,-

Ketua Periset

Dr. Aniek Setiya Budiatin., M.Si., Apt.
NIP. 195912121989032001

Surabaya, 22 Juli 2022
Direktur PT. Inovasi Bioproduk Indonesia

Wahyu Herliambang, S.Si



Menyetujui,
Ketua Badan Pengembangan Bisnis Rintisan dan Inkubasi
Universitas Airlangga

Dr. Muhammad Nafik Hadi Ryandono, SE., M.Si.
NIP. 197111192005011001

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN HASIL MONITORING INTERNAL OLEH INSTITUSI	
PENGUSUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	viii
DAFTAR ISI	ix
RINGKASAN/ABSTRAK	x
BAB 1 PENDAHULUAN	1
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA DAN KEBARUAN RISET	4
BAB 3 PELAKSANAAN KEGIATAN RISET	13
BAB 4 HASIL DAN LUARAN YANG DICAPAI	23
BAB 5 KONTRIBUSI MITRA	117
BAB 6 PENUTUP	118
DAFTAR PUSTAKA	119
LAMPIRAN	121
Lampiran 1. Dokumen hasil riset yang dicapai pada tahap tersebut berdasarkan IKR / Luaran berdasarkan Kontrak (HKI, Publikasi, dan Produk Hasil Riset)	
Lampiran 2. Data Aset / Inventaris Program Pendanaan RISPRO.....	
Lampiran 3. Rincian Penggunaan Dana Riset Inovatif Produktif.....	

RINGKASAN/ ABSTRAK

Capaian riset yang telah dilakukan di tahun kedua adalah 1) Hasil pengujian BHA steril, didapatkan hasil bahwa dengan menggunakan metode pemanasan dan penyinaran gamma menghasilkan produk yang stabil, 2) Pendaftaran Izin produksi dan sertifikasi halal berstatus *submitted* 3) Publikasi ilmiah dengan judul *Acceleration of Bone fracture Healing through the used of Bovine Hydroxyapatite or Calcium Lactate oral and implant Bovine hydroxyapatite–Gelatin on Bone Defect Animal model* pada Jurnal Polymers telah di *submitted* 4) Pendaftaran merek BHANEX telah berstatus *granted*, 5) Perjanjian Kerjasama dalam rangka komersialisasi produk BHA telah disepakati antara Badan Pengembangan Bisnis Rintisan dan Inkubasi (BPBRIN) Universitas Airlangga dengan PT Inovasi Bioproduk Indonesia melalui Adendum PKS dengan Nomor 120/TU/XII/202 Nomor 230/UN3/HK.07.00/2021 6) Produksi BHA total sebanyak 1.031,48 kg (60 kg BHA steril dan 971,48 kg).

Realisasi dana tahun kedua ini sebesar Rp 798,821,321 dengan presentase penyerapan dana 99,6%. Penyerapan dana tersebut meliputi penggunaan biaya langsung personil Rp 234,720,000, Biaya Langsung Non personil Rp 548,621,596 dan Biaya Tidak langsung Rp 2,917,679.

BAB 1 PENDAHULUAN

Penderita celah tulang akhir akhir ini semakin meningkat, terutama akibat kecelakaan lalu lintas. Celah/lubang/defek tulang terbentuk akibat adanya trauma tulang seperti patah tulang akibat kecelakaan/osteoporosis, debridement dari penyakit tulang seperti tumor/kanker tulang, gangrene dan osteomielitis. Celah tulang yang terbuka menjadi jalan utama bakteri masuk ke dalam tulang, dan menyebabkan terjadinya infeksi tulang. Tulang yang mengalami infeksi sukar disembuhkan, karena antibiotika yang diberikan secara oral maupun injeksi sampai kecelah tulang dengan konsentrasi rendah. Akibatnya bakteri menjadi resisten terhadap antibiotika dan membentuk biofilm yang sukar ditembus antibiotika akibatnya tidak bisa dieradikasi (Aniek, 2014).

