



Majelis Guru Besar
Institut Teknologi Bandung



Majelis Guru Besar
Institut Teknologi Bandung

Pidato Ilmiah Guru Besar
Institut Teknologi Bandung

Profesor Sundani Nurono Soewandhi

**PERAN SAINS KRISTAL
BAHAN AKTIF FARMASI DALAM
PENGEMBANGAN TEKNOLOGI
FARMASI SOLIDA**

9 Juli 2010
Balai Pertemuan Ilmiah ITB

Hak cipta ada pada penulis

**Pidato Ilmiah Guru Besar
Institut Teknologi Bandung**

9 Juli 2010

Profesor Sundani Nurono Soewandhi

**PERAN SAINS KRISTAL
BAHAN AKTIF FARMASI DALAM
PENGEMBANGAN TEKNOLOGI
FARMASI SOLIDA**



Majelis Guru Besar
Institut Teknologi Bandung

Judul: PERAN SAINS KRISTAL BAHAN AKTIF FARMASI DALAM PENGEMBANGAN TEKNOLOGI FARMASI SOLIDA
Disampaikan pada sidang terbuka Majelis Guru Besar ITB,
tanggal 9 Juli 2010.

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah penguasa alam semesta yang telah berkenan menganugerahi kita semua dengan kebahagiaan, kesentosaan, kemuliaan dalam kehidupan ini. Atas kehendakMU jualah kami sekeluarga dapat menikmati dan mensyukuri semua karunia, berkah kenikmatan, kebahagiaan, kesentosaan dan kemuliaan hidup di dunia ini. Semoga demikian pulalah kehidupan kami di akhirat nanti. Amien ya robbal alamin.

Dengan penuh ketulusan hati saya sampaikan terimakasih dan penghargaan yang tinggi kepada Pimpinan dan Anggota Majelis Guru Besar (MGB) Institut Teknologi Bandung dengan perkenan yang diberikan untuk menyusun dan menyampaikan pidato ilmiah Guru Besar pada hari ini, Jumat, 9 Juli 2010.

Judul pidato ilmiah Guru Besar ini adalah "**Peran Sains Kristal Bahan Aktif Farmasi Dalam Pengembangan Teknologi Farmasi Solida**".

Tulisan ini secara ringkas menguraikan tentang karakter sains kristal bahan aktif farmasi (BAF), perubahannya selama proses manufaktur menjadi sediaan farmasi, dan interaksi intermolekular dalam sistem biner sampai kepada apa yang sedang aktual dikembangkan akhir-akhir ini, yakni rekayasa kristal (*crystal engineering*) sebagai upaya memperoleh molekul baru yang unggul. Ketertarikan awal yang dipicu dari ketidakmampuan menemukan jawaban saintifik atas berbagai teknik manufaktur sediaan solida, ditambah lagi dengan kebutaan saintifik atas fakta tersebut yang dijumpai tidak hanya pada saat mengawas praktikum akan tetapi

Hak Cipta dilindungi undang-undang.

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

UNDANG-UNDANG NOMOR 19 TAHUN 2002 TENTANG HAK CIPTA

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

Hak Cipta ada pada penulis

Data katalog dalam terbitan

Sundani Nurono Soewandhi

PERAN SAINS KRISTAL BAHAN AKTIF FARMASI DALAM PENGEMBANGAN TEKNOLOGI FARMASI SOLIDA
Disunting oleh Sundani Nurono Soewandhi

Bandung: Majelis Guru Besar ITB, 2010
vi+72 h., 17,5 x 25 cm
ISBN 978-602-8468-21-3
1. Teknologi Farmasi Solida 1. Sundani Nurono Soewandhi

juga di kala membantu membuat sediaan tablet bagi industri farmasi dan Dinas Kesehatan di Bandung, menjadi titik awal minat mendalam ilmu kristalografi di Jerman. Berbagai tantangan dijumpai pada saat kembali ke Departemen Farmasi ITB November 1983 dalam upaya mengaplikasikan dan mengembangkan kristalografi. Namun, keilmuan kristalografi baru benar-benar memperoleh ruang akademik yang kondusif sejak tahun 2003 yang lalu. Meskipun demikian, manfaat pengetahuan tentang kebutuhan akan peran sains kristal bahan aktif farmasi (BAF) bagi perkembangan teknologi farmasi baik di perguruan tinggi maupun industri farmasi semakin disadari. Untuk Indonesia yang mengimpor nyaris 99% BAF dari berbagai produsen di dunia, penguasaan atas sains kristal BAF menjadi penting agar keseimbangan antara kebenaran informasi yang disampaikan dengan mutu sediaan farmasi yang diserahkan, terjamin. Fakta bahwa dua industri farmasi terkemuka di Indonesia telah melakukan investasi instrumentasi kristalografi, menjadi bukti telah tumbuhnya kesadaran untuk meningkatkan mutu produk melalui penguasaan akan sains kristal BAF yang digunakan.

Akhir kata, saya sampaikan terimakasih, dengan secercah harapan semoga tulisan ini mampu mencahayai inelektual farmasis dimanapun dia berkarya.

Bandung, 9 Juli 2010

Sundani N. Soewandhi

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
I. PENDAHULUAN	1
1.1. Fakta Inspiratif	1
1.2. Bahan Aktif Farmasetik (BAF)	3
1.3. Material sains BAF	7
1.4. Interaksi Intermolekular	12
II. POSISI SAINS KRISTAL BAF DALAM KURIKULUM PENDIDIKAN TINGGI FARMASI INDONESIA	17
III. RISET SAINS BAF	19
3.1. Objek riset	19
3.2. Riset <i>co-crystal</i> dan kinetika reaksi	20
3.3. Tantangan riset masa depan	27
IV. TANTANGAN DAN PELUANG MASA DEPAN	32
V. PENUTUP	37
UCAPAN TERIMA KASIH	38
DAFTAR PUSTAKA	41
CURRICULUM VITAE	49

PERAN SAINS KRISTAL BAHAN AKTIF FARMASI DALAM PENGEMBANGAN TEKNOLOGI FARMASI SOLIDA

1. PENDAHULUAN

1.1 Fakta Inspiratif

Banyak fakta dalam kehidupan ini yang memberi akses seseorang untuk menambah kekayaan intelektual, spiritual dan/atau finansialnya. Pada saat awal menjalani masa bakti sebagai Asisten Muda di Departemen Farmasi ITB, dosen dan semua mahasiswa mata kuliah Teknologi Tablet pasti mengenal teknik-teknik tabletasi, menyusun formula dan membuat tablet. Namun tak ada satupun yang mampu menjelaskan mengapa NaCl, KMnO₄, eritromisin stearat dapat ditabletasi langsung, kalsium glukonat, kalsium laktat mesti *disludging* dahulu sebelum dibuat granul dan ditabletasi? Tak seorangpun mampu menjawab mengapa tablet dengan amilum singkong sebagai eksipien akan rapuh setelah disimpan selama 3 bulan atau lebih lama? Mengapa peristiwa *capping* (keretakan tablet arah radial) pada tabletasi dapat terjadi? Semua mengalir deras tanpa peduli akan latar saintifiknya.

Pembuatan tablet Veramon yang mengandung veronal dan amidopirin pada tahun 1977-1978 (*makloon*) dengan cara meleburkan kedua BAF di atas tangas air, dibiarkan memadat pada suhu kamar, digiling kemudian digranulasikan dan akhirnya ditabletasi. Tabletnya secara

empirik menguatkan efek analgetik, menekan efek hipnotik. Di masa awal studi lanjut tahun 1981 di Jerman, fenobarbital yang menjadi objek riset adalah polimorf I yang paling stabil. Pada tahun 1982, fenobarbital dari industri farmasi yang sama, merupakan campuran polimorf I dan II. Apa yang terjadi? Pada awal tahun 1983 salah satu industri BAF terkemuka lainnya di Jerman mengirim sampel ke Institut für Pharmazeutische Technologie Braunschweig, untuk diuji. Persoalan yang harus diselesaikan adalah menemukan penyebab pada BAF berwarna coklat kekuningan *batch* II yang secara farmakologis tidak aktif. Berbeda halnya dengan produk *batch* I yang aktif meski diproduksi dengan prosedur persis sama. Apa yang terjadi?

Di Indonesia sendiri, BAF yang beredar di pasaran berasal dari berbagai negara produsen di dunia. Jika satu industri saja, dengan prosedur produksi yang juga sama, tetapi menghasilkan BAF dengan kinerja berbeda, maka bagaimana dengan situasi di Indonesia yang dipenuhi produk BAF dari berbagai sumber? Oleh karenanya, tidak terlalu mengejutkan jika diskusi bersama kolega farmasis di industri, terungkap beragam trik produksi yang harus dilakukan untuk mengolah satu BAF tetapi produk lain negara. Industri farmasi juga memerlukan teknik seleksi BAF yang umumnya ditawarkan 3-5 vendors, artinya 3-5 BAF dari 3-5 perusahaan berbeda, dengan kemungkinan menjumpai 3-5 karakter fisika yang tidak persis sama.

Di luar persoalan beragamnya prosedur produksi, risiko adanya

sistem biner dalam sediaan tablet juga menimbulkan kerisauan lain para farmasis di industri. Kombinasi acetaminofen dan ibuprofen dalam sediaan tablet misalnya, akan tampak bercak-bercak hitam setelah disimpan selama tiga bulan atau lebih. Persoalan lain dijumpai pada tablet yang mengandung antalgin dan fenilbutazon. Kombinasinya selalu menjadi lembab sehingga menyulitkan proses tabletasinya. Apa yang sebaiknya dilakukan?

1.2. Bahan Aktif Farmasetik (BAF)

Telah diketahui bahwa sekitar 95% BAF berada dalam fase solida (kristal) yang umumnya diperoleh melalui proses sintesis dan kristalisasi. Demikian pula halnya dengan sediaan farmasi yang 40% di antaranya adalah solida (Cui, Y., 2007).

Pada awalnya, BAF yang dinilai potensial dan telah dikenali serta dipahami struktur molekul kimianya, diproduksi para ahli kimia, BAF dinilai siap untuk diformulasi dan diuji secara klinis. Tetapi fakta yang terungkap pada tahun-tahun berikutnya menunjukkan bahwa kinerja formulasi berbagai BAF tergantung pada parameter lain, yakni: habit dan polimorf kristal. Satu habit kristal dapat ditabletkan dengan mudah, namun habit lain dari BAF yang sama justru tidak. Meskipun suhu lebur dan pola difraksi sinar-X nya sama. Satu polimorf kristal memiliki kelarutan absolut dan bioavailabilitas 5-10 kali lebih besar dibandingkan polimorf lain dari BAF yang sama. BAF produk pabrik A dapat

menghasilkan sediaan suspensi yang stabil, akan tetapi dengan BAF sama namun produksi pabrik B, sediaan hanya stabil dalam waktu singkat, kemudian membentuk kue (*cake*). Fakta tersebut pada akhirnya diketahui disebabkan oleh fenomena polimorfisme BAF. Oleh karena itu, sejak tahun 1969 mulai ditemukan artikel-artikel yang membahas tentang polimorfisme dan aplikasinya dalam dunia farmasi (Halebian 1975).

Polimorfisme ditemukan pertama kali oleh E. Mitscherlich tahun 1825 pada garam natrium fosfat, disusul belerang tahun 1832 oleh F. Wöhler & J. Liebig dan senyawa benzamid. Polimorfisme adalah kemampuan suatu senyawa untuk berada pada berbagai tingkat energetik yang berbeda (Kuhnert-Brandstätter 1975). Konsekuensinya, setiap polimorf memiliki karakter fisika yang berbeda, seperti suhu lebur, bobot jenis, indeks bias, tegangan permukaan, kelarutan, laju disolusi dan bioavailabilitasnya. Pada saat itu ditemukan bahwa sekitar 60% senyawa barbiturat, sulfonamida dan hormon steroid adalah polimorf (Kuhnert-Brandstätter 1971 dan Yang et al 1972). Sedangkan McCrone (1965) mendefinisikan polimorfisme sebagai fase solida kristalin suatu senyawa dengan minimal dua susunan molekul yang berbeda.

Sedangkan kristal solvat dan hidrat BAF dikenal sebagai psudo polimorf. Istilah aktualnya adalah solvatomorf dan hidratomorf. Eksistensi polimorf menyebabkan perbedaan efikasi BAF. Bentuk asam senyawa novobiosin yang berada dalam kondisi amorf, bersifat metastabil dan aktif biologis. Di dalam sediaan suspensi, bentuk metastabil akan

berubah menjadi bentuk stabil yang kurang larut dan kehilangan aktifitasnya (Mullins et al 1960). Laju disolusi kloramfenikol palmitat B (metastabil) 4x lebih tinggi dibandingkan bentuk A. Sedangkan laju disolusi bentuk C berada di antara A dan B. Hal ini terjadi akibat perbedaan energi bebas di antara A dan B cukup besar (- 774 kalori/mol) sehingga bentuk B lebih cepat diabsorpsi daripada A. Untuk sediaan suspensi kloramfenikol palmitat dipilih bentuk B karena aktif secara biologis. Bentuk C juga tidak menunjukkan aktivitas biologis (Aguiar et al 1969). Perbedaan dalam laju disolusi dan kelarutan juga ditunjukkan senyawa yang bersifat psudopolimorf atau hidratomorf. Senyawa ampisilin anhidrat menunjukkan kelarutan *in vitro* dalam air 20% lebih tinggi daripada bentuk trihidrat. Demikian pula secara *in vivo* yang dicobakan pada anjing dan manusia, suspensi per oral menunjukkan absorpsi bentuk anhidrat yang lebih efisien (Poole et al 1968). Disamping itu, polimorfisme juga dapat menyebabkan terjadinya *crystal growth* partikel solida tersuspensi. Pertumbuhan kristal dijumpai pada partikel kortison asetat tersuspensi di dalam air dan menjadi penyebab terjadinya *caking* yang sukar direstitusi kembali (Carless et al 1968).



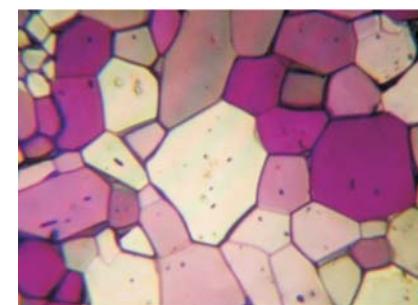
(A)



(B)



(C)



(D)

Gambar 1.: Polimorf senyawa fenobarbital dan kafein; (A) fenobarbital II, (B) fenobarbital IV, (C) kafein II, (D) kafein I

Gambar 1 menunjukkan habit polimorf senyawa fenobarbital dan kafein yang merupakan hasil rekristalisasi dari leburan atau hasil pemanasan serbuk. (A) dan (B) masing-masingnya adalah polimorf II dan IV fenobarbital (Kuhnert-Brandstätter 1971), diperoleh dari rekristalisasi leburan fenobarbital perdagangan. Sedangkan jika serbuk kafein dipanaskan, pada suhu 110°C habit tak beraturan yang tampak sejak awal akan berubah menjadi polimorf II dan selanjutnya di sekitar suhu 170°C akan terbentuk polimorf I, sebelum melebur pada suhu 235°C (Daswanto et al 2005).

