

Sintesis Analog UK-3A : 6-Hidroksi-n-Fenilnikotinamida dan 6-Hidroksi-n- Fenilpikolinamida dan Uji Sitotoksitas Secara Invitro Terhadap Sel Kanker Murine Leukemia P388

Lilis Febriyanti ¹, Muhammad Hanafi ², Hayun ¹

ABSTRACT: The Novel compound of analog UK-3A defined as HF-1 (6-hydroxy-N-phenylnicotinamide) and HF-2 (6-hydroxy-N-phenilpicolinamide) was successfully synthesized by amidation reaction of aromatic carboxylic acids and primary amine by adding the activator of DCC (dicyclohexylcarbodiimide), catalyst DMAP (4-dimethyl aminopyridine, and DMSO (dimethyl sulfoxide) as the solvent. Reaction run for 24 hours in 55oC. Result shows yield of HF-1 as much as 52%, and for HF-2 is 16%. The analogue compounds structure of UK-3A were characterized by spectrophotometer FT-IR, LCMS, and NMR. Citotoxicity assay against Murine Leukemia cells of HF-1 and HF-2 by MTT (3-(4,5-dimethylthiazo-2-yl-) 2,5-diphenyltetrazolium bromide) assay. The result of bioassay showed IC50 (inhibitory concentration) value 71 µg/mL and 63 µg/mL for HF-1 and HF-2 respectively. It informed that the analogue compounds have lower activity than UK-3A compound which has IC50 value 38 µg/mL.

Keywords: UK-3A, analog UK-3A, Anticancer, P388.

ABSTRAK : Senyawa analog UK-3A baru yang didefinisikan sebagai HF-1 (6-hidroksi-N-fenilnikotinamida) dan HF-2 (6-hidroksi-N-fenilpikolinamida) berhasil disintesis dari reaksi amidasi asam karboksilat aromatik dan amina primer dengan menambahkan aktivator DCC (disikloheksilkarbodiimida), katalisator DMAP (4-dimetil amino piridin) dan pelarut yang digunakan adalah DMSO (dimetil sulfoksida). Reaksi berjalan selama 24 jam dengan pemanasan 55oC. Rendemen untuk senyawa HF-1 dihasilkan sebanyak 52%, sedangkan rendemen untuk senyawa HF-2 sebanyak 16%. Struktur senyawa tersebut diidentifikasi menggunakan spektrofotometer FT-IR, LCMS, dan NMR. Uji sitotoksitas terhadap sel kanker Murine Leukemia P-388 dilakukan dengan metode MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida), menunjukkan nilai IC50 (inhibitory concentration) sebesar 71 µg/mL untuk senyawa HF-1 dan 63 µg/mL untuk senyawa HF-2. Hal ini menunjukkan senyawa analog yang disintesis memiliki aktivitas yang lebih rendah daripada senyawa UK-3A yang memiliki nilai IC50 sebesar 38 µg/mL.

- 1 Fakultas Farmasi Universitas Indonesia
- 2 Pusat Penelitian Kimia LIPI - PUSPIPTEK, Serpong

Korespondensi :

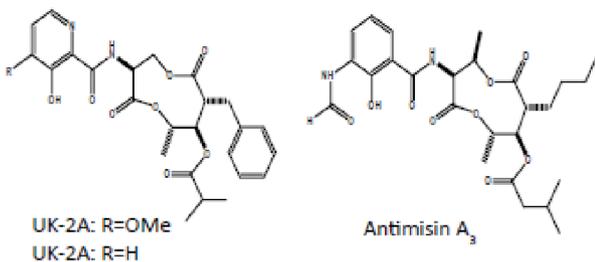
Lilis Febriyanti

E – Mail : febriyanti.lis@gmail.com

Kata kunci: UK-3A, analog UK-3A, Antikanker, P388.

PENDAHULUAN

UK-3A telah diisolasi dari *Streptomyces* sp. 517-02 sebagai komponen minor [1,2,3]. Senyawa UK-3A ini memiliki aktivitas penghambatan yang tinggi terhadap pertumbuhan jamur, bakteri, dan sel kanker [2,3,4-7]. Aktivitas antikanker dari senyawa antibiotik UK-3A telah terbukti memiliki daya sitotoksik terhadap pertumbuhan sel kanker Murine leukemia P388 di mana nilai IC₅₀ sebesar 38 µg/mL secara in-vitro [4,5]. Senyawa UK-3A memiliki kemiripan struktur dengan senyawa Antimisin A₃ yang telah dikenal sebagai antibiotika dan bekerja sebagai inhibitor rantai respirasi mitokondria sehingga tidak terjadi konversi energi untuk kelangsungan hidupnya [8]. Kedua struktur ditunjukkan pada gambar 1.