Untuk mengatasi semakin memburuknya keadaan celah tulang, maka diperlukan segera pengisi/pengganti tulang atau bonegraft untuk menutupnya. Bonegraft adalah preparat tulang yang digunakan untuk mengganti tulang yang hilang atau rusak karena fraktur serta sebagai pengisi bagian tulang yang berlubang/ celah akibat debridement. Autograft dan allograft tidak dapat memenuhi kebutuhan bonegraft yang semakin meningkat apalagi kalau kerusakan tulang luas akan membentuk celah/ lubang yang besar diperlukan dalam jumlah banyak. Maka diperlukan pengembangan baru xenograft berupa hidroksiapatit berasal dari alam yang bahan bakunya banyak di sekitar kita seperti tulang sapi, yang merupakan limbah dari restoran makanan seperti penjual bakso, soto, dan industri kaldu untuk diambil kaldunya. Tulang sapi merupakan sumber hidroksiapatit yang bernilai tinggi dan memiliki karakterisasi mirip dengan hidroksiapatit tulang manusia (Ferdiansyah, 2010). Disamping itu bonegraft dari hidroksiapatit yang bersifat biokompatibel juga dapat digunakan untuk menutup gigi berlubang dan sebagai bahan baku implant gigi. Penelitian di RSUD Dr. Soetomo di bagian ahli bedah mulut antara tahun 2001 – 2005 terjadi kasus fraktur maksilofasial sekitar 64,38% akibat kecelakaan lalu lintas. Angka kejadian fraktur pada mandibula dan maksila menempati urutan terbanyak yaitu 29,85%, fraktur zigoma 27,64 % dan fraktur nasal 12,66% (Hengki, 2011). Pada kasus tersebut untuk mempercepat pertumbuhan tulang diperlukan bahan

pengisi/pengganti dengan bahan baku hidroksiapatit. Perlu diketahui bahwa komposisi tulang manusia terdiri dari air, sel dan komponen matrik ekstraseluler yang terdiri dari kolagen 30% serta hidroksiapatit 65%, serta mineral lain, sedangkan komponen gigi juga sebagian besar terdiri dari hidroksiapatit. Selama ini hidroksiapatit merupakan bahan impor dengan harga mahal serta lama untuk memperolehnya. Dengan diproduksi hidroksiapatit dari tulang sapi mampu mengurangi ketergantungan bahan baku dari luar negeri.

Keunggulan Bovin Hidroksiapatit (BHA) dibanding dengan hidroksiapatit sintesis yang ada dipasaran (PerOssal® (US 8.933.058B2), Palacos® (US 7507257B2) antara lain:

1. Lebih porus, bersifat lebih osteokonduktif, dimana sel tulang lebih mudah bermigrasi, berproliferasi dan berdeferensiasi di dalamnya untuk membentuk tulangbaru.
2. Ekstraksinya mudah, dapat dalam jumlah besar, bahan baku tersedia banyak, mudah diperoleh, murah, rendemen \pm 35% dan tanpa limbah berbahaya. Bahan ekstraksi hanya air dan alkohol, serta peralatan sederhana berupa panci, panci presto dan furnace serta alat penghancur.
3. Hasilnya lebih murni, tanpa terkontaminasi bahan asal (yang sintesis biasanya dibuat dari Ca^{2+} dan PO_4^{3-}), mirip dengan hidroksiapatit tulang manusia. Ada Trace CO_3 dan Mg yang dapat mempercepat pertumbuhan sel/regenerasi tulang.
4. Harga lebih murah, mudah diperoleh dengan cepat, merupakan produk lokal yang sangat sangat potensial untuk dikembangkan untuk menggantikan produk impor.

Tujuan dan Sasaran Produk

1. Tujuan hilirisasi inovasi BHA adalah untuk mencapai target sebagai berikut:
 - Dalam jangka pendek akan menjadi produk massal yang layak edar dan digunakan secara luas di Indonesia
 - Dalam jangka menengah akan memenuhi kebutuhan *bonegraft* nasional dan mengurangi ketergantungan impor produk luar negeri.