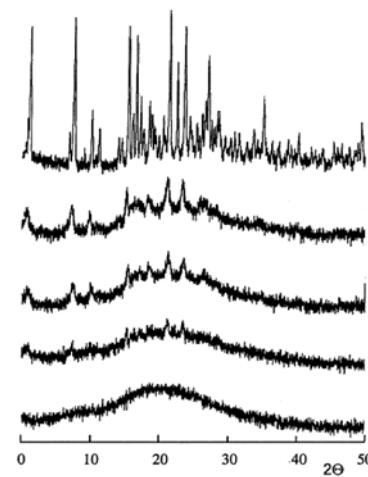
Perbedaan habit yang dimiliki BAF dapat memiliki tingkat tabletabilitas, berlainan. Dalam pembuatan tablet tolbutamid misalnya, disarankan untuk menghindari bentuk B yang memiliki habit lempeng karena akan melekat di *hopper* dan menyebabkan terjadinya *capping* selama tabletasi. Sebaiknya digunakan tolbutamid dengan habit non lempeng (Simmons et al 1972).

Meskipun polimorfisme umumnya menunjukkan perbedaan karakter fisika, namun seringkali juga berbeda dalam reaktivitas kimianya. Sebagai contoh, bentuk II senyawa metilprednisolon akan terurai pada berbagai suhu dan kelembaban relatif, sedangkan bentuk I, stabil (Munshi et al 1970). Demikian pula halnya transformasi polimorfik dalam fase solida, umumnya berlangsung secara teratur sehingga dapat ditentukan kinetika perubahannya. Kinetika transisi (kecepatan transformasi) bentuk I BAF sulfatiazol menjadi II yang ditentukan melalui metode *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) berlangsung dengan energi aktivasi sebesar 56 kalori/mol (Shami et al 1972).

1.3. Material sains BAF

Berdasar atas jenis ikatan antar atomnya, kristal BAF umumnya tergolong ke dalam kristal ionik dan kristal kovalen. Oleh karena itu, pengetahuan dasar tentang kristal menjadi penting artinya bagi farmasis dalam proses pengembangan BAF ataupun produk sediaan farmasi. Hal itu dapat dicapai melalui penguasaan tentang hubungan antara struktur materi pada level atomik atau molekular dengan karakter makroskopiknya. Oleh karena, sains material yang merupakan integrasi antar disiplin ilmu melibatkan karakter atau sifat fundamental materi, dan aplikasinya pada berbagai bidang sains dan rekayasa.

BAF yang merupakan materi utama dalam sediaan farmasi dapat mengalami perubahan baik kimia maupun fisika akibat perlakuan yang



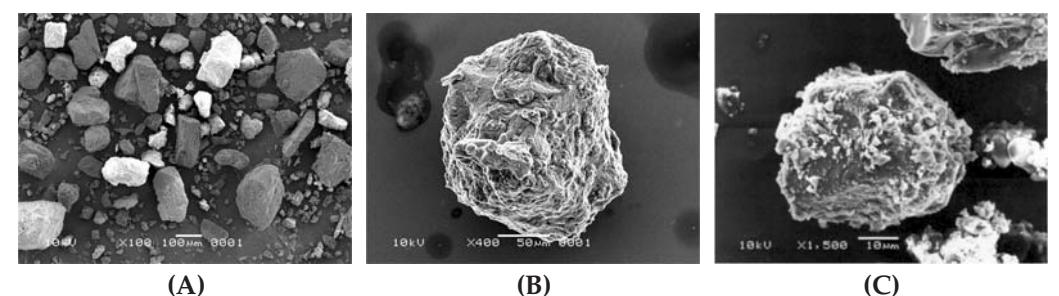
Gambar 2.: Difraktogram hasil penggilingan glisentid. (a) bahan awal; (b) digiling 30 menit pada 15 Hz; (c) 60 menit, 15 Hz; (d) 60 menit, 30 Hz dan (e) 120 menit, 30 Hz) (Mura et al 2002)

transformasi polimorfik. Glisentid suatu senyawa oral hipoglikemik untuk penderita diabetes melitus akan berubah menjadi amorf jika digiling menggunakan penggiling bola vibrasional energi tinggi selama 30-120 menit pada frekuensi 15 dan 30 Hz. Semakin lama waktu penggilingan dan semakin tinggi frekuensi vibrasi yang digunakan, semakin rendah kristalinitas glisentid, bahkan mencapai kondisi amorf, seperti tampak pada Gambar 2. Sundani et al 1983 menemukan terjadinya transformasi polimorfik fenobarbital dan isopropilantipirin pada proses penggilingan. Dalam hal ini, bentuk keseimbangan fenobarbital adalah

dialaminya. Perlakuan tersebut diperoleh sejak proses rekristalisasi bahan baku, penggilingan untuk memperoleh ukuran partikel tertentu, kompresi, pengeringan granul, pendispersian di dalam bahan pelarut ataupun basis krim, gel atau salap.

Penggilingan sebenarnya bertujuan untuk mereduksi ukuran partikel dan meningkatkan kelarutan atau laju disolusi. Tetapi energi mekanik yang terlibat dalam proses tersebut dapat juga menyebabkan terjadinya amorfisasi bahkan

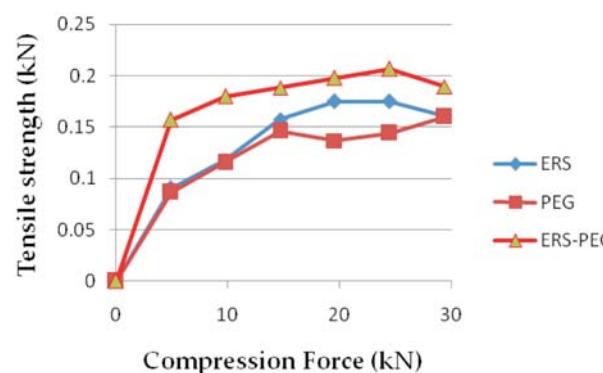
polimorf III metastabil. Fenomena fenobarbital tersebut tergolong suatu anomali, sebab umumnya pemberian energi baik mekanik maupun termal menyebabkan terbentuknya polimorf I yang stabil. Ketidaklaziman tersebut diduga disebabkan oleh ketidakcukupan jumlah energi untuk melewati energi perintang perubahan polimorf III menjadi II, bahkan I. Sebab jika produk penggilingan fenobarbital dipanaskan 160°C, polimorf III bertransformasi total menjadi I. Sedangkan produk penggilingan isopropilantipirin adalah campuran polimorf I dan II. Poshyanganapathy et al 2010 menemukan bentuk agregat senyawa metoklopramid baik setelah dipanaskan pada suhu 105°C maupun digiling selama 30 menit (Gambar 3). Jika agregat hasil pemanasan menunjukkan bentuk yang tidak beraturan dengan permukaan berlapis-lapis, maka produk penggilingan masih menyisakan wujud partikel yang dikelilingi partikel kecil amorf. Bentuknya tidak lagi identik dengan partikel awalnya. Agregat semacam ini umumnya memiliki kelarutan atau disolusi yang lebih rendah dibandingkan senyawa aslinya.



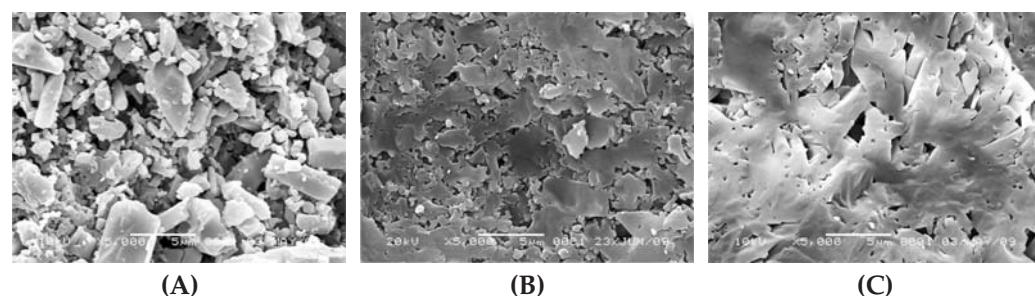
Gambar 3.: Mikrofoto metoklopramid hidroklorida: (A) tanpa perlakuan; (B) setelah dipanaskan 105°C; (C) setelah digiling selama 30 menit

Proses kompresi langsung BAF menjadi tablet dimungkinkan jika senyawa tersebut memiliki sifat plastis yang memadai seperti ditunjukkan eritromisin stearat. Atau campurannya dengan eksipien, yang juga memiliki sifat plastis, seperti campuran antara eritromisin stearat dan polietilenglikol 6000.

Sifat elastis ataupun plastis juga dapat ditunjukkan melalui kurva elastisitas modul yang merupakan hubungan antara *compression force vs tensile strength* (Gambar 4). Deformasi plastis eritromisin stearat dapat juga ditunjukkan melalui perubahan bentuk partikel yang *irreversible* (Gambar 5).

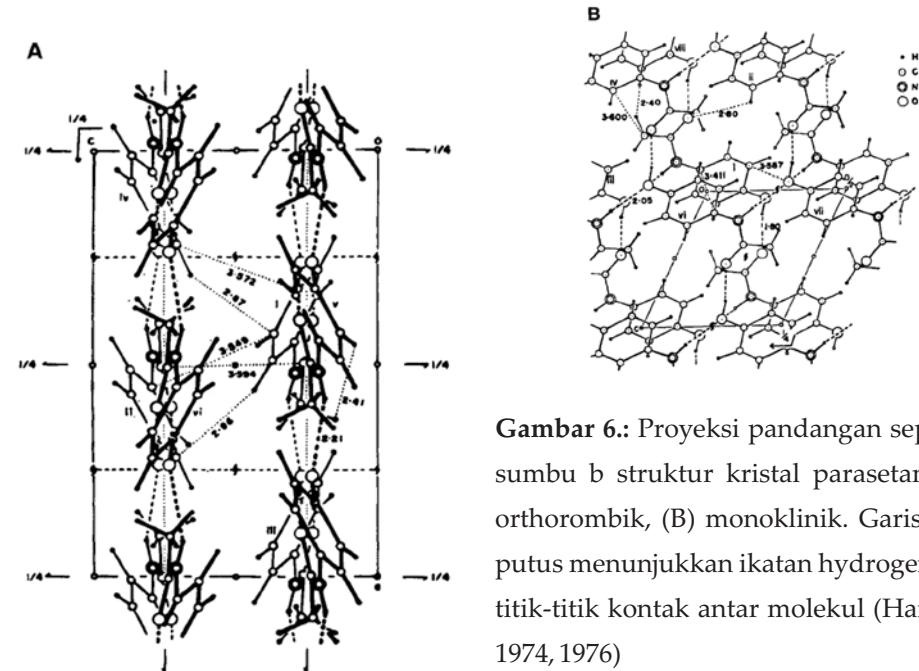


Gambar 4.: Elastisitas modul eritromisin stearat, polietilenglikol 6000 dan campuran keduanya (Setiawan et al 2010)



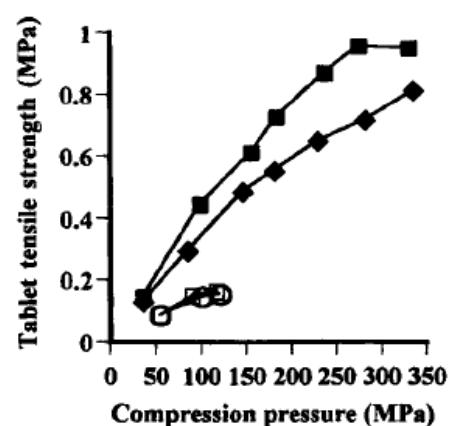
Gambar 5.: Eritromisin stearat (A) bahan baku, (B) tampak atas, (C) patahan tablet hasil kompresi 0,5 kN

Proses tabletasi BAF mensyaratkan struktur internal yang mempunyai banyak *sliding lattice* atau bidang luncur. Semakin tinggi level simetri struktur internal BAF, akan semakin banyak bidang luncur yang dimilikinya dan semakin mudah ditabletasi.



Gambar 6.: Proyeksi pandangan sepanjang sumbu b struktur kristal parasetamol (A) orthorombik, (B) monoklinik. Garis putus-putus menunjukkan ikatan hidrogen. Garis titik-titik kontak antar molekul (Haisa et al 1974, 1976)

Gambar 7.: Tabletabilitas sampel parasetamol. Tablet *tensile strength* dinyatakan sebagai fungsi tekanan maksimal *punch* atas. Setiap titik adalah rata-rata lima pengukuran. □= serbuk parasetamol monoklinik (200-400 μm); △= serbuk parasetamol monoklinik berasal dari leburan (200-400 μm); ◆= serbuk parasetamol ortorombik (200-400 μm); ■ = serbuk parasetamol ortorombik (200 μm)

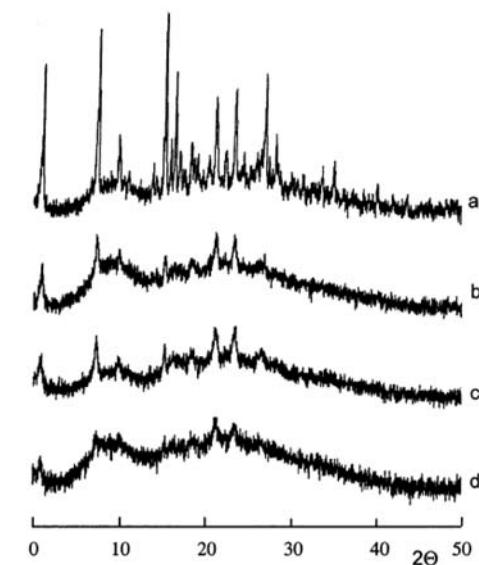


Sebagai contoh adalah perbedaan kemampuan tabletasi parasetamol yang memiliki struktur internal orthorombik dengan monoklinik. Kristal orthorombik memiliki jumlah bidang luncur yang jauh lebih banyak daripada monoklinik sehingga dapat ditabletasi langsung (Gambar 6) (Joiris et al 1998). Gambar 7 menunjukkan perbedaan harga elastisitas modul antara kristal parasetamol orthorombik dan monoklinik yang sangat signifikan. Kristal monoklinik sama sekali tidak menunjukkan adanya wilayah plastis. Hal yang sangat berbeda dengan kristal orthorombik yang menunjukkan karakter elastisitas modul secara lengkap. Kedua informasi tersebut dapat saling menguatkan dalam pengambilan keputusan pemilihan teknik tabletasi.