Gambar 1. Struktur molekul UK-3A dan kemiripan struktur terhadap antimisin A₃

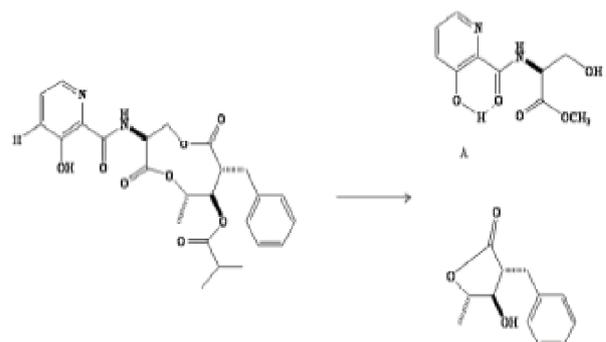
Sintesis senyawa UK-3A memerlukan beberapa bahan baku dengan rute reaksi yang cukup panjang sehingga memerlukan pembiayaan yang kurang ekonomis [9]. Untuk memperoleh senyawa analog UK-3A dilakukan suatu rancangan dalam struktur UK-3A dengan cara teknik modifikasi gugus fungsi.

Senyawa analog yaitu senyawa yang dibuat berdasarkan senyawa induk yang telah ditemukan memiliki aktivitas biologi. Ada dua alasan penting disintesisnya senyawa analog ini, yang pertama, sebagai studi identifikasi gugus fungsi yang penting dalam menjelaskan mekanisme pengikatan senyawa induk dengan targetnya. Kedua, mempunyai keuntungan dalam pengembangan obat bahwa

aktivitas senyawa induk dapat diperbaiki dan mengurangi munculnya efek samping. Sintesis senyawa analog mempunyai tahapan reaksi seminimal mungkin dan menggunakan berbagai macam reaktan sehingga sebanyak mungkin senyawa analog berbeda dapat disintesis [10].

Hasil sintesis senyawa analog dari modifikasi gugus aktif diharapkan mempunyai aktivitas biologis serupa, lebih rendah, atau lebih tinggi dari senyawa induk [9, 10]. Peranan gugus aktif hidroksil, amida, dan dilakton cincin sembilan dalam UK-3A mempunyai pengaruh terhadap daya sitotoksik sel kanker P388.

Beberapa penelitian telah memberikan hasil uji dari pengaruh aktif-OH dan -CONH dan dilakton cincin sembilan terhadap aktivitas antikanker [4,5,11]. Bila dilakton cincin sembilan terhidrolisis oleh asam/basa menghasilkan senyawa seperti pada gambar 2, yaitu 3-hidroksipikoliin serin metil ester (A) dan ester lakton cincin lima (B). Kedua senyawa A dan B tidak memiliki aktivitas antikanker terutama P388 yang sebelumnya ada pada senyawa induk, UK-3A [12]. Suatu senyawa tidak memperlihatkan aktivitas biologisnya pada konsentrasi di atas 100 µg/mL [6].



Gambar 2. Struktur hidrolisis molekul UK-3A, 3- hidroksipikoliin serin metil ester (A) dan ester lakton cincin lima (B).

Aktivitas senyawa A dilakton cincin terbuka dapat ditingkatkan dengan cara esterifikasi senyawa asam karboksilat seperti PSMOE (3-hidroksi pikolinin serin metil oktil ester)

memberikan nilai IC50 sel kanker P388 adalah 15,4 µg/mL lebih tinggi dari aktivitas antikanker UK-3A [12].

Pada makalah ini akan dilaporkan hasil sintesis senyawa analog UK-3A dan uji bioaktivitasnya. Sintesis senyawa analog dilakukan dengan cara menghilangkan gugus dilakton rantai terbuka sehingga senyawa analog baru menjadi lebih sederhana karena hanya merupakan satu reaksi amidasi. Senyawa analog baru tetap mempertahankan gugus-gugus aktif -OH (hidroksil) dan -CONH (amida).

BAHAN DAN METODE

Bahan baku sintesis:

asam 6-hidroksipikolinat dan 6-hidroksinikotinat (Wako®), Anilin (Sigma®), DCC (N,N-disikloheksilkarbodiimida) (ALDRICH®), DMAP (4-dimetilaminopiridin) (Sigma®), pelarut DMSO (Sigma®)

Bahan proses pemurnian: n-heksan dan etil asetat dengan perbandingan 4:1, silika gel ukuran 230 mesh (Merck®), pelat kromatografi lapis tipis (KLT) GF 254 (Merck®).