- Jangka panjang menumbuhkan kemandirian produksi, peningkatan daya saing produk lokal dan mengurangi beban pemerintah dalam pembangunan kesehatan.
2. Sasaran Produk dari hilirisasi inovasi BHA ke industri adalah:
- Dalam pelayanan kesehatan, produk ini membantu pemulihan cepat penderita fraktur tulang /penyakit gigi.
 - Dari segi beban pembiayaan kesehatan, produk ini akan mempercepat penanganan, mengurangi pembengkakan biaya serta *length of stay* di rumah sakit.
 - Dari segi *National Competitiveness*, adanya hilirisasi produk ini akan mengurangi ketergantungan produk bonegraft dengan bahan baku hidroksiapatit impor.
 - Dari segi kelestarian lingkungan, tulang sapi yang awalnya dianggap sebagai bahan limbah dapat dimanfaatkan sebagai sumber hidroksiapatit yang sangat bermanfaat

Lokasi pelaksanaan kegiatan dilakukan di Gedung *Teaching Industry* Cangkang Kapsul Lt 1 Universitas Airlangga, Kampus C, Mulyorejo, Surabaya-60115, Jawa Timur

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA DAN KEBARUAN RISET

2.1 Bonegraft

Dalam praktek bedah orthopedik, untuk rekonstruksi tulang akibat kerusakan tulang seringkali disebabkan oleh fraktur karena kecelakaan atau osteoporosis, debridement dari penyakit diabetes, osteomielitis, tumor/kanker tulang. Untuk memperoleh kondisi yang mendekati sempurna dari celah/lubang akibat rekonstruksi tulang diperlukan bahan yang disebut bonegraft. Bonegraft adalah preparat tulang yang digunakan untuk mengganti bagian tulang yang hilang atau rusak karena fraktur serta sebagai pengisi bagian tulang yang berlubang/ celah akibat debridement. Berdasarkan sumbernya bonegraft ada tiga macam yaitu autograft, allograft dan xenograft. Autograft merupakan bonegraft yang edial, karena berasal dari tubuh pasien sendiri, sedangkan allograft berasal dari orang lain, tetapi keduanya tersedia dalam jumlah terbatas. Untuk mengatasi kerusakan yang luas, keduanya tidak memungkinkan maka diperlukan inovasi pengembangan xenograft baik dari bahan alam atau sintesis, seperti polimer, ceramic atau campuran keduanya (Aniek *et al.*,2014)