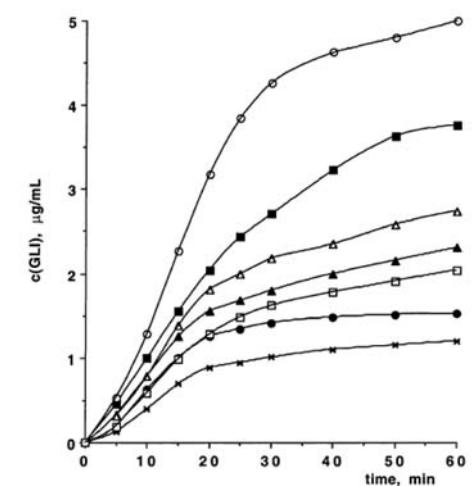
1.4. Interaksi Intermolekular

Studi tentang kombinasi dua atau bahkan tiga senyawa organik sudah dimulai sejak lama. Pada saat itu dikenal adanya kristal tercampur (*mixed-crystals*) yang terbentuk antara senyawa dibenzyl, stilben, azobenzol dan tolan. Pembentukannya sempurna sebagai konsekuensi dari kondisi isomorf antar senyawa yang punya gugus -CH₂-CH₂-; -CH=CH-; -N=N-; -C≡C-. Sedangkan kombinasi senyawa dengan gugus -NH-CH₂-, -NH-NH-, membentuk campuran eutektik (Hecht et al 1954). Atau kombinasi senyawa yang memiliki gugus pembentuk molekul super homosinton (-COOH dan -COOH atau -CONH dan -CONH) dan heterosinton (-COOH dan =CHN=C atau -COOH dan -CONH)

(Vishweshwar et al 2006). Istilah *co-crystal* mulai diperkenalkan sekitar tahun 2005 dan secara struktur molekulnya identik dengan senyawa molekular.



Gambar 8.: Pola difraksi sinar-X campuran glisentid-PVP b/b: (a) campuran fisika (CF) 1:1 b/b; (b) CF 1:3 digiling 5 menit, 15 Hz; (c) CF 1:1 b/b digiling 20 menit, 15 Hz; (d) CF 1:3 b/b digiling 20 menit, 15 Hz



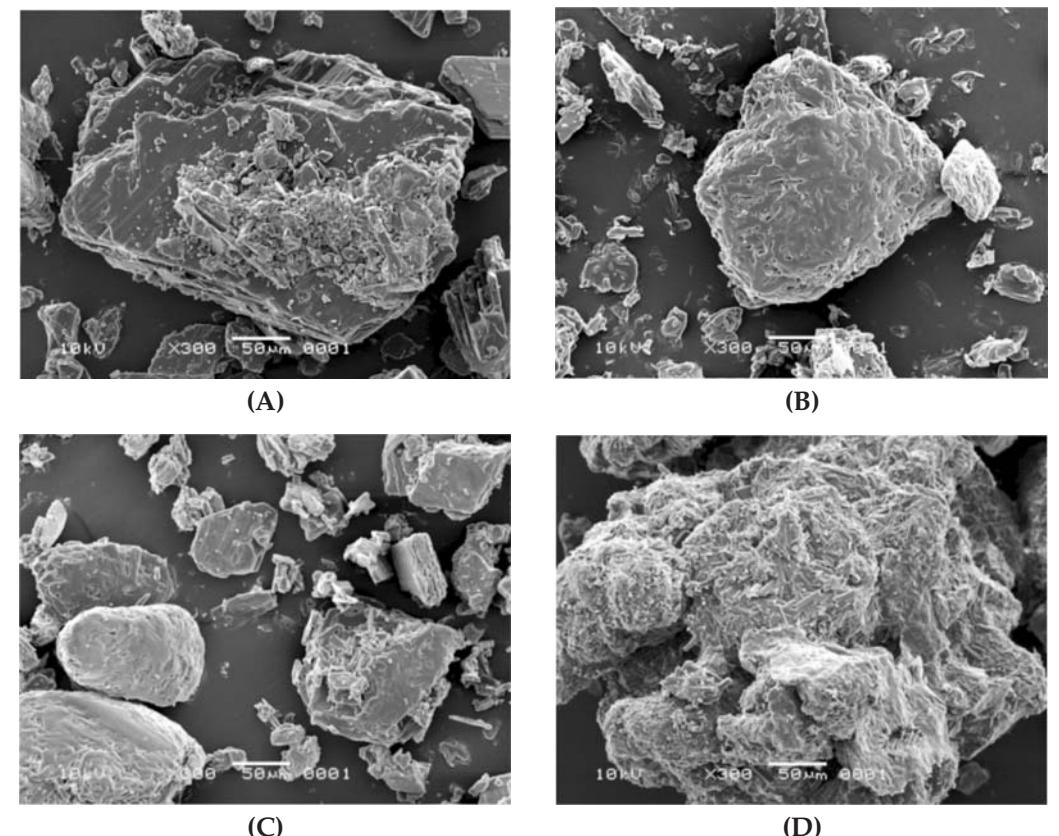
Gambar 9.: Kurva disolusi glisentid dan campuran fisikanya dengan PVP serta hasil penggilingan campuran fisiknya pada berbagai rasio b/b. (★) bahan murni; (□) glisentid hasil penggilingan (60 menit 30 Hz); (▲) (120 menit 30Hz); (○) campuran fisika glisentid dan PVP (1:3); (△) campuran glisentid dan PVP (1:1) (30 menit 15 Hz); (■) campuran glisentid dan PVP (1:3) (15 menit 15 Hz); (○) campuran glisentid dan PVP (1:3) (30 menit 15 Hz);

Sediaan farmasi yang umum memiliki komposisi dua atau bahkan lebih BAF dapat menunjukkan fenomena yang sama. Terbentuknya baik

senyawa molekular maupun kristal tercampur dapat mempengaruhi karakter fisika seperti kelarutan fase (Solihat et al 2008, Erizal et al 2010), disolusi bahkan mampu menginisiasi terjadinya reaksi oksidasi (Sundani et al 2005). Kombinasi dua senyawa organik yang membentuk senyawa kompleks (Higuchi 1954) tetapi bukan *co-crystal* antara sulfatiazol (52% b/b) dan urea dalam bentuk sistem dispersi padat, meningkatkan laju disolusi sulfatiazol sebesar 700 kali lipat senyawa murninya (Chiou et al 1971). Jika campuran fisik glisentid, suatu senyawa antiadiabetik dan polivinilpirolidon (PVP) digiling bersama, maka akan terjadi proses amorfisasi yang diindikasikan melalui menurunnya intensitas interferensi atau puncak difraksi (Gambar 8). Peristiwa amorfisasi tersebut juga dapat menyebabkan perubahan dalam laju disolusi glisentid (Gambar 9). Kedua fenomena tersebut diobservasi Mura et al 2002.

Suatu interaksi intermolekular dua senyawa organik menghasilkan *co-crystal* umumnya dapat diinisiasi dengan adanya energi atau bahkan lembab lingkungan yang ekstrem (Rh 90%). Kombinasi BAF fenobarbital dan isopropilantipirin komposisi (1:1) fraksi molar akan membentuk *co-crystal* atau senyawa molekular yang melebur total, jika disuplai energi baik dalam bentuk mekanik maupun termal. *Co-crystal* yang terbentuk merupakan gabungan dua senyawa melalui jembatan hidrogen. Wujud fisiknya menyerupai agregat yang bentuknya tidak beraturan seperti tampak pada Gambar 10 (D) (Jessica et al 2010). Untuk mengamati habit *co-crystal* secara jelas dapat dilakukan dengan menggunakan teknik klasik

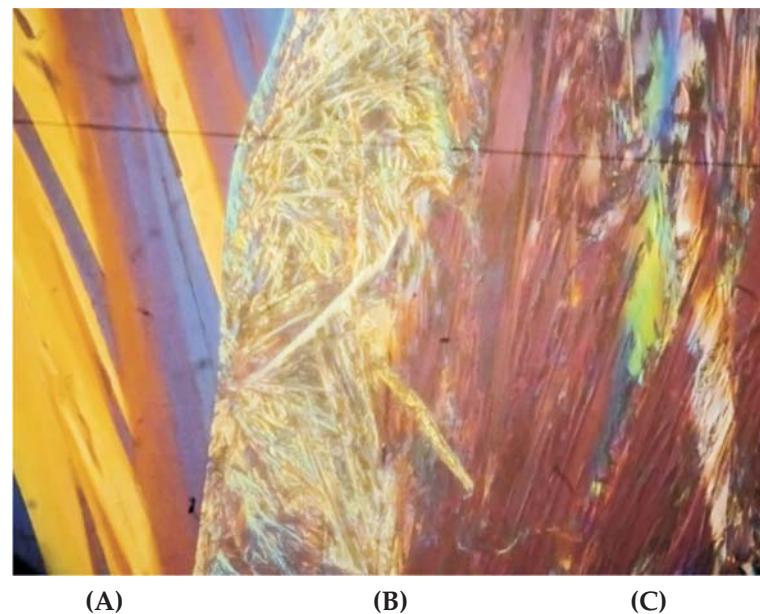
microthermal analysis berupa metode kontak (Kofler et al 1954). Metode tersebut memerlukan fasilitas mikroskop polarisasi dan pemanas elektrik yang khusus dirancang untuk itu.



Gambar 10.: (A) fenobarbital murni; (B) isopropilantipirin murni; (C) campuran fisika fenobarbital dan isopropilantipirin (1:1) fraksi molar; (D) campuran fisika yang dipanaskan pada suhu 150°C

Melalui metode kontak yang disiapkan pada kaca objek dan kaca tutup, kemudian diamati di bawah mikroskop polarisasi tampak habit *co-crystal* menyerupai sulur yang sangat kontras perbedaannya dengan habit

fenobarbital dan isopropilantipirin (Gambar 11) (Jessica et al 2010)

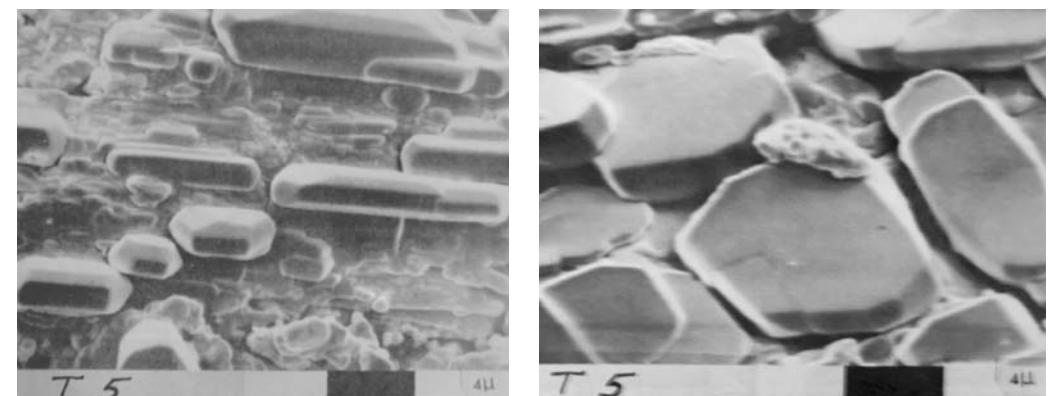


Gambar 11.: Hasil metode kontak (A) habit fenobarbital; (B) co-crystal; (C) isopropilantipirin

Salah satu proses manufakturing yang jarang disadari mampu mensuplai energi termal tinggi adalah kompresi, kompaksi atau tabletasi. Tekanan tinggi pencetak atas, merepresentasikan energi mekanik yang akan mendesak seluruh partikel di dalam ruang cetak untuk berkonsolidasi membentuk padatan kompak. Energi tersebut selanjutnya didistribusikan ke semua arah termasuk ke pencetak bawah dan ke arah radial. Akibat berikutnya adalah berlangsungnya gesekan selama proses tabletasi, antara partikel dan partikel, partikel dan dinding ruang cetak,

partikel dengan pencetak atas dan bawah menimbulkan energi termal di dalam sistem.

Bowden et al 1954, menemukan fenomena *hot spots* pada sembarang titik di seluruh bagian padatan terkompresi. *Hot spots* ini memiliki suhu yang jauh lebih tinggi dibandingkan suhu di wilayah lain pada tablet. Pada *hot spots* inilah terjadi peristiwa meleburnya BAF yang kemudian diikuti dengan proses rekristalisasi. Salah satu bukti terjadinya *hot spots* ditemukan Thiel et al 1975 pada campuran asam asetil salisilat dan fenasetin (Gambar 12).



Gambar 12.: Permukaan patahan tablet yang mengandung campuran asam asetil salisilat dan fenasetin (1:1) (Thiel et al 1975)

II. POSISI SAINS KRISTAL BAF DALAM KURIKULUM PENDIDIKAN TINGGI FARMASI INDONESIA

Keutamaan penguasaan sains kristal BAF di Indonesia belum sebanding dengan besarnya tantangan dan banyaknya persoalan yang

dijumpai di masyarakat industri farmasi. Eksistensi mata kuliah kristalografi yang fokus pada pengetahuan tentang sains kristal BAF dan eksipien, baru dijumpai dalam kurikulum pendidikan tinggi farmasi di ITB tahun 2003-2008 dan 2008-2013. Itupun satu-satunya kurikulum pendidikan tinggi farmasi nasional yang memberi pemahaman sains kristal kepada mahasiswa. Meskipun demikian, sejak tahun 1983 telah dirintis upaya pengembangannya melalui introduksi sains kristal BAF dalam mata kuliah wajib Teknologi Farmasi Sediaan Solida dan selanjutnya sejak tahun 1987 melalui mata kuliah Farmasi Fisika.

Upaya pengembangan dan perluasan pemahaman atas sains kristal BAF juga dilakukan melalui skripsi, tesis, disertasi dan juga riset, layanan bagi masyarakat industri baik dalam bentuk pemeriksaan dan seleksi bahan BAF, seminar-seminar kristalografi atau teknologi farmasi baik yang diselenggarakan di dalam maupun luar negeri atau seminar bagi farmasis nasional yang disponsori industri farmasi, *in house training* maupun konsultansi. Melalui pertemuan semacam itulah, berbagai persoalan BAF dan kesulitan dalam proses manufakturing sediaan obat atau kerusakan sediaan yang dihadapi industri farmasi, diinventarisasi. Selanjutnya persoalan tersebut menjadi dasar pemilihan topik-topik riset dalam bentuk skripsi, tesis, disertasi dan riset-riset hibah.

III. RISET SAINS BAF

3.1. Objek riset

Sampai sejauh ini, pengembangan riset keilmuan Teknologi Farmasi Solida berbasis sains kristal BAF meliputi berbagai aspek, antara lain: 1) Polimorf dan transformasi polimorfik; 2) Interaksi intermolekular BAF-BAF dan BAF-eksipien; 3) Kinetika padatan; 4) Pengembangan produk sediaan solida (pra formulasi dan formulasi); 5) Teknologi pembuatan sediaan; 6) Introduksi eksipien berbasis bahan alami Indonesia.

Keterbukaan industri dalam menyampaikan persoalan manufaktur yang dihadapi, kemudahan dalam penyediaan bahan baku obat yang diperlukan dalam riset dan permintaan pemeriksaan bahan baku atau konsultansi, menjadi indikator pengakuan akademik masyarakat industri terhadap kinerja sains kristal BAF di Sekolah Farmasi ITB (SF ITB). Demikian pula dukungan fasilitas berupa instrumen riset melalui *outsourcing* ke BATAN, PPGL, LIPI Bandung, PT Tempo Scan Pacific, Cikarang dan Badan POM Jakarta dapat diperoleh dengan baik. Hal ini disebabkan adanya ketertarikan substansial masyarakat akademik di institusi riset berbasis keilmuan kristalografi atas materi riset masyarakat sains kristal BAF SF ITB.