Bahan uji sitotoksitas: sampel uji, kultur sel Murin Leukemia P388, DMSO (Dimetil Sulfoksida) (Merck®), media RPMI 1640 (Sigma®), PBS (Phosphoric buffer solution pH 7,30-7,65) (Sigma®), MTT [3-(4,5-dimetil thiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolium bromida] (Sigma®), antibiotik streptomisin (Gibco BRL®), dan SDS (Sodium dodecyl Sulfate) (Sigma®).

Alat

Untuk menganalisis struktur dan BM senyawa antara lain: lampu UV 254 nm, 365 nm, FT-IR (Shimadzu 2010 A®), Spektrometer LC-MS Biospectrometry Mariner®, Spektrometer NMR JNM® 500 MHz. Untuk uji aktivitas antikanker terhadap sel kanker Murin leukemia P388 antara lain: pipet mikro (Socorex®), microplate 96 well (Nunclone®), microplate mixer (Nunclone®), ELISA Microplate reader (Tohso MPR-A4i®),

Inkubator CO2 (Nuaire®).

Metode

Sintesis 6-hidroksi-N-fenilnikotinamida (HF-1)

Anilin sebanyak 186 mg (2mmol) dengan asam 6-hidroksinikotinat sebanyak 278 mg (2mmol), kemudian berturut-turut ditambahkan N,N-disikloheksil karbodiimida (DCC) sebanyak 618 mg (3 mmol), 4-dimetilaminopiridin (DMAP) sebanyak 24,4 mg (0,2 mmol) dan pelarut DMSO sebanyak 10 mL. Reaksi dilakukan di dalam labu reaksi yang diletakkan di atas hot plate sambil diaduk dengan pengaduk magnetik selama 24 jam dengan pemanasan 55°C.

Sintesis 6-hidroksi-N-fenilpikolinamida (HF-2)

Sintesis senyawa HF-2 dilakukan dengan mereaksikan anilin 93 mg (1 mmol) dengan asam 6-hidroksipikolinat 139 mg (1 mmol), kemudian berturut-turut ditambahkan N,N-disikloheksil karbodiimida (DCC) sebanyak 309 mg (1,5 mmol), 4-dimetilaminopiridin (DMAP) sebanyak 12,2 mg (0,1 mmol) dan pelarut DMSO sebanyak 5 mL. Reaksi dilakukan di dalam labu reaksi yang diletakkan di atas hot plate sambil diaduk dengan pengaduk magnetik selama 24 jam dengan pemanasan 55°C.

Pemurnian

Hasil sintesis ditotolkan pada pelat KLT, kemudian dielusi dengan fase gerak yang sesuai (n-heksan- etil asetat : 1-4). Spot produk dilihat di bawah lampu UV 254 nm. Hasil reaksi sintesis senyawa 6-hidroksi-N-fenilnikotinamida merupakan hasil dari reaksi amidasi, larutan tersebut masih bercampur dengan disikloheksil urea (DCU) yang merupakan hasil samping dari penggunaan aktivator DCC. DCU bisa dipisahkan dengan penyaringan. Sedangkan kelebihan DCC bisa dihilangkan dengan penambahan air. DCC akan membentuk endapan putih jika ditambahkan air ke dalam larutan. Setelah membentuk endapan putih kemudian endapan disisihkan dengan cara didekantasi dan disaring

dengan kertas whatman no 41.

Pelarut dari reaksi ini adalah DMSO yang sangat sulit untuk dikeringkan. Oleh karena itu, produk yang terlarut didalamnya ditarik dengan metode ekstraksi cair-cair (partisi) dengan menggunakan campuran etil asetat dan air dengan perbandingan 1:1 sebanyak 5x, lapisan etil asetat dikumpulkan karena mengandung produk. Setelah itu fase etil asetat diuapkan hingga terbentuk padatan (kristal), ditimbang, kemudian dimurnikan menggunakan kromatografi kolom dengan fase diam silika gel 230 mesh dan eluen berupa campuran n-heksan dengan etil asetat secara bergradien. Fraksi-fraksi dengan spot tunggal digabungkan kemudian pelarut diuapkan dengan menggunakan evaporator putar untuk kemudian diidentifikasi dengan instrumentasi FTIR, LCMS, dan NMR.