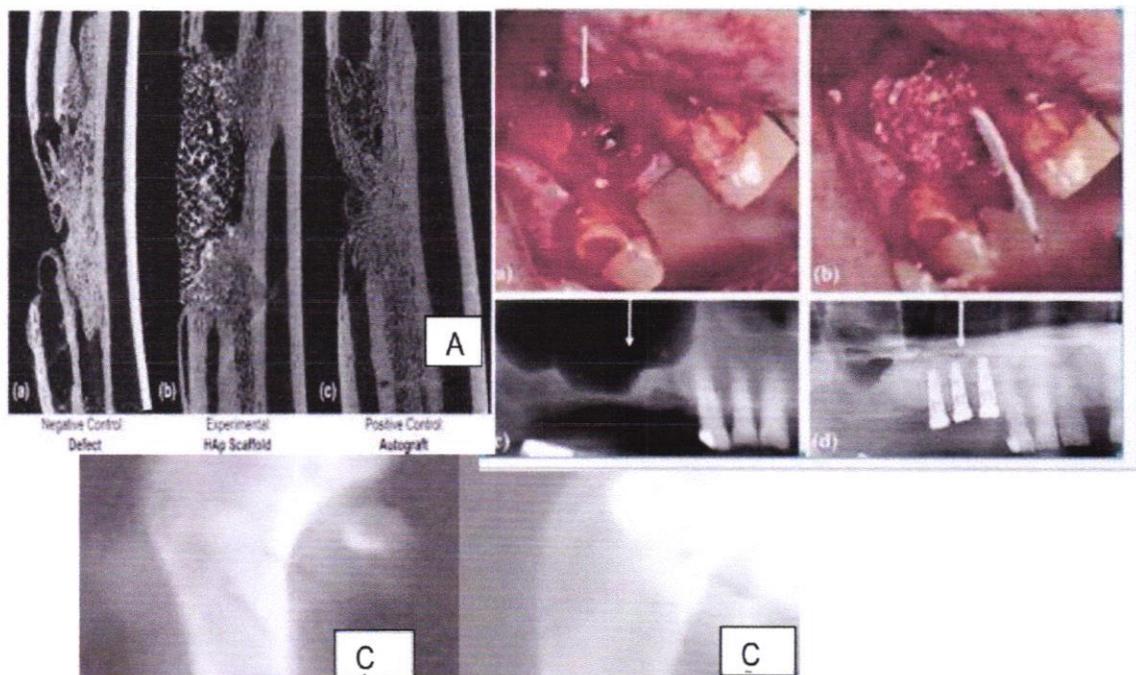
Ada beberapa macam bonegraft yang berasal dari komponen matriks polimer antara lain: nondegradabel (nonresorpabel / stabil), degradabel, organik, anorganik, berasal dari sintesis atau natural. Polimer anorganik yang sering dipergunakan adalah seramik dari golongan kalsium fosfat yaitu hidroksiapatit (HA), beta-trikalsium fosfat (β -TCP), bifasik kalsium fosfat (BCP), amorphous kalsium fosfat (ACP), carbonated apatite (CA) yang hampir mirip dengan komponen matriks ekstraseluler tulang. Golongan non seramik antara lain silika, zirkonia, titanium dioksid, aluminium (Habraken, 2007), dipasaran sudah beredar PerOssal® (US 8.933.058B2), Palacos® (US7507257B2).

Matriks ekstraseluler dari tulang terdiri dari kolagen (komponen organik) diperkuat oleh hidroksiapatit (HA) yang merupakan komponen anorganik bersatu membentuk struktur tulang yang kompak, merupakan tempat sel tulang melekat dan berkembang, sel-sel tersebut adalah osteoblas, osteoklas, osteosit dan osteoprogenitor. Sifat HA tersebut berlaku juga pada HA dari bahan alam seperti HA yang berasal dari tulang sapi atau *bovine hydroxyapatite* (BHA) dan gelatin

yang berasal dari hidrolisis kolagen tulang sapi sebagai komponen protein tulang (Aniek, 2014). Dari peneliti pendahulu telah dibuktikan dengan defraksi sinar X bahwa BHA memiliki sifat seperti HA tulang manusia (Ferdiansyah, 2010)

Hidroksiapatit sebagai matriks ekstraseluler dapat berfungsi sebagai *scaffold* yang bersifat osteokonduktif yaitu tempat bermigrasi, berproliferasi dan memacu fungsi sel, bersifat biokompatibel, bioaktif secara *in vitro* dan *in vivo*, dapat dipergunakan untuk melapisi (*coating*) metalik, namun karena sifatnya yang kaku dan tidak plastis sukar untuk dibentuk dan dipergunakan dalam cedera tulang. Untuk memperbaiki sifat HA sebagai pembawa obat dari beberapa penelitian terdahulu dilakukan dengan: karbonisasi HA sebagai pembungkus(*coating*). implan titanium, komposit HA-chitosan- Plester Paris (Buranapanitkit B, 2004); hidroksiapatit- trikalsium fosfat poli (DL-lactat) (Baro M, 2002), HA dilapisi keratin yang di *cross-link* (Belcarz A, 2009) dan HA-gelatin dengan bentuk mikro kapsul (Sivakumar M, 2002, Kim HW, 2005).