Sejalan dengan meningkatnya minat riset sains kristal BAF di SF ITB dan beberapa perguruan tinggi farmasi nasional, pada tahun 2009 melalui bantuan dana *Sandwich Luar Negeri* Ditjen DIKTI, direalisasikan kerjasama dengan *Institut für Pharmazeutische Technologie der TU*

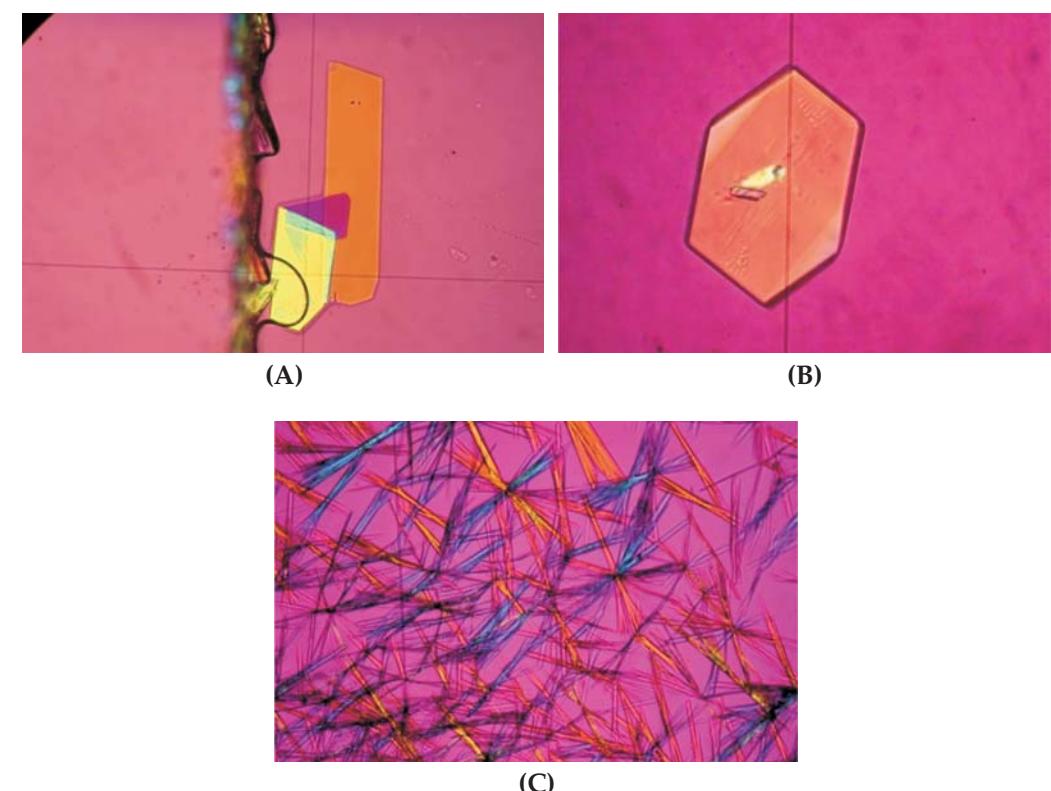
Braunschweig (Prof. Dr. C. Mueller Goymann), Department Chemistry and Material Sciences Tokyo Institute of Technology, Japan (Prof.Dr.Sci. Hidehiro Uekusa) dan Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University, Chiba, Japan (Prof.Dr. Katsuhide Terada) khususnya dalam konsultasi keilmuan dan pemanfaatan instrumen/peralatan analisis atau pendekripsi seperti difraksi sinar-X kristal tunggal, XRD-DSC simultan, PXRD, TG-DTA, Spectrophotometer Raman, Particle Analyzer, Dynamic Moisture Adsorption Measurement.

3.2. Riset *co-crystal* dan kinetika reaksi

Riset tentang polimorf dan *co-crystal* dikembangkan dengan maksud untuk memelopori, mendalami dan menguasai sains kristal BAF sekaligus membantu industri farmasi menemukan solusi persoalan manufakturingnya. Persoalan tersebut dihadapi seluruh jenis industri farmasi, baik yang memproduksi bahan baku BAF ataupun sediaan. Baik sediaan yang hanya mengandung satu maupun banyak BAF. Untuk sediaan dengan BAF tunggal, persoalan umumnya berkisar tentang habit, polimorf dan *crystal growth*. Hal itu terjadi karena sumber BAF di Indonesia berasal dari berbagai negara produsen di dunia. Sedangkan persoalan sediaan dengan kombinasi dua atau lebih BAF antara lain: 1) campuran menjadi lembab; 2) dalam penyimpanan, muncul bercak-bercak berwarna hitam di permukaan dan di bagian dalam tablet; 3) laju disolusi yang tidak konsisten; 4) *crystal growth* pada sediaan tablet dan suspensi; 5)

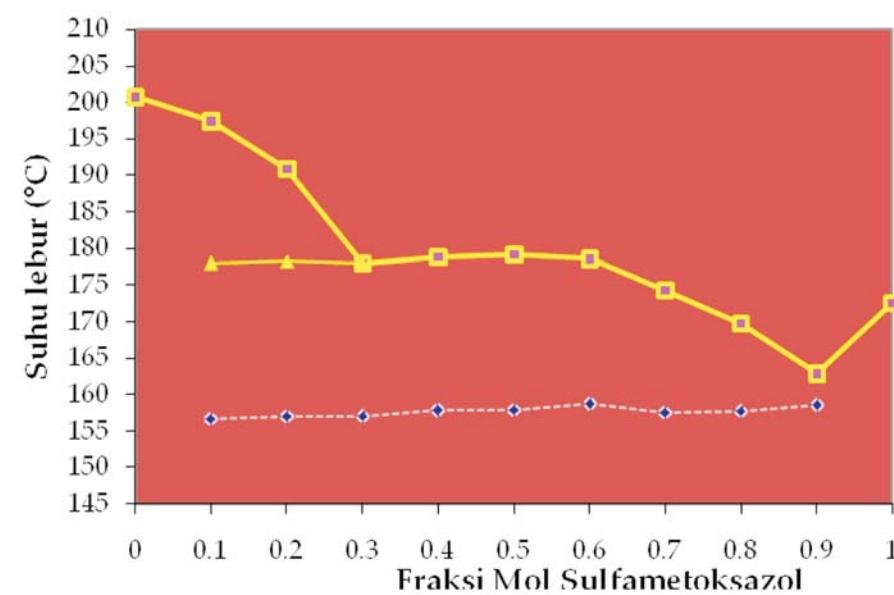
ketidakkonsistenan teknik produksi sediaan dan 6) salah satu komponen BAF tidak efektif farmakologis.

Perubahan karakter fisika yang dapat diamati pada sediaan farmasi dan salah satunya ditemukan pada kombinasi BAF sulfametoksazol dan trimetoprim dalam bentuk sediaan tablet serta beredar luas di masyarakat. Kombinasi tersebut diindikasikan untuk infeksi saluran kemih disebabkan kuman E.coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus; saluran pencernaan disebabkan kuman Salmonella sp. dan Shigella; saluran pernafasan disebabkan kuman H. influenzae; S.pneumoniae (ISFI, 2007).



Gambar 13.: Mikrofoto mikroskop polarisasi hasil rekristalisasi dari pelarut metanol (A) sulfametoksazol; (B) trimetoprim; (C) campuran sulfametoksazol dan trimetoprim

Metode paling sederhana yang dapat dilakukan untuk mendeteksi ada tidaknya interaksi antar BAF tersebut adalah rekristalisasi dari bahan pelarut. Dalam hal ini digunakan metanol. Habit kristal yang diperoleh diamati baik untuk masing-masing BAF maupun campurannya (Gambar 13) (Erizal et al 2010). Jika habit kristal yang diperoleh melalui rekristalisasi campuran BAF berbeda secara signifikan dengan habit tunggalnya, maka campuran tersebut diindikasikan menunjukkan interaksi. Pada umumnya, melalui berbagai perlakuan, habit kristal hasil interaksi yang diperoleh akan identik.



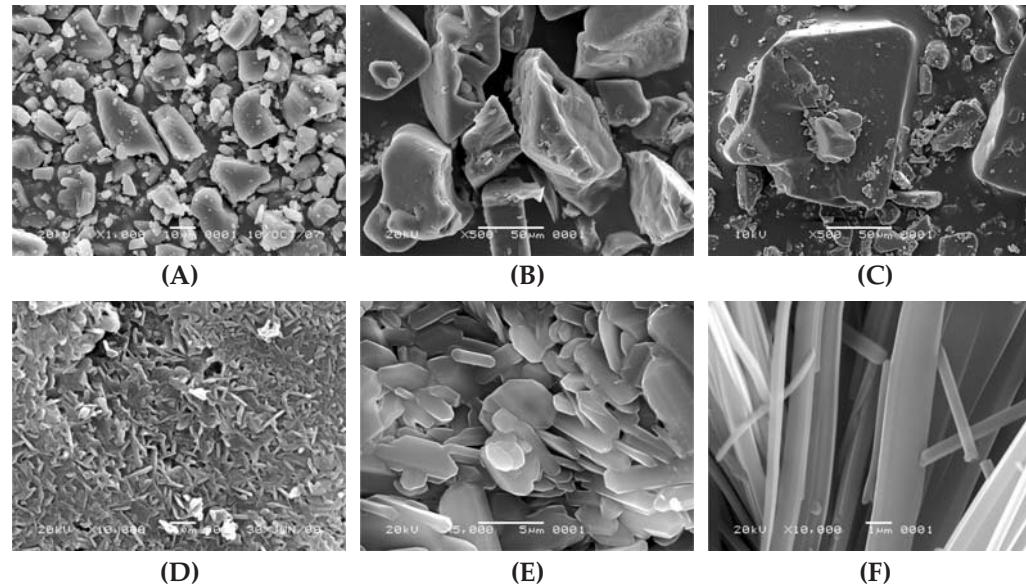
Gambar 14.: Diagram fase co-crystal sulfametoksazol-trimetoprim

Langkah berikutnya adalah membuat diagram fase campuran kedua BAF menggunakan berbagai metode termal. Metode ini hanya bermanfaat

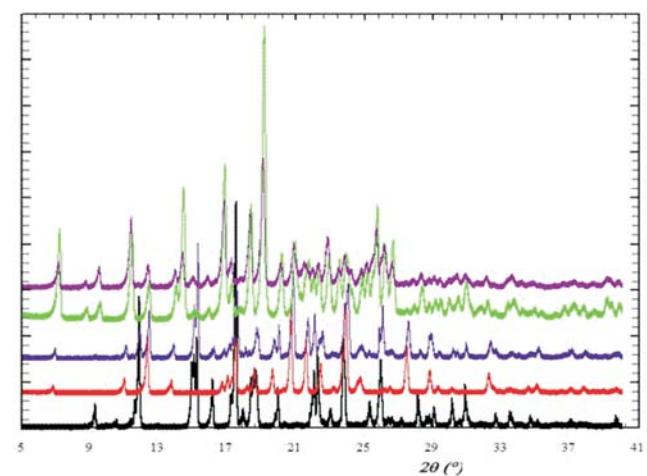
jika kedua BAF stabil, baik selama proses pemanasan dan setelah melebur. Jika salah satu BAF tidak stabil karena pemanasan, maka metode termal sebaiknya dihindari. Diagram fase kombinasi sulfametoksazol-trimetoprim yang diplot dari data termogram *Differential Scanning Calorimetry (DSC)* menunjukkan jenis interaksi senyawa molekular atau *co-crystal* yang melebur kongruen (Gambar 14) (Erizal et al 2010). Pembuktian berikutnya dilakukan menggunakan metode *Scanning Electron Microscope (SEM)*, *Powder X Ray Diffraction (PXRD)*, *simultaneous PXRD and DSC method* dan/atau *Single Crystal X-Ray Diffraction*.

Mikrofoto SEM membantu mengenali bentuk, dimensi dan kondisi permukaan materi BAF. Seusai pemberian perlakuan yang mampu mendorong terjadinya interaksi, seluruh sampel diamati dengan cermat.

Gambar 15 (D, E, F) menunjukkan habit kristal yang diperoleh setelah campuran kedua BAF diberi perlakuan. Habitnya identik dengan habit kristal hasil rekristalisasi dari metanol, yakni berupa batang panjang. Konfirmasi menggunakan metode PXRD dilakukan dengan mengamati profil difraktogram komponen BAF masing-masing dan hasil perlakuan. Jika interaksi antar BAF terjadi, maka tergantung pada komposisi masing-masing BAF dalam campuran, akan diperoleh interferensi atau puncak difraksi *co-crystal* dan salah satu komponen tunggalnya (Gambar 16).



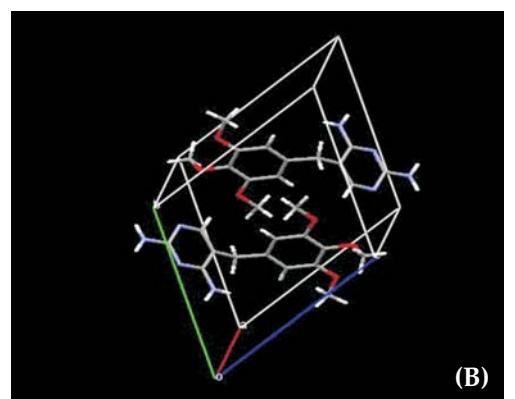
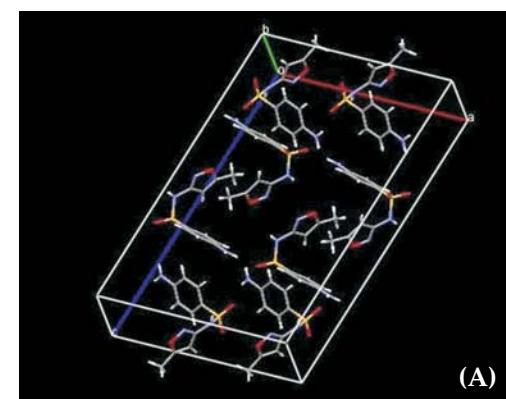
Gambar 15.: Mikrofoto SEM (A) sulfametoksazol, (B) trimetoprim, (C) campuran fisika sulfametoksazol-trimetoprim ekimolar, (D) hasil penggilingan campuran fisika sulfametoksazol-trimetoprim; (E) hasil pemanasan campuran fisika sulfametoksazol-trimetoprim; (F) hasil dispersi campuran sulfametoksazol-trimetoprim dalam pelarut air (slurry) (Erizal et al 2010)

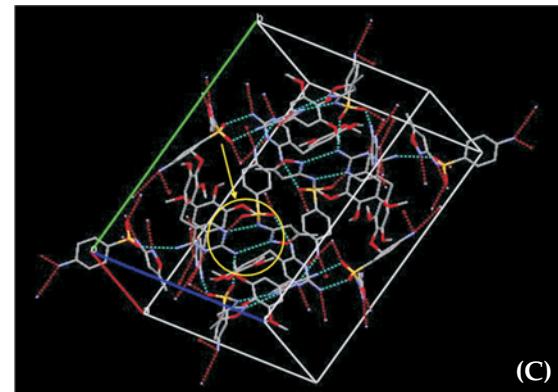


Gambar 16.: Difraktogram sinar-X serbuk A) trimetoprim, B) sulfametoksazol, C) campuran fisika sulfametoksazol-trimetoprim ekimolar, D) hasil reaksi kokristalisasi dan E) hasil rekristalisasi leburan sulfametoksazol-trimetoprim

Metode difraksi sinar-X kristal tunggal memberikan data struktur internal sulfametoksazol adalah monoklinik dan trimetoprim, triklinik serta *co-crystal*, orthorombik (Gambar 17). Dalam kombinasi ini, delapan molekul sulfametoksazol berada di dalam satu unit selnya. Sedangkan satu unit sel *co-crystal* dengan struktur internal orthorombik dibangun melalui delapan pasangan molekul sulfametoksazol dan trimetoprim sehingga strukturnya tampak semakin rapat. Pada Gambar 17 (D) tampak adanya dua ikatan hidrogen -N-H...N, yang terbentuk antara gugus 2-aminopirimidin (trimetoprim) dan atom N imino sulfametoksazol (Bettinetti et al 1988, Bettinetti et al 1997, Sorrenti et al 1998). Puncak difraksi yang menjadi ciri khas *co-crystal* ini terletak pada 20 7,68 (hkl 020), 10,48 (111), 12,42 (121), 20,64 (142), 25,19 (311) (Erizal et al 2010).