Uji Bioaktivitas antikanker secara invitro

Kultur sel kanker Murine leukemia P388 sejumlah 3×10^3 sel/ mL disuspensikan ke dalam media RPMI 1640 yang telah mengandung antibiotik streptomisin. Sel pada hari pertama diinokulasikan ke dalam microplate 96 well plate dan diinkubasi dalam inkubator CO₂. Hari keua dilakukan penambahan sampel yang dilarutkan dalam pelarut DMSO (dimetil sulfoksida). Sampel dengan berbagai macam konsentrasi diencerkan dengan penambahan PBS (Phosporic buffer solution) dengan pH (7,30-7,65) ditambahkan ke dalam sel dalam microplate lalu dikocok dan disimpan kembali ke dalam inkubator CO₂. Kontrol negatif terhadap aktivitas antikanker digunakan pelarut DMSO sedangkan kontrol positif digunakan senyawa standar Artonin E (IC₅₀= 0,3µg/mL). Setelah 48 jam, ke dalam sel ditambahkan reagen MTT dan diinkubasi selama 4 jam untuk selanjutnya ditambahkan SDS (Sodium Duodecyl Sulfate) dan dikocok dengan baik. Inkubasi sel dilanjutkan kembali selama 24 jam. Perubahan warna dari MTT kuning menjadi formazan ungu di dalam mitokondria sel yang masih hidup dapat dikuantifikasi pada panjang gelombang 550nm dengan spektrofotometer.

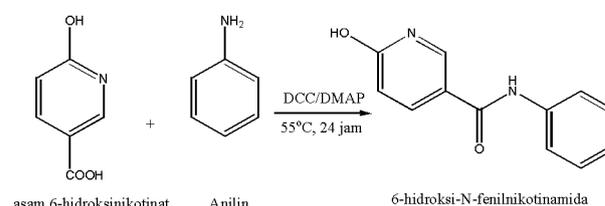
Nilai IC₅₀ dilihat dari grafik hubungan antara konsentrasi senyawa bahan uji (µg/ mL) dengan intensitas larutan dari viabilitas sel [13].

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis senyawa HF-1 dan HF-2 dilakukan melalui reaksi satu tahap, yaitu reaksi amidasi.

Sintesis 6-hidroksi-N-fenilnikotinamida (HF-1)

Senyawa HF-1 disintesis menggunakan bahan baku anilin dengan asam 6-hidroksinikotinat, aktivator DCC dan katalis DMAP dalam pelarut DMSO. Jalur sintesis senyawa HF-1 ditunjukkan pada gambar 3.



Gambar 3. Jalur sintesis senyawa HF-1

Senyawa produk yang terbentuk merupakan senyawa berbentuk kristal jarum berwarna putih sebanyak 226 mg (52%) dengan titik leleh 280-281^o C.

Analisis produk untuk penentuan gugus fungsi dilakukan menggunakan FTIR. Hasil analisis ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Data daerah spektrum IR gugus fungsi senyawa HF-1

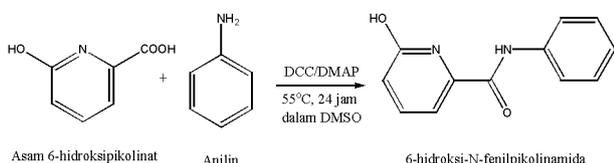
Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)	Ikatan
3308	N-H
3050	C-H aromatik
3028	O-H
1599	C=N
1685	C=O
1618	C=C aromatik

Tabel 2. Data pergeseran kimia ¹H-NMR dan ¹³C-NMR senyawa HF-1

C/H	Pergeseran kimia (δ , ppm)	
	¹ H-NMR (multiplisitas, Σ H, J dalam Hz)	¹³ C-NMR
2	8,18 (d, 1H, J=2,6)	139,72
3	-	116,28
4	8,10 (dd, 1H, J=2,6; 9,1)	141,43
5	6,57 (d, 1H, J= 9,1)	120,36
6	-	165,15
C=O	-	165,69
1'	-	138,95
2' & 6'	7,62 (d, 2H, J=8,4)	122,38
3' & 5'	7,35 (t, 2H, J= 8,4)	129,94
4'	7,13 (t, 1H, J= 8,4)	125,76

Sintesis 6-hidroksi-N-fenilpikolinamida (HF-2)

Senyawa HF-1 disintesis menggunakan bahan baku anilin dengan asam 6-hidroksipikolinat, aktivator DCC dan katalis DMAP dalam pelarut DMSO. Jalur sintesis senyawa HF-2 ditunjukkan pada gambar 6.