Dalam eksperimen yang dilakukan Guda *et al* (2008) dengan pengisi hidroksiapatit sintesis pada celah tulang pada minggu ke 8 menunjukkan bagian tengah masih berbentuk serbuk (Gambar 2.1A), sedangkan pada penelitian dari de Grado *et al* (2018) terlihat seperti Gambar 2.1B menggunakan bone filler (Gambar 2.1Bb) dan pengganti gigi (Gambar 2.1Bd) dari Demineral Bone Matrix (DBM). Penelitian dari Gupta *et al* (2015), pertumbuhan tulang baru pada defek akibat kanker tergantung pada besar kecilnya defek dan stadium kankernya, antara 8 minggu sampai 8 bulan. Pada penelitian yang telah dilakukan terdahulu dan telah didaftarkan paten dengan komposisi *bovine hydroxyapatite* (BHA) dan gelatin dalam waktu 4 minggu (Gambar 2.C2) celah tulang pada binatang coba sudah tertutup oleh tulang baru (Aniek *et al.*,2014).



Gambar 2.1. A. Bonegraft dari Hidroksiapatit sebagai pengisi pada celah tulang (Guda *et al.*,2008); B. Pada celah bukal gigi dan pada penggantian gigi (implan gigi) (de Grado *et al.*, 2018), C. Foto X-Ray Celah diisi Pelet BHA-Gelatin (C1= 2 hari setelah implantasi dan C2 setelah 28 hari=4 minggu) (Aniek,2014).

2.2 Hidroksiapatit

Hidroksiapatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ adalah komponen mayor dari tulang dan gigi yang digunakan secara luas sebagai pembawa obat untuk sistem penghantaran obat, pengganti tulang, pengisi tulang pada celah tulang dan matriks *scaffold* untuk *tissue engineering* dan pembungkus implan metalik yang bersifat biodegradabel dan bioaktif (Kumar *et al.*, 2015). Hidroksiapatit (HA) juga digunakan terapi celah/ defek gigi (periodental) dan implan gigi, memberikan efek yang bagus pada pertumbuhan gigi, yang mengalami kerusakan (Bayani *et al.*, 2017 dan de Grado *et al.*,2018).

Berdasarkan bahan baku pembuatan hidroksiapatit ada 2 macam yaitu sintesis (garam Ca^{2+} dan PO^{3-} prosesnya lebih rumit) dan alam seperti cangkang kerang, kulit telur, batu karang, tulang ikan, tulang sapi (Ferdiansyah, 2010; Aniek *et al.*, 2014). Penggunaan HA yang semakin meningkat perlu adanya

terobosan baru sebagai peluang yang bagus untuk dikembangkan dengan bahan baku yang ada di sekitar peneliti dalam jumlah banyak dan mudah diperoleh serta merupakan limbah dari rumah makan terutama penjual bakso dan soto serta industri kaldu yaitu tulang sapi. Kelebihan bahan baku tulang sapi, sebagai sumber hidroksiapatit adalah:

- a. Bahan baku tersedia dalam jumlah banyak, mudah diperoleh dan murah
- b. Ekstraksi hidroksiapatit mudah (direbus, dipresto, direndam dalam alkohol, di furnice pada suhu 1000°C), dengan cepat dan rendemen besar $\pm 35\%$ dari tulang yang masih ada serat seratnya, tanpa limbah berbahaya/ramah lingkungan
- c. Hidroksiapatit yang diperoleh mirip/berimpit dengan hidroksiapatit tulang manusia dievaluasi dengan XRD (Ferdiansyah,2010)
- d. Kemurnian 100% dievaluasi dengan XRD / SEM-EDAX
- e. Tidak perlu dilakukan fosforilasi seperti kalau berasal dari bahan bakulain

2.3 Roadmap Penelitian

Road map penggunaan bovin hidroksiapatit antara 80-90%, untuk formula pelet BHAGENTA, pelet Alendronat selanjutnya formula injektabel Alendronat **Gambar 2.2.** dimulai dari tahun 2013. Uji preklinik dengan hewan coba kelinci dan tikus putih sudah dilakukan menunjukkan pertumbuhan tulang baru pada celah tulang setelah 4 minggu celah telah tertutup oleh tulang baru. Sedangkan road map seperti **Gambar 2.3.**