Yang masih menjadi bahan pemikiran adalah apakah struktur semacam ini akan terurai kembali membentuk masing-masing struktur komponen tunggalnya jika dilarutkan di dalam air atau bahan pelarut lainnya?

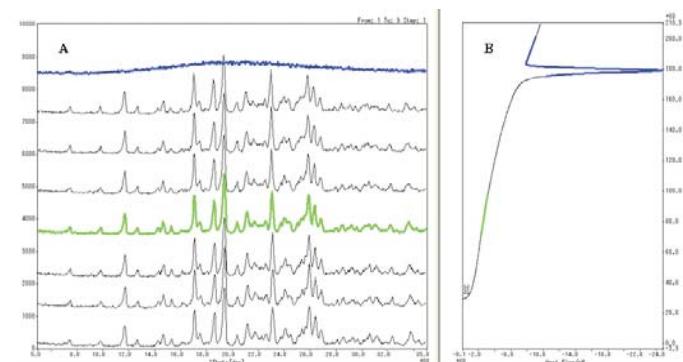




Gambar 17.: Struktur kristal tunggal sulfametoksazol, monoklinik (A); trimetoprim, triklinik (B) dan *co crystal* sulfametoksazol-trimetoprim, orthorombik (C).

Keterangan : lingkaran berwarna kuning merupakan ikatan hidrogen antar molekul sulfametoksazol dan trimetoprim (Erizal et al 2010)

Di samping untuk mengetahui apakah *co crystal* yang diperoleh sudah sempurna ataukah belum, metode PXRD-DSC simultan juga dapat diaplikasikan untuk membuktikan apakah suatu interaksi dua atau lebih komponen BAF terjadi atau tidak dan terjadinya pada suhu berapa.



Gambar 18.: Difraktogram dan termogram XRD-DSC simultan hasil pemanasan campuran fisika TMP-SMZ ekimolar pada temperatur 160 oC. Keterangan A) difraktogram dan B) termogram DSC (Erizal et al. 2010)

Gambar 18 menunjukkan bahwa *co crystal* yang terbentuk sudah sempurna. Hal ini tampak dari tidak adanya perubahan interferensi sejak pemanasan suhu ruang sampai meleburnya *co crystal* pada suhu 179°C.

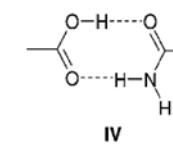
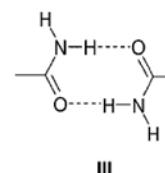
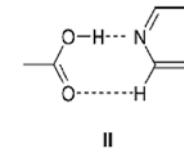
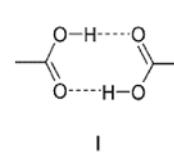
3.3. Tantangan riset masa depan

Meskipun pembentukan *molecular compound*, *mixed-crystals* antar dua senyawa organik sudah dikenal sejak 1954, namun di dunia farmasi sendiri, pengetahuan sistem biner dengan konsekuensi ikutannya terlambat diaplikasikan. Kuhnert-Brandstätter 1971 mengaplikasikan sistem biner antar senyawa golongan barbiturat untuk memperoleh polimorf gugusan menggunakan metode mikroskopik. Riset sistem biner antar golongan BAF yang berbeda menggunakan metode kristalografi mulai banyak dilakukan sejak tahun 1980an di Braunschweig Jerman dan terus berkembang sampai saat ini.

Jika pada awalnya riset sains BAF di SF ITB sekitar tahun 1984 masih terbatas pada fenomena polimorf, transformasi polimorfik, tahun 1992 mengarah kepada eksipien baru yang berasal dari alam Indonesia untuk keperluan tabletasi, maka sejak tahun 2001 berkembang ke tahapan sistem biner, diawali dengan kombinasi BAF asetaminofen dan ibuprofen. Pada tahapan ini, riset masih difokuskan pada konsekuensi aplikasi sistem biner yang banyak ditemukan dalam sediaan farmasi. Artinya, jika dua BAF berada dalam satu sediaan, harus dikenali konsekuensi fisika yang mungkin terjadi selama proses manufakturing dan akibatnya terhadap

karakter fisika BAF sekaligus sediaannya. Kombinasi asetaminofen-ibuprofen ternyata mampu membentuk campuran peritektik yang melebur inkongruen. Akibatnya, asetaminofen yang seharusnya melebur total pada suhu 174°C, membentuk fase molekular pada suhu peritektik 101°C. Fase inilah yang selanjutnya mengalami reaksi oksidasi membentuk warna kuning sampai hitam dan bersifat toksis.

Pada tahun 2005 muncul gagasan di Amerika Serikat untuk melakukan rekayasa kristal dalam upaya mensintesis senyawa molekul super tanpa harus memutuskan ataupun membentuk ikatan kovalen. Bentuk padatan baru tersebut diharapkan memiliki karakter fisika yang sesuai harapan (Vishweshwar et al 2005). Sejak era rekayasa kristal tersebut dimulai, istilah *addition compounds*, *organic molecular compounds*, *mixed binary molecular crystal*, *molecular complexes*, *solid state complexes* or *heteromolecular crystals* mulai digantikan dengan *co-crystals*. *Co-crystals* diartikan sebagai kristal yang mengandung dua molekul berbeda

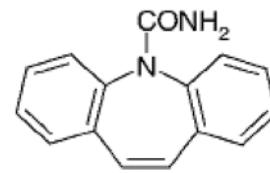


(Kitaigorodskii 1984). Aakeröy 2005 menyatakan bahwa *co-crystal* dibuat dari reaktan-reaktan berupa padatan pada suhu kamar. Dengan demikian, kristal solvat dan hidrat bukanlah *co-crystals* farmasetik. Konsep awal rekayasa kristal berasal dari Pepinsky

1955 dan diimplementasikan pertama kali oleh Schmidt 1971 dalam

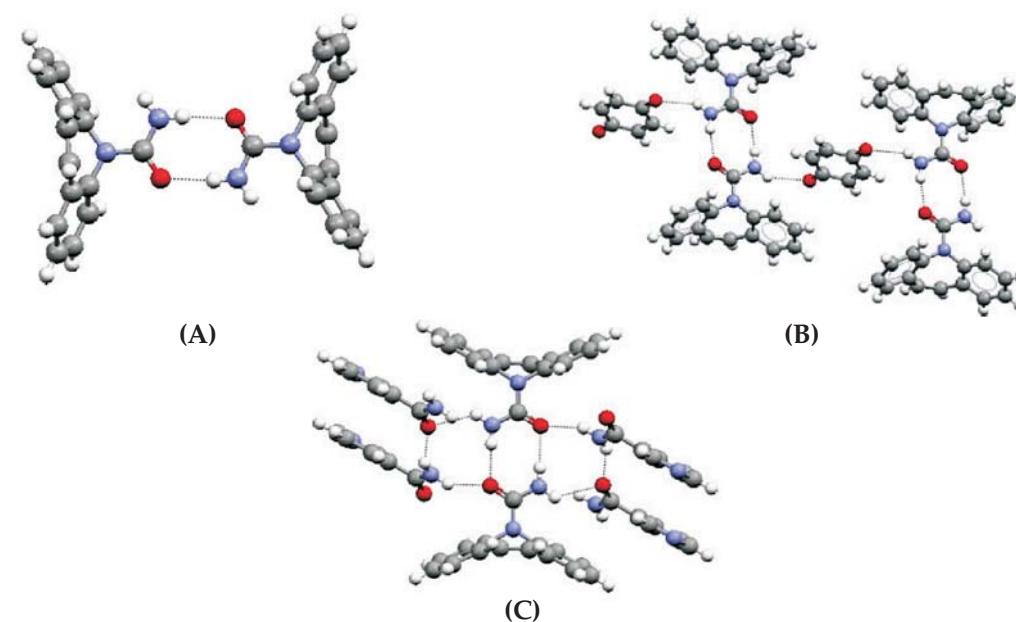
konteks reaksi fotokimia padatan organik. Sebagai senyawa dasar sintesis *co-crystals* dipilih yang memiliki gugus asam karboksilat, piridin atau amida. Ikatan hidrogen antar gugus karboksilatkarboksilat (I) dan amida-amida (III) dikatakan pembentuk molekul super homosinton. Sedangkan antar asam karboksilat-piridin (II) dan karboksilat-amida (IV) adalah heterosinton. Implementasi rekayasa kristal molekul super tergolong sederhana, yakni: melalui penguapan lambat larutan yang mengandung campuran stoikiometri komponen pembentuk, sublimasi, rekristalisasi dari leburan, *slurries*, penggilingan dalam penggiling bola atau melalui teknik *solvent-drop grinding* (Trask et al 2004).

Sementara itu, kompleks yang dipelajari Higuchi 1954 antara PVP dengan BAF tertentu, antara lain: prokain HCl, kafein, kortison, kloramfenikol, benzil penisilin, sulfatiazol, fenobarbital tidak tergolong ke dalam *co-crystals* farmasetik. Senyawa molekul super atau *co-crystals* yang dipilih dalam hal ini adalah hasil kombinasi antara senyawa karbamazepin yang memiliki empat polimorf yakni dihidrat (Himes 1981, Reboul 1981, Lowes 1987, Lisgarten 1989, Rustichelli 2000, Ceolin 1997, Lang 2002, Grzesiak 2003), solvat (Reck 1986) dan dua garam ammonium (Reck 1991) dengan benzokinon (2:1) dan nikotinamid (1:1). Karbamazepin (KMZ) sudah lebih dari 30 tahun digunakan dalam pengobatan epilepsi dan trigeminal neuralgia. Memiliki hanya satu gugus pembentuk ikatan hidrogen pada amida primer. Seluruh bentuk KMZ mampu membentuk molekul super homosinton III (Gambar 18) (Leiserowitz 1969, MacDonald



2000, Meléndez 1998). Dimer amida KMZ ini tetap bertahan dan menjadi struktur dasar *co-crystal*-nya baik dengan benzokinon maupun nikotinamid (Gambar 19) menghasilkan keunggulan sifat fisika, kimia atau biokimia dibandingkan senyawa asalnya.

Di samping melalui pembentukan molekul super homosinton III, KMZ juga dapat membentuknya secara heterosinton. Untuk itu diperlukan senyawa yang memiliki gugus asam karboksilat. Jembatan hidrogen antara gugus amida primernya dengan asam karboksilat membentuk molekul super heterosinton IV.



Gambar 19.: Co-crystals (A) dimer KMZ; (B) KMZ—benzokinon; (C) KMZ—nikotinamid

Konsekuensi paling terbuka dalam fenomena interaksi intermolekular dalam sistem biner sampai saat ini adalah perubahan karakter fisika *co crystal*, termasuk perubahan struktur internalnya akibat penggabungan molekul BAF melalui ikatan hidrogen. Sebagai contoh adalah meningkatnya kelarutan atau laju disolusi dan perubahan jumlah molekul yang tergabung dalam satu unit sel kristal (misalnya triklin-monoklin membentuk kristal orthorombik) (Erizal et al 2010).

Beberapa peluang riset masa depan yang berpotensi meningkatkan pengetahuan sains kristal BAF di kelompok riset kristalografi SF ITB yang mampu memberikan dampak bagi kemajuan teknologi farmasi solid di Indonesia atau regional dan turut memelihara kesehatan masyarakat adalah: 1) Polimorf dan transformasi polimorfik BAF baru. Riset ini akan meliputi teknik pembuatan, isolasi, identifikasi bentuk dan karakter fisika polimorf, sifat dan suhu transformasi polimorf serta reaksi kinetik dari seluruh BAF dalam Farmakope Indonesia IV yang diduga memiliki sifat polimorfisme. 2) Parsial sintesis senyawa polimer alam Indonesia untuk keperluan bahan penolong (ekskipien) sediaan solida. Riset ini bertujuan untuk menghasilkan ekskipien yang dapat mensubstitusi kebutuhan impor bagi keperluan tabletasi langsung atau penyalutan tablet; 3) Untuk mengantisipasi peningkatan frekuensi aplikasi teknik tabletasi langsung di industri farmasi, akan dilakukan riset untuk menemukan teknik seleksi habit atau struktur internal kristal BAF yang berpeluang untuk ditabletasi langsung. 4) Riset yang memanfaatkan keunikan sistem biner atau bahkan

terner untuk menghasilkan BAF dengan tujuan pemakaian khusus dan lebih potensial, tidak hanya sekedar mengidentifikasi konsekuensi yang ditimbulkan, namun secara sengaja melakukan rekayasa kristal untuk keperluan terapi. Dalam riset semacam ini juga akan terus dikembangkan teknik pengujian stabilita padatan *co-crystal*, kinetika reaksi pembentukannya dan yang mungkin paling krusial untuk dikembangkan dikemudian hari adalah pengujian dampak *co-crystal* atau *mixed-crystals* terhadap aspek farmakokinetiknya. 5) Arah riset masa depan juga ditujukan untuk membantu industri farmasi menemukan teknik pembuatan BAF yang persis sama dengan paten BAF yang habis masa berlakunya.

IV. TANTANGAN DAN PELUANG MASA DEPAN

Pemikiran yang berkembang di kalangan industri BAF, khususnya India adalah memproduksi BAF dengan polimorf yang efektif dan stabil dalam proses manufakturing. Dengan demikian, sejumlah persoalan manufakturing sediaan di banyak industri farmasi dapat teratasi, sekaligus membuat produk BAF India mengungguli produsen BAF lainnya di Asia, termasuk Indonesia. BAF tersebut umumnya menjadi tulang punggung industri farmasi Indonesia dalam memproduksi sediaan generik. Berbeda halnya dengan sediaan obat paten yang BAFnya berasal langsung dari industri farmasi induk.