**Gambar 6.** Jalur sintesis senyawa HF-2

Senyawa produk yang terbentuk merupakan senyawa berbentuk kristal jarum sangat halus berwarna putih sebanyak 36 mg (16%) dengan titik leleh 179^o-180^oC.

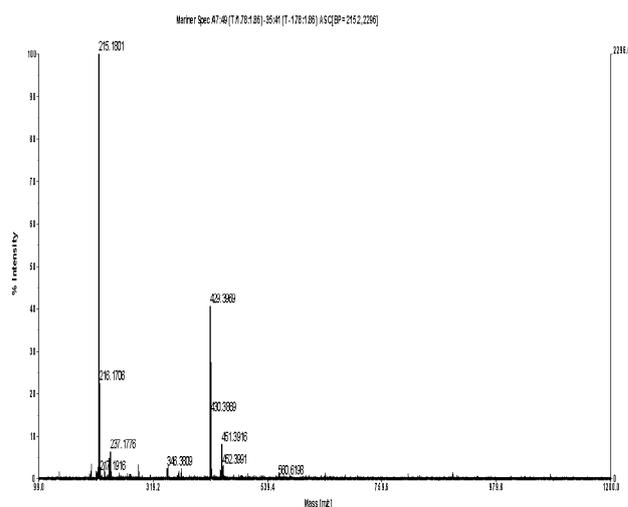
Analisis produk untuk penentuan gugus

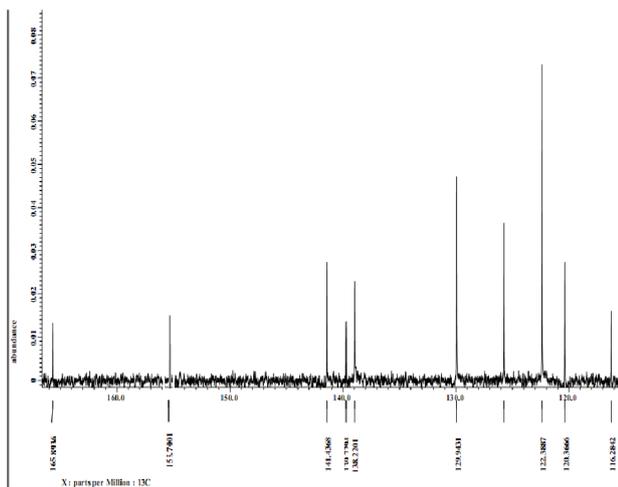
fungsi dilakukan menggunakan FTIR. Hasil analisis ditunjukkan pada tabel 3.

Tabel 3. Data daerah spektrum IR gugus fungsi senyawa HF-2

Gugus Fungsi	Bilangan gelombang (cm ⁻¹)
N-H amina	3306
O-H	3053
C-H aromatik	3050
C=N	1599
C=O amida	1674
C=C aromatik	1599

Berdasarkan konfirmasi spektrum IR maka senyawa yang telah terbentuk ditemukannya gugus fungsi C=O dan NH amida. Konfirmasi lebih lanjut dilakukan pengujian bobot molekul dengan instrument LC-MS. Hasil pengujian menunjukkan bobot molekul senyawa Sesuai dengan senyawa HF-2 (C₁₂H₁₀O₂N₂) = 214,1801 seperti yang ditunjukkan oleh gambar 6. Konfirmasi lebih lanjut terhadap struktur molekul untuk produk yang diperoleh menggunakan analisis spektrum ¹H-NMR dan ¹³C-NMR. Hasil analisis senyawa HF-2 dengan NMR dapat dilihat pada tabel 4 dan gambar 7.

**Gambar 7.** Spektrum LCMS senyawa HF-2



Gambar 8. Spektrum NMR senyawa HF-2

Tabel 4. Data pergeseran kimia ¹H-NMR dan ¹³C-NMR senyawa HF-2

C/H	Pergeseran Kimia (δ, ppm)	
	¹ H-NMR (J dalam Hz)	¹³ C-NMR
2	-	141,43
3	8,17 (d, 1H, J= 10) 8,09 (dd, 1H, J= 10& 9,75)	116,28
4	9,75)	139,72
5	6,57 (d, 1H, J= 9,75)	120,36
6	-	155,70
C=O	-	165,15
1'	-	138,22
2' & 6'	7,62 (d, 2H, J= 7,7)	122,38
3' & 5'	7,36 (t, 2H, J=7,7)	129,94
4'	7,14 (t, 1H, J=7,7)	124,27

Bioaktivitas antikanker

Uji bioaktivitas senyawa HF-1 dan HF-2 terhadap sel kanker Murine leukemia P388 terlihat pada tabel 5.