Gambar 2.2. Roadmap Penelitian yang sudah dilakukan

Tahun I

1. Pengujian produk ; standarisasi, stabilitas, SEM-ADX, FTIR, MTT, XRD
2. Pendaftaran Izin Edar
3. Pendaftaran SNI
4. Hak Kekayaan Intelektual
5. Sosialisasi Produk

Tahun II

1. Pengujian BHA steril; uji GAMA, EO dan plasma, serta Uji SEM-EDX
2. Pendaftaran Izin/Sertifikasi
3. Produksi BHA dan BHA steril
4. Penyusunan Perjanjian Kerjasama dalam rangka komersialisasi produk BHA steril
5. Publikasi ilmiah
6. Hak Kakayaan Intektual

Gambar 2.3. Roadmap dari Bovin Hidroksiapatit (BHA)

Kebaruan dari bovin hidroksiapatit adalah belum ada produk yang beredar dengan bentuk serupa. Proses pembuatannya sederhana, mudah dan serta tidak menggunakan bahan kimia berbahaya sehingga dapat diproduksi tanpa meninggalkan residu berbahaya dan harga jauh lebih murah, terjangkau oleh masyarakat yang membutuhkan dibanding produk impor. Pemanfaatan tulang sapi yang banyak tersedia sebagai bahan dasar dari bovin hidroksiapatit dapat menekan harga bonegraft. Inovasi proses pembuatan BHA yang siap sebagai bahan baku yang diekstrak dari tulang sapi dapat digunakan sebagai bonegraft dalam bentuk serbuk, telah didaftarkan paten dengan no P00201901778 (Mitra PT INOBI) atau dikombinasi dengan bahan lain seperti gelatin telah masuk dalam lingkup paten produk *bonegraft* (BHAGENTA) yang diajukan dengan nomor pendaftaran P0020168679 (*process scale up* dengan industri PT Eka Ormed Indonesia). Komponen BHA telah terbukti bersifat *biodegradable* dan *biocompatible* yang dapat bersatu dengan tulang sekitar untuk membentuk tulang baru dalam waktu singkat. Berdasarkan hal tersebut dikembangkan BHA dalam kerangka *incremental innovation* terhadap produk yang sudah ada sehingga menjadi keunggulan produk.

Studi kelayakan sederhana dari bovin hidroksiapatit

Potensi Pasar Saat ini hidroksiapatit banyak digunakan sebagai bahan implantasi pada bidang orthopedik dan gigi. Hidroksiapatit bersifat biokompatibel sehingga mudah menyatu dengan tulang dan tidak perlu diangkat. Tidak hanya pada patah tulang, hidroksiapatit juga dapat digunakan sebagai pengisi celah tulang pada penderita osteoporosis dan kanker tulang yang menyebabkan terbentuknya celah tulang. Data impor hidroksiapatit yang masuk Apatit dari BPS menunjukkan peningkatan dari tahun 2010 sampai tahun 2012. Pada tahun 2010 impor sebesar 58,5ton/tahun, pada tahun 2011 sebesar 80 ton per tahun dan terjadi peningkatan yang signifikan pada tahun 2012 sebesar 1330 ton per tahun. Kebutuhan hidroksiapatit di Indonesia selama ini dipenuhi dari pasar impor terutama dari Cina. Hidroksiapatit impor mencapai 1juta/gram, sementara rencana bovin hidroksiapatit yang akan diproduksi harganya 20.000/gram. Potensi pengembangan hidroksiapatit sebagai biomaterial untuk pengganti tulang masih sangat terbuka lebar. Operasi bedah tulang di RSUD. Dr. Soetomo saja setidaknya 300-400 kasus setiap bulannya. Jumlah ini akan semakin meningkat dengan semakin tingginya angka kecelakaan lalu lintas,

usia lanjut, serta bencana alam. Berdasarkan data tersebut diatas maka dapat disimpulkan peluang masih terbuka lebar untuk produksi bovin hidroksiapatit untuk memenuhi kebutuhan lokal

Keekonomian

Produk bovin hidroksiapatit ini memiliki biaya produksi yang murah dan bahan baku yaitu tulang sapi yang mudah didapat dan murah. Hidroksiapatit impor harganya 1juta/gram sementara produk BPPT 200 ribu/gram. Produk bovin hidroksiapatit rencana kami harganya 20.000/gram sehingga BEP akan cepattercapai.