Dewasa ini, paten sediaan farmasi yang telah berakhir masa berlakunya menjadi target industri farmasi Indonesia untuk memproduksinya secara mandiri. Ternyata alih teknologi yang diperkirakan berlangsung mudah, tidak serta merta terjadi. Persoalan yang masih menjadi ganjalan bagi sebagian industri farmasi Indonesia adalah menemukan teknik pembuatan sehingga menghasilkan BAF dengan karakter kimia, fisika yang sama. Persoalan ini merupakan peluang dalam pengembangan riset sains kristal BAF.

Setelah proses parsial sintesis dalam penyediaan eksipien mencapai level kejemuhan, seperti mikrokristalin selulose, Avicel; *hydroxypropyl-methylcellulose*, HPMC, *low hydroxypropylcellulose*, LHPC dan lain-lain (turunan selulose), *sodium starch glycolat*, Explotab, Primojel (turunan amilum) dan turunan karbohidrat lainnya, industri bahan baku melakukan pengembangan produksi eksipien yang menunjukkan keterlibatan fenomena polimorfisme. Teknik produksi tersebut dinilai lebih sederhana dan secara ekonomis lebih murah. Di Indonesia, sejak tahun 2009 sudah mulai dipasarkan produk-produk eksipien baru hasil seleksi polimorf yang umumnya digunakan untuk tabletasi langsung, seperti α -laktose monohidrat, α -laktose anhidrat, α -manitol, γ -sorbitol (Bolhuis et al 1996).

Tersedianya teknologi pembuatan eksipien ini membuka peluang industri farmasi bahan baku Indonesia untuk memproduksi eksipien asli, sekaligus mereduksi kebutuhan impor. Sebenarnya dalam kurun waktu

sejak tahun 1998 sampai 2005, kelompok sains kristal BAF SF ITB sudah menghasilkan dua jenis eksipien. Pertama, adalah etermanan hasil parsial sintesis antara glukomanan dan asam monoklorasetat. Larutannya di dalam air dapat menghasilkan salutan tipis yang resisten terhadap asam lambung sehingga cocok untuk keperluan pembuatan sediaan *enteric coat*. Kedua, eterpolimanan hasil parsial sintesis antara polimanose dan asam monoklorasetat yang cocok untuk eksipien tabletasi langsung. Namun realisasinya dalam skala industri masih terbentur pada kesulitan impor asam monoklorasetat dalam jumlah besar.

Sejauh pihak pengelola industri farmasi nasional masih mengandalkan BAF dan eksipien impor, fokus pada manufakturing sediaan, sementara pemerintah tidak melakukan investasi pada pembangunan industri kimia dasar, maka tidak akan pernah muncul inovasi-inovasi BAF ataupun eksipien dari Indonesia. Nasib kedua eksipien yang telah disebutkan sebelumnya menjadi bukti ketidakberdayaan Indonesia menyediakan bahan keperluannya sendiri.

Tidak dapat diprediksi secara persis, kapan pemerintah Indonesia mampu mengatasi perbedaan karakter fisika BAF yang bersumber dari berbagai penjuru dunia, seperti yang terus terjadi sampai saat ini. Jika saja satu BAF disuplai minimal tiga *vendors*, maka bisa dibayangkan bagaimana kesibukan dan level kebingungan industri farmasi dalam menyeleksi BAF yang seharusnya digunakan dalam manufakturing? Saat ini memang dipilih tindakan pragmatis. Beli BAF yang tersedia di saat

diperlukan dan harganya paling murah. Benar tidaknya cara pemilihan seperti itu siapa yang menentukan? Sebagai contoh sederhana, antalgin seharusnya melebur pada suhu 172°C, nyatanya suhu lebur antalgin pembanding 164°C, selanjutnya mengalami rekristalisasi pada suhu 190°C dan teroksidasi suhu 217°C. Sedangkan dua BAF impor yang beredar di pasar menunjukkan karakter fisika satu sama lain berbeda dan tidak satupun mendekati karakter fisika BAF pembanding. BAF-1 melebur pada suhu 139,6°C dan sebelumnya mengalami transformasi pada suhu 134,3°C. BAF-2 melebur suhu 149,1°C dan mengalami transformasi suhu 137,8°C. BAF manakah yang harus dipilih untuk produksi?

Jika pada suatu saat, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (Badan POM RI) merasa perlu membentuk divisi kristalografi untuk menyeleksi kelayakan BAF yang diijinkan beredar dan digunakan industri farmasi nasional, maka *critical mass* farmasis yang berlatar pendidikan sains kristal BAF suka atau tidak, harus sudah mampu dicapai dan data kristalografi BAF impor yang efektif dan aman juga sudah tersusun.

Jumlah sediaan farmasi yang mengandung dua atau lebih BAF diperkirakan sekitar 60% dari sediaan obat yang beredar saat ini di Indonesia. Disadari sepenuhnya bahwa tidak seluruh sediaan tersebut akan memberikan konsekuensi pembentukan *co-* atau *mixed-crystal*. Akan tetapi jika sekitar 20% saja di antaranya positif membentuk molekul super,

maka ada berapa banyak penyimpangan yang mungkin ditimbulkannya? Artinya, ketidaksamaan aspek teoritis yang termuat dalam kandungan informasi farmasis kepada masyarakat dengan sejatinya mutu sediaan?

Dalam skala yang lebih kecil adalah meracik BAF di apotek yang masih menjadi salah satu pekerjaan utama kefarmasian. Sebelum industri farmasi tumbuh dan berkembang seperti sekarang ini, meracik menjadi pekerjaan paling dominan di apotek-apotek. Boleh dikatakan kecuali sediaan parenteral (obat suntik) semuanya diracik di apotek, baik dengan hanya satu atau banyak BAF di dalamnya. Pertanyaannya adalah apakah fenomena yang disampaikan pada halaman-halaman sebelumnya juga terjadi? Jawabannya adalah YA. Mulai dari amorfisasi BAF sampai pembentukan *co-crystal*. Mengapa tidak ada persoalan yang timbul?

Produk racikan apotik bisa seketika itu sampai kepada pasien dan langsung dikonsumsi. Tetapi produk industri memerlukan waktu untuk sampai ke tangan pasien atau yang memerlukan, bahkan seringkali perlu waktu untuk mendistribusikannya dan tersimpan. Permasalahannya sekarang justru berasal dari kalangan dokter. Resep dokter dalam banyak hal meminta produk racikan yang mengharuskan farmasis di apotek merusak sediaan yang sudah dirancang tidak bereaksi satu sama lain (tablet berlapis) atau untuk tujuan tertentu di saluran pencernaan (*enteric coat tablets*). Dalam kasus lain mungkin kombinasi BAF pada sediaan tablet sudah mengalami masa reaktif (misalnya awal pembentukan interaksi intermolekular) yang jika digerus di dalam mortir akan

menyempurnakan reaksinya. Dengan demikian, mutu produk racikan apotek bisa jadi tidak sesuai dengan informasi terapi teoritiknya.

Yang tak kalah menantangnya adalah menentukan waktu kadaluwarsa sediaan farmasi. Jika selama ini waktu kadaluwarsa ditentukan berbasis peristiwa kimia menggunakan metode kimiawi, maka metode yang sama tidak dapat diterapkan jika perubahan yang terjadi berbasis peristiwa fisika. Oleh karena itu, pengembangan metode untuk menentukan kinetika reaksi transformasi polimorfik ataupun pembentukan *co-* atau *mixed-crystal* menjadi sangat penting artinya.

V. PENUTUP

Pengetahuan sains kristal BAF yang merupakan bagian keilmuan kristalografi berperan sangat penting dan signifikan dalam mendukung pengembangan keilmuan dalam bidang farmasetik, khususnya Teknologi Farmasi Solida. Sebab tanpa dukungan kristalografi, bidang Teknologi Farmasi di Indonesia dikhawatirkan berkembang ke arah pematangan *skill* dan seni semata, tetapi tidak pada penguasaan dasar-dasar saintifik sebagaimana lajimnya perkembangan suatu bidang keilmuan. Melalui riset fundamental, kristalografi dibutuhkan guna memahami fenomena saintifik yang berada dibalik kejadian-kejadian fisika atau kimia BAF, eksipien ataupun sediaannya, baik yang ditimbulkan BAF tunggal maupun sistem binernya dengan BAF lain atau eksipien.

Pemahaman saintifik semacam itu tidak hanya terbatas pada BAF atau eksipien tetapi juga pada proses manufakturingnya sendiri. Oleh karena proses *grinding* atau *milling*, *mixing*, *granulating*, *compacting*, *drying*, kesemuanya dapat mensuplai energi mekanik dan termal yang akan merusak atau mempengaruhi BAF dan campurannya. Dengan mengetahui mekanisme dasar seluruh proses tersebut, kejadian-kejadian yang kemungkinan dialami BAF, eksipien dan campurannya dalam setiap proses manufakturing dapat diprediksi sejak awal. Dengan demikian, perubahan formula yang dilakukan farmasis di industri tidak lagi berbasis pada *feeling* atau *trial and error*.

Kristalografi turut berkontribusi besar dalam menjamin mutu sediaan farmasi baik di masa kini maupun mendatang, dengan membuka akses pengetahuan sains kristal BAF bagi farmasis di industri sehingga mampu menyeleksi bahan baku yang tepat, menyusun formula sediaan yang optimal dan mengatasi persoalan-persoalan yang dihadapi secara saintifik.♦

UCAPAN TERIMAKASIH

Perjalanan panjang karir akademik saya di ITB, syukur alhamdulillah tidak selamanya getir. Seperti halnya kesehatan kita semua, kadang-kadang karena kurang beristirahat, lupa berolahraga saking bersemangatnya membantu birokrat atau para manajer perusahaan membelanjakan

alokasi dana tahunannya, terserang influenza, membuat kepala pusing. Di kala lain, ruang kerja kita yang terlalu dingin stelan *air conditionernya*, membuat badan menjadi pegal linu juga masuk angin. Oleh karena itu, perlu sesekali *refreshing* di ruangan terbuka dan sedikit bebas polusi untuk menyegarkan sekaligus menyehatkan badan dan pikiran.

Pada kesempatan ini tidak cukup ruang untuk menyampaikan rasa hormat, penghargaan dan terimakasih saya kepada semua pihak yang telah dengan ikhlas dan penuh dedikasi memberi akses ke berbagai aspek yang meluaskan wawasan, mengkompletkan pengetahuan dan juga pemahaman spiritual saya. Perkenankan saya menyampaikan rasa hormat dan penghargaan tulus kepada kedua orang tua saya Kolonel Infanteri H. Soewandhi (Alm) dan Hj. Soetrani (Almh) yang telah mendidik penuh disiplin dan melimpahkan kasih sayang kepada semua anak cucu sepanjang hayatnya; kepada istriku Dra. Rinjani Sri Wahyuni dan anak-anakku tersayang Sindhu Banyusekti, Tara Kilianti, Ghitha Auliadhiya dan Bulan Pijarasasi atas bakti dan pengertian kalian; kepada bapak dan ibu mertua Kolonel Infanteri H. Mustafa Sahid (Alm) dan Hj. Awing Sri Oemiyati atas doa dan kasih sayangnya; kepada seluruh guru SR 14 Denpasar, khususnya Bapak Ida Bagus Sutamaya, Kepala Sekolah SR 14 Denpasar yang memperkenalkan kedisiplinan dalam dunia pendidikan dasar; kepada seluruh guru SMPN I dan SMAN I Denpasar, khususnya Bapak Putu Sedana, Kepala SMAN I Denpasar, yang memperkenalkan kekayaan lojik, semangat juang dan sportivitas dalam belajar, memimpin

kesebelasan sepakbola, pendakian gunung-gunung di Bali dan Lombok; kepada Prof. Ir. Wiranto Arismunandar, Prof. Ir. S. Pramoetadi dan Dr. Ir. Iman Soengkowo (Alm) yang secara arif bijaksana membantu membuka akses keberlanjutan karir akademik saya di ITB; kepada Prof. Dr. Hariadi P. Supangkat, Prof. Dr. J. Wattimena (Almh) dan Drs. Kartolo S. Wulangi yang memberi akses pada penguasaan manajemen keuangan Republik Indonesia dan Bank Dunia; kepada Prof. Dr. Soelaksono yang mendukung dan memberi kesempatan mengembangkan aktivitas menulis bahan ajar justru di kala aktif berkecimpung di bidang manajemen proyek; kepada Prof. Dr. Ir. Jajah Koswara, Prof. Dr. Ir. Satryo Soemantri yang memberi peluang seluas-luasnya untuk bertukar pikiran dan menyerap kreativitas entitas kampus dan masyarakat di seluruh Indonesia; kepada Prof. Dr. Raslim Rasyid (Alm) yang menaruh kepercayaan penuh untuk memperjuangkan fasilitas bangunan dan peralatan serta pemberian kesempatan untuk berkarir sebagai staf akademik di Departemen Farmasi; kepada Dr. Sahat Lumbantoruan (Alm) yang menginisiasi studi lanjut doktoral ke Jerman, kepercayaan dan dorongannya bagi staf muda untuk berbakti dan meningkatkan jenjang karir akademik di Departemen Farmasi; kepada Prof. Dr. Claus Führer atas bimbingan akademik dan atensinya yang luar biasa selama mengikuti program doktor; kepada Prof. Dr. Fauzi Sjuib dan Prof. Dr. Goeswin Agoes atas perkenannya bergabung dalam unit bidang keilmuan, kepada Dr. Tutus Gusdinar, Prof. Dr. Elin Yulinah, Prof. Dr. Yeyet Cahyati, Prof. Dr. Andreanus Andaja Sumardji,

Prof. Dr. Sukmadjaja Asyarie dan Dr. Komar Ruslan atas dukungan akademik dan administratif yang diberikan selama proses kegurubesaran saya baik pada level Sekolah Farmasi maupun ITB.