Berdasarkan tabel di atas, senyawa analog HF-1 dan HF-2 memiliki aktivitas yang lebih rendah dibandingkan senyawa induk UK-3A. Gugus aktif dari senyawa UK-3A adalah hidroksi (OH) dan amida (CONH). Senyawa UK-3A dan analognya akan menjadi tidak aktif jika gugus OH dan NH pada amida dimetilasi. Diprediksi gugus ini

Tabel 5. Hasil uji senyawa analog UK-3A terhadap sel kanker Murine leukemia P388

No	Senyawa	IC50 (µg/mL)
1.	UK-3A	38
2.	HF-1	63
3.	HF-2	71,72

membentuk ion karbonium reaktif yang mampu mengalkilasi membentuk ikatan kovalen dengan gugus-gugus elektron donor yang terdapat pada sel kanker

Selain itu senyawa UK-3A memiliki gugus OH dan CONH yang berada pada posisi orto, yang membuat senyawa UK-3A cenderung memiliki aktivitas yang lebih tinggi daripada senyawa HF-1 dan HF-2 yang posisi OH nya tidak berada pada posisi ortho terhadap CONH. Hal ini dikarenakan jika OH berada pada posisi orto terhadap CONH, maka akan terbentuk ikatan hidrogen intra molekul yang akan menjadi donor ikatan hidrogen dengan reseptor yang ada pada sel kanker. Ketiadaan formasi ikatan hydrogen intra molekul antara OH dengan CONH dapat mengurangi aktivitas. Hal ini dikarenakan gugus OH pada senyawa diduga mempunyai interaksi pengikatan senyawa pada sisi pengikatan (binding site) sel target melalui ikatan hidrogen yang terlibat antara dua molekul yang bekerja sebagai donor dan akseptor. Donor ikatan hidrogen adalah proton dari fenol yang menempel pada atom oksigen yang bersifat elektronegatif dan sebagai akseptornya adalah gugus-gugus OH yang ada pada sel target [12].

KESIMPULAN

Sintesis senyawa HF-1 menghasilkan rendemen sebesar 52% sedangkan senyawa HF-2 menghasilkan rendemen 16%, dengan titik lebur masing-masingnya sebesar 280-281°C dan 179-180 °C.

Uji aktivitas senyawa HF-1 dan HF-2 masing-masing memiliki nilai IC50 sebesar 63,06

µg/mL dan 71,72 µg/mL. Hal menunjukkan aktivitas yang lebih rendah dalam menghambat pertumbuhan sel kanker Murin Leukemia P388 jika dibandingkan senyawa induk yang memiliki IC₅₀ 38µg/mL. Namun demikian senyawa HF-1 dan HF-2 berpotensi sebagai senyawa