Persaingan

Produk serupa yang sudah ada

PESAING	KEUNGGULAN	KELEMAHAN
Gamacha	<ol style="list-style-type: none"> Bersifat osteokonduktif Bahan hidroksiapatit steril 	<ol style="list-style-type: none"> Berasal dari sintetis Penyembuhan tulang lebih lambat Harga yang mahal
Scaffold BHA Phapros	<ol style="list-style-type: none"> Bersifat osteokonduktif Bahan hidroksiapatit steril 	<ol style="list-style-type: none"> Berbentuk balok sulit menyesuaikan dengan kebutuhan celah, misalnya untuk celah yang kecil Harga yang mahal
Perossal	<ol style="list-style-type: none"> Bersifat osteokonduktif Bahan garam kalsium sulfat dan hidroksiapatit 	<ol style="list-style-type: none"> Produk impor Komponen pengisi hanya garam kalsium yang merupakan komponen anorganik menyebabkan masa pertumbuhan tulang lama Harga yang mahal
Palacos	<ol style="list-style-type: none"> Bersifat osteokonduktif Bahan garam kalsium karbonat dan kalsium sulfat 	<ol style="list-style-type: none"> Produk impor Mengandung PMMA sehingga membutuhkan operasi pengambilan kembali, lama rawat inap di rumah sakit menjadi panjang Harga yang mahal

Prospek komersialisasi masih terbuka sangat lebar karena kebutuhan hidroksiapatit masih dipenuhi dari impor. Mengingat produk bovin hidroksiapatit yang akan diproduksi ini harganya sangat murah dan akan menyuplai kebutuhan PT. Eka Ormed yang sudah bekerjasama dengan tim

periset untuk menghasilkan scaffold BHAGENTA. Dalam penerapan medis respon tubuh terhadap hidroksiapatit yang merupakan senyawa kalsium fosfat berhubungan dengan rasio Ca/P dan kristalinitas senyawa. Produk bovin hidroksiapatit yang kami hasilkan memiliki rasio C/P 1,67 mendekati nilai Ca/P manusia

BAB 3 PELAKSANAAN KEGIATAN RISET

3.1 PENGUJIAN BHA STERIL; UJI GAMA, EO DAN PLASMA, SERTA UJI SEM-EDX

Pengujian sterilisasi BHA dengan metode pemanasan telah dilakukan di Unit Layanan Pengujian Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Sedangkan untuk pengujian dengan metode GAMMA dilakukan di Batam. Pengujian FTIR di Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga. Pengujian XRD dilakukan di ITS. Pengujian mikrobiologi telah dilakukan di Unit Layanan Pengujian Fakultas Farmasi Universitas Airlangga pada bulan Desember 2021-Januari 2022.

Uji sterilisasi metode pemanasan dilakukan dengan memasukkan BHA ke dalam oven selama 1; 2; 3 jam; pada suhu 120⁰C. Uji sterilisasi metode sinar gamma dengan daya: 5;10 dan 25 KGY. Kemudian setelahnya dilakukan pengujian XRD dan FTIR untuk membuktikan bahwa setelah BHA disterilisasi dengan metode pemanasan maupun sinar gamma tidak mengalami perubahan.

Pengujian Plasma dan EO tidak dilakukan karena keduanya menggunakan gas. Pada pengujian Plasma menggunakan gas H₂O₂ dan pada pengujian EO menggunakan gas Etilen oksida. Berdasarkan pertimbangan kami bahwa bahan yang disteril berupa serbuk akan mengisap gas dan sukar untuk dikeluarkan, akan berakibat toksik terhadap pemakainya.