Pada kesempatan ini pula saya sampaikan rasa terimakasih kepada para Pimpinan Sekolah Farmasi ITB, Guru Besar, staf akademik SF ITB, secara khusus bagi seluruh staf akademik di Kelompok Keilmuan/Keahlian Farmasetika dan segenap Tenaga Kependidikan di SF ITB atas doa, bantuan, atensi, dukungan dan kerjasamanya yang baik selama ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aguiar, A.J., and Zelmer, J.E., 1969, *Dissolution Behavior of Polymorphs of Chloramphenicol palmitate and Mefenamic acid*, J.Pharm.Sci., Vol. 58. No.8, 983-987
- Aakeröy, C.B., Salmon, D.J., 2005, *Building co-crystals with molecular sense and supramolecular sensibility*, Cryst. Eng. Comm. 7, 439-448
- Bettinetti, G., Giordano, F., 1988, *Interaction Between Trimethoprim and Some Sulfa Drugs*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 14 (4), 431-439
- Bettinetti, G., Sardone, N., 1997, *Methanol Solvate of the 1:1 Molecular Complex of Trimethoprim and Sulfadimidin*, Acta Crystallographica Section C, 594-597
- Bolhuis, G.K., and Chowhan, Z.T., 1996, *Materials for Direct Compression in Powder Compaction Technology*, Marcell Decker Inc. New York Basel,

Bowden, F.P., Tabor, D., 1954, *The Friction and Lubrication of Solids*, At the Clarendon Press, Oxford

Carless, J.E., Moustafa, M.A., and Rapson, H.D.C., 1968, *Dissolution and crystal growth in aqueous suspensions of cortisone acetate*, J.Pharm.Pharmac., 20, 630-638

Ceolin, R., Toscani, S., Gardette, M.F., Dzyabchenko, V.N., Bachet, B., 1997, *X-ray characterization of the triclinic polymorph of carbamazepine*, J.Pharm.Sci, 1062-1065

Chiou, W.L., and Niazi, S., 1971, *Phase diagram and dissolution rate studies on sulfathiazole-Urea solid dispersions*, J.Pharm.Sci., Vol.60, No. 9, 1333-1337

Cui, Y., 2007, *A material science perspective of pharmaceutical solids*, Int. Journal of Pharmaceutics, 339, 3-18

Daswanto, A., 2004, *Pengamatan proses interaksi fisik antara luminal dan antalgin menggunakan metode multi media*, Skripsi, Departemen Farmasi ITB

Erizal, Z., Cahyati, Y., Sundani, N.S., dan Halim, A., 2010, *Transformasi padatan pada sistem biner sulfametoksazol dan trimetoprim*, Disertasi, Program Studi Farmasi, Institut Teknologi Bandung

Grzesiak, A.L., Lang, M., Kin, K., Matzger, A.J., 2003, *Comparison of the four anhydrous polymorphs of carbamazepine and crystal structure of form 1*, J.Pharm.Sci., 92, 2260-2271

Haisa, M., Kashino, S., and Maeda, H., 1974, *The orthorhombic form of p-hydroxyacetanilide*, Acta Cryst. B30:2510-2513

Haisa, M., Kashino, S., Kawai, R., and Maeda, H., 1976, *The monoclinic form of p-hydroxyacetanilide*, Acta Cryst. B32:1283-1285

Halebian, J.K., 1975, *Characterization of Habits and Crystalline Modification of Solids and Their Pharmaceutical Applications*, J.Pharm.Sci., Vol. 64, No. 8, 1269-1288

Hecht, F., und Zacherl, M.K., 1954, *Organisch-Präparative und Mikroskopische Methoden am Handbuch der Mikrochemischen Methoden*, Springer Verlag Wien, 189-199

Higuchi, T., Roy, K., 1954, *Study of possible complex formation between macromolecules and certain pharmaceuticals I. Polyvinylpyrro-lidone (PVP) with sulfathiazole, procaine hydrochloride, sodium salicylate, benzylpenicillin, chloramphenicol, mandelic acid, caffeine, theophylline, and cortisone*, J.Am.Pharm.Asso., 43:393-397

Himes, V.L., Mighell, A.D., De Camp, W.H., 1981, *Structure of carbamazepine: 5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide*, Acta Crystallogr B37:2242-2245

ISFI, *Informasi Spesialite Obat Indonesia*, 2007, Penerbit ISFI, Vol. 42, 108

Jessica, C., Sundani, N.S., dan Rachmat, M., 2010, *Identifikasi jenis interaksi sistem biner fenobarbital dan isopropilantipirin melalui metode termal*, Skripsi, Program Studi Sains Teknologi Farmasi, Sekolah Farmasi ITB

Joiris, E., Martino P.D., Berneron, C., Guyot-Hermann, A.M., and Guyot, J.C., 1998, *Compression Behavior of Orthorhombic Paracetamol*, Pharmaceutical Research, Vol.15, No.7, 1122-1130

Kitaigorodskii AI, 1984, *Mixed-crystalss*, New York: Springer-Verlag

Kofler, L., Kofler, A., 1954, *Mikroskopische Methoden*, Springer Verlag, Wien, 138

Kuhnert-Brandstätter, M., 1971, *Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals*, Pergamon Press, Oxford, England

- Kuhnert-Brandstätter, M., 1975, *Polymorphie bei Arzneistoffen*, Pharmazie in unserer Zeit, 4 Jahrg., Nr.5, p.131-137
- Lang, M., Kampf, J., Matzger, A.J., 2002, *Form IV of carbamazepine*, J.Pharm.Sci., 91, 1186-1190
- Leiserowitz, L., Schmidt, G.M.J., 1969, *Molecular packing modes III, Primary amides*, J.Chem.Soc. A16, 2372-2382
- Lisgarten, J.N., Palmer, R.A., Saldanha, J.W., 1989, *Crystal and molecular structure of 5-carbamyl-5H-dibenz[b,f]azepine*, J.Crystallogr. Spectrosc.Res. 19, 641-649
- Lowes, M.M.J., Caira, M.R., Lotter, A.P., Van der Watt, J.G., 1987, *Physicochemical properties and X-ray structural studies of the trigonal polymorph of carbamazepine*, J.Pharm.Sci., 76, 744-752
- McCrone, W.C., 1965, In: Fox D., Labes, M.M., Weissberger, A., editors. *Physics and chemistry of the solid state*, vol.2, New York: Interscience, 725-767
- MacDonald, J.C., Palmore, G.T.R., 2000, *The role of amides in the non-covalent synthesis of supramolecular structures in solution, at interfaces and in solids*. In: Greenberg, A., Breneman, C.M., Liebman, J.F., editors. *The amide linkage: Selected structural significance in chemistry, biochemistry, and material science*, New York: John Wiley&Sons. Inc., 291-336
- Meléndez, R.E., Hamilton, A.D., 1998, *Hydrogen-bonded ribbons, tapes and sheets as motifs for crystal engineering*. In: Weber, E., Editor. *Design of organic solids*. Berlin:Springer, 97-130
- Mullins, J.D., and Macek, T.J., 1960, *Some Pharmaceutical Properties of Novobiocin*, J. American Pharm. Assoc., Vol. 49, No. 4, 245-248
- Munshi, M., and Simonelli, A., 1970, presented at APhA Academy of

- Pharmaceutical Sciences, Washington D.C. meeting, Apr 12-17
- Mura, P., et al, 2002, *Investigation of the effects of grinding and co-grinding on physicochemical properties of glisentide*, J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 30, 227-237
- Mura, P., Cirri, M., Faucci, M.T., Gines-Dorado, J.M., Bettinetti, G.P., 2002, *Investigation of the effects of grinding and co-grinding on physicochemical properties of glisentide*, J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 30, 227-237
- Pepinsky, R., 1955, *Crystal engineering: New concepts in crystallography*, Phys. Rev., 100:971
- Poole, J.W., and Bahal, C.K., 1968, *Dissolution behavior and solubility of Anhydrous and Trihydrate Forms of Ampicillin*, J.Pharm.Sci., Vol. 57, No. 11, 1945-1948
- Poshyanganapathy, Sundani N.S., Suciati, T., 2010, *Binary system of acetaminophen and metoclopramide hydrochloride*, Skripsi, Program Studi Sains Teknologi Farmasi, Sekolah Farmasi ITB
- Reboul, J.P., Cristau, B., Soyfer, J.C., 1981, *5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide (carbamazepine)*, Acta Crystallogr., B37:1844-1848
- Reck, G., Dietz, G., 1986, *The order-disorder structure of carbamazepine dihydrate; 5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide dihydrate*, $C_{15}H_{12}N_2O_2H_2O$, Cryst.Res.Techol., 21, 1463-1468
- Reck, G., Thiel, W., 1991, *Crystal structures of the adducts carbamazepine-ammonium bromide and their transformation to carbamazepine dihydrate*, Pharmazie, 46, 509-512
- Rustichelli, C., Gamberini, G., Ferioli, V., Gamberini, M.C., Ficarra, R., Tommasini, S., 2000, *Solid-state study of polymorphic drugs*:

Carbamazepine, J.Pharm.Biomed.Anal. 23, 41-54

Schmidt, G.M.J., 1971, *Photodimerization in the solid state*, Pure Appl. Chem. 27: 647-678

Setiawan, D., Cahyati, C., dan Sundani, N.S., 2010, laporan kemajuan disertasi artikel yang belum dipublikasi, Sekolah Farmasi ITB

Shami, E.G., Bernardo, P.D., Rattie, E.S., and Ravin, L.J., 1972, *Kinetics of Polymorphic Transformation of Sulfathiazol Form I*, J.Pharm. Sci., Vol. 61 , No.8, 1318-1320

Simmons, D., Ranz, R., Gyanchandani, N., and Picotte, D., 1972, Can. J. Pharm.Sci., 7, 121

Solihat, S., Sundani, N.S., 2008, *Pengaruh Pembentukan Senyawa Molekular Campuran Trimetoprim dan Sulfametoksazol terhadap Kelarutan Fase masing-masing Komponennya*, Skripsi, Program Studi Sains Teknologi Farmasi, Sekolah Farmasi ITB

Sorrenti, M., Bettinetti, G., Negri, A., 1998, *Thermoanalytical Characterization of Pseudopolymorphs of Sulphadimidine and Sulphadimidine - Trimethoprim Molecular Complexes*, Thermochimica Acta, 321, 67-72

Sundani N.S., Führer, C., 1983, *Beitrag zur Aufklärung kristallographischer Veränderungen von Arzneistoffen bei mechanischer Bearbeitung*, Dissertation, Naturwissenschaftlichen Fakultät der TU Carolo Wilhelmina zu Braunschweig

Sundani N. S., Jessie, S. P., Rachmat, M., Moegihardjo, 2005, "Profil Disolusi Campuran Peritektik Mixed-crystals Ibuprofen dan Asetaminofen", Acta Pharmaceutica Indonesia, ITB, Vol XXX, No.2, 68-71

Thiel, F., Führer, C., Klein, J., 1975, *Untersuchungen über Kristallographischer Veränderungen im Einzelkorn bei der Tablettierung*, Dissertation,

Naturwissenschaftlichen Fakultät der TU Carolo Wilhelmina zu Braunschweig

Trask, A.V., Motherwell, W.D.S., Jones, W., 2004, *Solvent-drop grinding: Green polymorph control of cocrystallization*, Chem. Comm. 890-891

Vishweshwar, P., Mc Mahon, J.A., Bis, J.A., Zawarotko, M.J., 2006, *Pharmaceutical Co-Crystal*, J. Pharm.Sci., Vol. 95, No.3, 499-516

Yang, S.S., and Guillory, J.K., 1972, *Polymorphism in Sulfonamides*, J.Pharm.Sci., Vol. 21, No.1, 26-40

CURRICULUM VITAE



Nama : Prof.Dr.rer.nat. SUNDANI
N. SOEWANDHI, Apoteker
Tmpt. & Tgl. lahir : Cimahi, 9 November 1953
NIP : 19531109 197701 1 001
Alamat Kantor : KK Farmasetika
Sekolah Farmasi, ITB
Jl. Ganesha 10 Bandung 40132
Tlp. 022-2534125
E-mail : sundani@fa.itb.ac.id

Nama Isteri : Rinjani Sri Wahyuni
Nama Anak : 1. Sindhu Banyusekti
2. Tara Kilianti
3. Ghitha Auliadhiya
4. Bulan Pijarasasi

PENDIDIKAN:

- 1983 : Doctor der Naturwissenschaften (Dr.rer.nat.),
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Technischen
Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig.
- 1979 : Apoteker, Departemen Farmasi, FMIPA, Institut
Teknologi Bandung.
- 1977 : Drs., Departemen Farmasi, FMIPA, Institut Teknologi
Bandung.

RIWAYAT KEPANGKATAN:

PANGKAT	GOLONGAN	TMT
Pengatur Muda Tingkat I	II b CPNS	30 Maret 1977
Pengatur Muda Tingkat I	II b	01 Februari 1978
Penata Muda	III a	01 April 1978
Penata Muda Tingkat I	III b	01 Oktober 1980
Penata	III c	01 Oktober 1984
Penata Tingkat I	III d	01 Oktober 1989
Pembina	IV a	01 Oktober 1996
Pembina Tingkat I	IVb	01 Oktober 2002

JABATAN STRUKTURAL DI ITB:

1976-1977 : Asisten Mahasiswa Laboratorium Teknologi Tablet
 1976-skrig : Staf Akademik Seksi Formulasi, Departemen Farmasi ITB
 1978-1987 : Anggota Unit Bidang Ilmu Teknologi Farmasi
 1979-1981 : Kepala Laboratorium Teknologi Farmasi Sediaan Solida
 1980-1981 : Konservator
 : Kepala Rumah Tangga dan
 : Kepala Gudang Departemen Farmasi ITB
 1980-skrig : Panitia Ujian Apoteker
 1980 : Wakil Dep.Farmasi dalam Tim Pelaksana Peralatan Lab., Proyek Unit ITB
 : Asisten Kepala Laboratorium TFS Steril
 : Tim Pendaftaran PPUM-PTPPI Lokal Bandung
 1984-1987 : Wakil Kepala Lab. TFS Steril
 1984 : Panitia Kongres Nasional V ISFI, Bandung
 : Panitia Penataran Pembinaan Profesi Apoteker Pengelola Apotik
 : Tim Pendaftaran Sipenmaru PUML Bandung
 : Tim Data Lembar Jawaban Sipenmaru PUML Bandung
 : Panitia Persiapan Penyelenggara Penataran P4 Pola Pendukung 100 jam bagi Mahasiswa Baru ITB
 1984-1986 : Ketua Koordinator Bidang Pendidikan ITB

RIWAYAT JABATAN FUNGSIONAL:

NAMA JABATAN	TMT
Asisten Muda	30 Maret 1977
Asisten Muda	01 Februari 1978
Asisten Ahli Madya	01 April 1978
Asisten Ahli	01 Oktober 1980
Lektor Muda	01 Oktober 1984
Lektor Madya	01 September 1989
Lektor	01 April 1996
Lektor Kepala	01 Januari 2001 (Inpassing)
Guru Besar	01 Desember 2009