kemopreventif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih atas bantuan alat dan bahan penelitian kepada Pusat penelitian kimia-Lembaga ilmu Pengetahuan Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ueki, M., Hanafi, M., Shibata, K., and Taniguchi, M. "UK-3A a novel antifungal antibiotics from *Streptomyces* sp. 517-02, fermentation, isolation, and biological properties", *J. Antibiotic*. 1996;49: 639-644.
2. Taniguchi, M., Shibata, K., Abe, K., Kodama, R., and Uotami, K. *Jpn. Patent*. 1995;7-233165.
3. Ueki, M., Hanafi, M., Shibata, K., and Taniguchi, M. "UK-2A, B, C, dan D novel antifungal antibiotics from *Streptomyces* sp. 517-02" *Structure elucidatio, J. Antibiotics*. 1996;49: 1226-1231.
4. Hanafi, M., Shibata, K., Ueki, M., and Taniguchi, M. "UK-2A, B, C, and D: a novel antifungal antibiotics from *Streptomyces* sp. 512-02: II. Structural, *J. Antibiotics*. 1996. 49 (12): 1226.
5. Ueki, M., Kusumoto, A., Hanafi, M., Shibata, K., Tanaka, T., and Taniguchi, M. a. "UK-3A a novel antifungal antibiotics from *Streptomyces* sp. 517-02, fermentation, isolation, structure elucidation and biological properties", *J. Antibiotic*. 1997; 50 (7): 551-555.
6. Ueki, M. And Taniguchi, M. "The mode of action of UK-2A and UK-3A novel antifungal from *Streptomyces* sp. 517-02. *J. Antibiotic*. 1997;50 (12): 1052-1057.
7. Shimono, M., Kamei, N., Shibata, T., Inoguchi, K., Itoh, N., Ikari, T., and Senda, H. *Total synthesis of the antifungal dilactones UK-2A and UK-3A: The determination of their relative and absolute configurations, analog synthesis and antifungal activities*. *Tetrahedron*, 1998.;54:12745-12774
8. Shiomi, K., Hatae, K., Hatano, H., Matsumono, A., Takahashi, Y., Lin Jiang, C., Usuki Y., Adachi N., Fujita K., Ichimura A., Iio H., and Taniguchi, M. *Structure Activity Relationship Studies on UK-2A, a Novel Antifungal Antiniotic from Streptomyces sp. 517-02. Part 5: Roles of the 9-Membered Dilactone-Ring Moiety in Respiratory Inhibition*. *J. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter*. 2006; 16: 3319–3322.
10. Hanafi, M. *Studies of novel antibiotics metabolites from Streptomyces sp. 517-02*. Thesis Departemen of Chemistry Faculty of Science. Osaka City University. Osaka. 1995.
11. Patrick, G. *Instant notes in medicinal chemistry*. BIOS Scientific Publisher. 2001.
12. Hanafi, M dan Thelma, A. B. *Sintesis senyawa analog antibiotika UK-3, pengaruh gugus hidroksi terhadap aktivitas biologi*. *Prosiding Seminar Nasional II Kimia dalam Pembangunan*, Holiday Inn. Yogyakarta. 1998.
13. Husniati. *Sintesis senyawa analog UK-3A: 3-hidroksi-N-oktilpikolinamida, 2-hidroksi-N-fenilbenzamida, 3-hidroksi-N-fenilpikolinamida, dan 2-hidroksi-N-oktilbenzamida, dan uji bioaktivitas secara in-vitro terhadap sel kanker murine leukemia P-388*. Tesis, Magister Sains Ilmu Kimia, Program Pascasarjana U.I, Depok. 2008.
14. Akitt, J. W. *An introduction to the fourier transform-multinuclear era*. 2nd ed., Chapman & Hall Ltd., New York, USA. 1983.

Petunjuk Bagi Penulis

1. **Jurnal Farmasi Indonesia** menerima tulisan ilmiah berupa hasil penelitian, telaah pustaka (critical review) yang berkaitan dengan bidang kefarmasian. Tulisan akan diterbitkan secara simultan pada jurnal *online* dan cetak.
2. Naskah belum pernah diterbitkan atau sedang dipertimbangkan untuk diterbitkan di media lain, baik cetak maupun elektronik. Jika sudah pernah disampaikan dalam suatu pertemuan ilmiah hendaknya diberi keterangan yang jelas mengenai nama, tempat, dan tanggal berlangsungnya pertemuan tersebut, dengan syarat naskah "*full paper*" tidak dimuat dalam prosiding.
3. Penulis pertama dan penulis korespondensi menjamin bahwa naskah sudah disetujui oleh seluruh penulis yang namanya dicantumkan sebagai penulis naskah tersebut, dan apabila diterima untuk dipublikasikan dalam Jurnal Farmasi Indonesia tidak akan diterbitkan lagi dalam media apa pun.
4. Naskah ditulis dalam bahasa Indonesia baku atau bahasa Inggris, disusun dengan sistematika sebagai berikut:
 - a. **Judul** naskah ditulis dengan huruf kapital, singkat dan jelas mencerminkan isi tulisan, tidak lebih dari 12 kata (bahasa Indonesia) atau 10 kata (bahasa Inggris).
 - b. **Nama penulis** tanpa gelar, diikuti alamat instansinya masing-masing. Diberi tanda siapa yang menjadi Penulis Korespondensi (Corresponding Author) dan disebutkan alamat, nomor telepon dan alamat email korespondensi.
 - c. **Abstrak** dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia, masing-masing maksimum 200 kata, dilengkapi dengan kata kunci (*keywords*) 3-5 kata.
 - d. Isi/Batang Tubuh:
 - a) Untuk tulisan berupa laporan hasil penelitian, disusun dengan sistematika sebagai berikut: **Pendahuluan, Metode Penelitian, Hasil dan Pembahasan, Kesimpulan dan Saran, serta Ucapan Terima Kasih.**
 - b) Untuk tulisan bukan berupa laporan hasil penelitian, disusun dengan sistematika sebagai berikut: **Pendahuluan, Bagian-bagian sesuai topik tulisan, Penutup berupa Kesimpulan dan Saran, serta Ucapan Terima Kasih.**
 - e. **Daftar Pustaka** ditulis berurutan dengan nomor arab (1, 2, 3, dst.) sesuai urutan kemunculannya dalam naskah, ditulis secara konsisten menurut ketentuan dalam Cumulated Index Medicus dan/atau Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal (Ann Intern Med 1979; 90: 95-99). Singkatan nama jurnal mengikuti ketentuan dalam Index Medicus. Nama jurnal yang tidak tercantum dalam Index Medicus harap tidak disingkat.
Contoh:
 1. Kiptoo P, Sinaga E, Calcagno AM, Zhao H, Kobayashi N, Tambunan USF, and Siahaan TJ. Enhancement of drug absorption through the blood-brain barrier and inhibition of intercellular tight junction resealing by E-cadherin peptides. *Molecular Pharmaceutics* 2011; 8(1): 239-249.
 2. Ritter JM, Lewis LD, Mant TGG, and Ferro A. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. London: Hodder Arnold; 2008.
 3. Ford HL, Sclafani RA, Degregori J. Cell cycle regulatory cascades. In: Stein GS, Pardee AB (eds.). *Cell cycle and growth control: Biomolecular regulation and cancer*. 2nd ed. Hoboken (NJ): Wiley-Liss; 2004. p. 42-67.
 4. Christensen S and Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, and Tettamanzi AG (eds.). *Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland*. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.
 5. Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans*. PhD [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.
5. Sitasi/rujukan kepustakaan dilakukan dengan sistem nomor yang diletakkan dalam tanda kurung. Contoh: disusun oleh protein-protein membran, antara lain kadherin dan catenin (5,8). Kadherin adalah protein transmembran yang berperan dalam adhesi sel, diferensiasi sel, dan perubahan morfologis sel menuju keganasan (5,9-12). Harap dipastikan agar seluruh rujukan kepustakaan yang disitasi tercantum dalam Daftar Pustaka, dan demikian pula sebaliknya.
6. Kepustakaan diutamakan yang baru (berumur ≤ 10 tahun) dan primer. Kepustakaan berumur >10 tahun hanya diperkenankan sebanyak $\leq 20\%$, demikian pula kepustakaan non-primer hanya diperkenankan sebanyak $\leq 20\%$.
7. Cara penulisan:
 - a. Naskah diketik dengan huruf Arial 12, spasi tunggal, pada halaman berukuran A4 dengan margin atas 4 cm, bawah 3 cm, kiri 4 cm, kanan 3 cm. Jumlah halaman minimum 7 halaman, maksimum 12 halaman, sudah termasuk tabel, gambar dan foto.
 - b. Tabel harus utuh, jelas terbaca, dibuat dengan format tabel pada Microsoft Words, tanpa garis pembatas kolom dan baris pada badan tabel. Tabel diletakkan simetris di tengah area pengetikan, diberi judul dan nomor tabel dengan angka arab 1, 2, 3... dst., yang diletakkan di atas tabel. Apabila ada keterangan, letakkan di bagian bawah tabel.
 - c. Gambar dibuat dengan format JPG, JPEG, atau BMP, atau format Microsoft Excel/scatter plot untuk grafik, disisipkan langsung dalam naskah atau dikirimkan tersendiri dalam file terpisah dengan keterangan yang jelas. Beri judul dan dan nomor dengan angka arab (1,2,3,... dst) di bagian bawah gambar.
8. Penyerahan naskah dilakukan secara daring (online) dengan jalan mengunggah naskah pada laman (website) Jurnal Farmasi Indonesia (jfonline.org), setelah penulis mendaftarkan diri terlebih dahulu. Apabila ada kesulitan, penulis dapat meminta penjelasan redaksi melalui email jurnal@isfi.or.id atau jurnalfarmasiindonesia@gmail.com.
9. Naskah akan ditelaah oleh Tim Editor dan Mitra Bestari, apabila diperlukan akan diberi catatan dan dikembalikan kepada penulis untuk direvisi. Komunikasi perbaikan naskah dilakukan secara daring. Oleh sebab itu setiap penulis yang sudah mengirim/menyerahkan naskah untuk diterbitkan agar selalu melihat status naskah di laman Jurnal Farmasi Indonesia dan segera memberikan respon sebagaimana yang diminta.
10. Untuk penelitian yang menyangkut uji klinis (pada manusia), harus dilengkapi dengan "Ethical Clearance" dari lembaga yang berwenang.