1985	: Panitia Pertemuan Ilmiah Nasional II Fitofarmasi & Fitoterapi		: Staf Ahli Politeknik ITB, Ciwaruga, Bandung
1986-1988	: Anggota Tim Redaksi Pelaksana Acta Pharmaceutica Indonesia		: Ketua Panitia Penunjukan Langsung Kontrak Non-Fisik ITB (D3,S2,S3)
1986-1988	: Bendaharawan Proyek P3T ITB		: Sekretaris Panitia Penunjukan Langsung Kontrak Non-Fisik ITB (PAU)
1987-2002	: Anggota Unit Bidang Ilmu Biofarmasi dan Farmakokinetik		: Anggota Satgas Judo ITB
1987	: Panitia Seminar Nasional Produk Alami Bioaktif, PAU Ilmu Hayati, Bandung		1992-1995 : Team Leader Project Management Services, OECF-ITB
	: Panitia Pelaksana Pekan Ilmiah Kongres III Ikatan Alumni ITB		1992-1993 : Anggota Tim Master Plan Uni.Pemb.Nas., UPN, LP ITB
1988-1990	: Pemimpin Proyek P3T ITB		1992-1993 : Koordinator Kerjasama PT Telkom-ITB, LP ITB
1988-1990	: Dosen Wali Mahasiswa TPB ITB		1993-1994 : Anggota Tim Studi Evaluasi Diri Pendidikan Sarjana ITB, LP-ITB
1988	: Tim Pelaksana Pembentukan Bidang Studi Baru, New S1, Proyek Bank Dunia XVII		1998-2000 : Anggota Tim Redaksi Skripsi dan Thesis Farmasi ITB
1990	: Tim Master Plan Jurusan Farmasi ITB		1999-2001 : Ketua Pengembangan Homepage Farmasi ITB
1990-1992	: Staf Ahli PR Bidang Administrasi Umum dan Keuangan ITB		1999-2000 : Tim Studi Optimization of Utilization of Existing University Resources, LAPI ITB-PROYEK DUE/QUE DIKTI
1990-1993	: Anggota Majelis Jurusan Farmasi ITB		: Tim Studi Monitoring and Evaluation of Indonesian Higher Education Research Activities, LAPI ITB-Proyek URGE DIKTI
1990	: Konsultan Peralatan Laboratorium SMATN-Magelang		: Ketua Tim Studi Biaya Satuan Pendidikan Diploma 3 dan Sarjana di Indonesia, LP ITB-Ditjen Dikti
1990-1992	: Anggota Satgas Mata Kuliah Olahraga ITB : Satgas Anggaran Terpadu ITB		: Ketua Tim Studi Kebutuhan Sarana Pendidikan Tinggi di Indonesia, LP ITB-Ditjen Dikti
1991	: Ketua Panitia Pelaksana Lokakarya Manajemen Universitas, Kerma ITB dan Uni. Twente, ITB, Bandung		: Tim Master Plan FMIPA ITB

2001-2006	: Ketua Unit Kemitraan Farmasi ITB		: Anggota Panitia Pengadaan Jasa Akuntan Publik
2002-2003	: Ketua Tim Unit Cost Farmasi ITB		: Ketua Panitia Pelatihan Uji Mikrobiologi Obat, Makanan dan Kosmetika
2002-2005	: Kepala Lab. Farmasi Fisika		: Anggota Majelis Departemen Di Lingkungan FMIPA ITB, Periode 2004-2005
2002-2005	: Ketua Unit Bidang Ilmu Biofarmasi dan Farmasetika		: Tim Penyusun Proposal Program Studi Pada FFTK ITB
	: Tim Asistensi Penyusunan dan Implementasi Rencana Kerja dan Anggaran ITB	2006	: Satgas Implementasi FFTK ITB
	: Ketua Tim Penyusun Kurikulum Departemen Farmasi FMIPA ITB, Tahun 2003-2008		: Ketua Komisi Pengabdian Kepada Masyarakat ITB
2003	: Dewan Redaksi dan Redaksi Pelaksana Acta Pharmaceutica Indonesia Departemen Farmasi ITB		: Ketua Kelompok Keilmuan Farmasetika, Sekolah Farmasi ITB
	: Anggota Majelis Departemen Di Lingkungan FMIPA ITB Periode 2001-2005	2007	: Ketua Tim Penyusunan Kurikulum 2008-2013 SF ITB
	: Tim Pembentukan FFTK ITB, 23 Maret 2004		: Ketua Tim Penyusun Standar Minimal Laboratorium Farmasi, Ditjen Dikti, Depdiknas
	: Anggota Senat FMIPA ITB Periode 2001-2005	2008	: Ketua Tim Kurikulum 2008-2013 SF ITB
	: Tim Persiapan Pendirian Fakultas Farmasi ITB	2009	: Anggota Komisi Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat ITB
	: Tim Perhitungan Biaya Pendidikan ITB		
	: Anggota Komisi Program Pascasarjana Departemen (KPPs-Departemen) di lingkungan FMIPA ITB		
	: Tim Persiapan Pembentukan Fakultas Baru (Bidang Kesehatan, Obat dan Makanan serta Produk Kosmetik)		
2004	: Ketua Tim Program Revitalisasi Sistem Perencanaan, Penyusunan Program dan Penganggaran (SP4) Dep. Fa FMIPA ITB		
	: Anggota Tim Penyusun Proposal Lengkap Program Studi,		
			PENULISAN BUKU/DIKTAT:
			1. Sundani Nurono , 1979, Teknologi Solida, Lab. Teknologi Tablet
			2. Sundani Nurono , 1980, Gula Pasir, Lab. Teknologi Tablet
			3. Sundani Nurono , B. Logawa, Jan-1985, Penuntun Praktikum Teknologi Farmasi Sediaan Steril, Lab. TFS Steril
			4. Sundani Nurono , B. Logawa, Maret-1985, Repetitorium Teknologi Farmasi Sediaan Steril, Lab. TFS Steril

5. **Sundani Nurono**, B. Logawa, Nov-1985, Penuntun Praktikum Teknologi Farmasi Sediaan Steril Edisi 2, Lab. TFS Steril
6. **Sundani Nurono**, 1985, Buku Pelajaran Teknologi Farmasi, Terjemahan, Gajahmada University Press,
7. **Sundani Nurono**, Mathilda Budiarti, 1985, Buku Pelajaran Teknologi Farmasi, Terjemahan Ulang, Gajahmada University Press
8. **Sundani Nurono**, 1988, Kimia Fisika Kristal dan Kepentingannya Dalam Farmasi, PAU Ilmu Hayati
9. **Sundani Nurono**, 1988, Cara Sterilisasi, Lab. TFS Steril
10. **Sundani Nurono**, B. Logawa, 1989, Penuntun Praktikum Teknologi Farmasi Sediaan Steril, Edisi 3, PAU Ilmu Hayati,
11. **Sundani Nurono**, 1990, Analisis Sinar X Untuk Senyawa Kimia, PAU Ilmu Hayati
12. **Sundani Nurono**, 1991, Kimia Fisika Kristalografi, PAU Ilmu Hayati
13. **Sundani Nurono**, 1992, Teori Sinar X, PAU Ilmu Hayati
14. **Sundani Nurono**, 1992, Farmasetika, PAU Ilmu Hayati
15. **Sundani Nurono**, 1992, Aspek Umum Pembuatan Sediaan Obat, PAU Ilmu Hayati
16. Fauzi Sjuib, Jessie SP, **Sundani Nurono**, Rachmat M, 1998, Penuntun Praktikum Farmasi Fisika, Lab. Farmasi Fisika
17. **Sundani Nurono**, 2001, Termomikroskopik dalam Analisis Bahan Baku Farmasetik, Lab. Far. Fis.,
18. **Sundani Nurono**, 2005, Kristalografi Farmasi 1, Penerbit ITB
19. **Sundani Nurono**, 2005, Kristalografi Farmasi 2, Penerbit ITB
20. **Sundani Nurono**, 2005, Kristalografi Farmasi 3, Penerbit ITB

21. **Sundani Nurono**, 2005, Kristalografi Farmasi 4, Penerbit ITB
22. **Sundani Nurono**, Ni Nyoman Wiwik Sutrisni, Heni Rachmawati, Lusiana, 2007, Penuntun Praktikum Teknologi Sediaan Solida, Teknologi Farmasi
23. Fauzi Sjuib, Jessie SP, **Sundani Nurono**, Rachmat Mauludin, Lusiana, 2008, Laboratory Manual: Physical Pharmacy II, Lab. Farmasi Fisika

PUBLIKASI INTERNASIONAL

1. Ilma Nugrahani, Sukmadjaja Asyarie, **Sundani Nurono Soewandhi**, Slamet Ibrahim, "The Antibiotic Potency of Amoxicillin Clavulanate Co-crystal", 2007, International Journal of Pharmacology 3 (6): 475-481, ISSN : 1811 – 7775.
2. Erizal, Z., Sumirtapura, Y.C., **Soewandhi, S.N.**, and Halim, A., Effect of Milling on Solid State Transformation of Sulfamethoxazole, 2008, International Journal of Pharmacology, 4(2), 140 - 144
3. Ilma Nugrahani, Sukmadjaja Asyarie, **Sundani Nurono Soewandhi**, Slamet Ibrahim, "The Cold Contact Method, as a Simple Drug Interaction Detection System", 2008, Research Letters in Physical Chemistry Vol. 2008, Article ID 169247, 4 pages doi:10.1155/2008/169247
4. Ilma Nugrahani, Sukmadjaja Asyarie, **Sundani Nurono Soewandhi**, Slamet Ibrahim, Amoxicillin trihydrate - potassium clavulanate solid solution, Acta Cryst.(2008), A64, C436
5. Erizal, Z., Sumirtapura, Y.C., **Soewandhi, S.N.**, and Halim, A., (2008), Cocrystal

Formation between Trimethoprim and Sulfamethoxazole by Sealed Heating Method, *Acta Crystallography* (2008), A64, C490

PROSIDING SEMINAR INTERNASIONAL

1. Ilma Nugrahani, Sukmadjaja Asyarie, **Sundani Nurono Soewandhi**, Slamet Ibrahim" The Cold Contact Method for Chemical Physical Interaction Detection of Amoxicillin Trihydrate – Potassium Clavulanate ",2007, International Conference on Chemical Sciences, Yogyakarta, 24-26 May
2. **Sundani Nurono Soewandhi**, Manda Yugana " Adsorbed Water and Its Consequences on Methampyrone and Phenylbutazone Mixture, 2007, International Seminar on Pharmaceutics, Grand Aquila Hotel, Bandung Oct 31-Nov'1st
3. **Sundani N. Soewandhi**, Moegihardjo, Jessie S. Pamudji, Rachmat Mauludin, 2008, Intermolecular Interaction Between Ibuprofen and Acetaminophen, Asean Scientific Conference in Pharmaceutical Technology 2008, The Bayview Resort, Penang Malaysia, 1st-3rd June
4. Ilma Nugrahani, Sukmadjaja Asyarie, **Sundani Nurono Soewandhi**, Slamet Ibrahim, 2007, " Structure Determination of Amoxicillin clavulanate cocrystal ", The International Seminar on Pharmaceutic, Grand Aquila Hotel Bandung – Indonesia Oct. 31 – Nov. 1st.
5. Hestriy Ratih, Heni Rachmawati, **Sundani Nurono**," Micro-encapsulation of papain With Gastric Resistance Polymer and Enteric Release, 2006, International Conference on Mathematics and Natural Sciences (ICMNS), November 29 – 30, ITB Bandung – Indonesia.

6. **Sundani N. Soewandhi**, Fikri Alatas, Ilma Nugrahani " Identification of Interaction Between Benserazid and Levodopa", 2007, The International Conference on Neutron and X-Ray Scattering 2007, Bandung. Indonesia July 29-31, (poster)
7. Ilma Nugrahani, Sukmadjaja Asyarie, **Sundani Nurono Soewandhi**, Slamet Ibrahim, " Characterization of The Eutectics Mixture Crystal From Ethanol of Paracetamol- Pseudoephedrin hydrochloride by DSC, XRD and Polarization Microscope as Cool Contacs Methods Development ", 2007, The International Conference on Neutron and X –Ray Scattering in Materials Science and Biology 2007, Indonesia July 23-31,
8. Erizal Zaini, Yeyet C Sumirtapura, **Sundani N. Soewandhi**, Auzal Halim, Formation of Cocrystal Between Sulfamethoxazol and Trimethoprim by Solid State Grinding, 2008, ASEAN Scientific Conference in Pharmaceu-tical Technology 2008, 1st – 3rd June, organized by MSPT and School of Pharmaceutics Sciences, USM, Penang, Malaysia.
9. Erizal Zaini, Yeyet C Sumirtapura, **Sundani N. Soewandhi**, Auzal Halim, 2009, Transformation of Cocrystalline Phase in Binary Mixture of Tri-methoprim and Sulfamethoxazole by Slurry Technique, Makassar International Symposium on Pharmaceutical Science, 19-20 March, Makassar

PUBLIKASI NASIONAL

1. **Sundani Nurono**, Kristalografi Dalam Farmasi, 1986, Pharos Bulletin, 5, 3-4

2. **Sundani Nurono**, 1986, Antaraksi Fisik Kristal Fenobarbital dan Isopropilantipirina, *Acta Pharm.Ind.* Vol.XI, No.1, 12-20
3. Charles Siregar, Uu Mar'u, **Sundani Nurono**, 1986, Pengaruh Formula dan Teknik Pembuatan Terhadap Kualitas Tablet Deksametason, *Acta Pharm. Ind.*, Vol.XI, No.2, 43-51
4. **Sundani Nurono**, 1986, Tribomekanik dan Cara Mengatasi Dampak Negatifnya Dalam Farmasi, *Acta Pharm.Ind.* Vol.XI, No.3, 99-102
5. **Sundani Nurono**, Fauzi Sjuib, J.Sacramento Tarigan, 1986, Tablet Ketoprofen dengan Pelepasan Diperlambat, *Acta Pharm.Ind.* Vol.XI, No.4, 107-118
6. **Sundani Nurono**, 1987, Polimorfisma Obat, *Pharos Bulletin*, 5, 10-13
7. **Sundani Nurono**, C. Führer, 1988, Pengaruh Energi Mekanik Terhadap Struktur Kristal Amobarbital, *Acta Pharm. Ind.*, Vol. XIII, No. 2, 55-63
8. **Sundani N.**, Soediro S., Elin Y., L. Troskialina and Bevi L., 1995 Etherification of Iles Mannan To Improve Its Usage as Excipient on Pharmaceutical Technology, *Proceedings ITB*, Vol. 28, No. 1, Supplemen, 2-18
9. **Sundani N.**, Soediro S., Elin Y., L. Troskialina and Bevi L., 1998, Standardization and Application of Mannan Ether in Developing Pharmaceuticals Formulas, *Proceedings Institut Teknologi Bandung*, Vol. 30, No.1, 21-34
10. **Sundani Nurono S.**, 1999, Antaraksi Fisik Padatan pada Kombinasi Senyawa Aprobarbital dan Isopropilantipirina, *Jurnal Matematika dan Sains*, Vol.4, No.1, 20-31
11. **Sundani Nurono S.**, Moegihardjo, Rachmat M., dan Soebarno, 2000, Kinetika Transformasi Polimorfik Senyawa Barbital dengan Metode Difraksi Sinar X, *Majalah Farmasi Indonesia* 11 (3)
12. **Sundani N..Soewandhi**, Jessie S. Pamudji, Rachmat Mauludin , Moegihardjo, 2005 , "Profil Disolusi Campuran Peritektik Mixed-crystals Ibuprofen dan Asetaminofen", *Acta Pharmaceutica Indonesia*, No.2, Vol XXX, 68-71,
13. Sukmadjaja Asyarie, **Sundani Nurono**, Yedi Herdiana, 2005, "Pembuatan Mikroenkapsulasi Glibenklamid dengan menggunakan Polimer Kitosan Natrium Alginat", *Acta Pharmaceutica Indonesia*, No.3, Vol XXX, 94 -100,
14. **Sundani Nurono S.**, Harry Martha W., Rachmat Mauludin, 2006, Senyawa Molekular AmBn Melebur Kongruen Yang Terbentuk Dari Campuran Trimetoprim dan Sulfametoksazol, *Artocarpus*, Media Pharmaceutica Indonesiana, No. 1, Vol. 6, 10-17,
15. Lusiana, **Sundani Nurono S.**, Sukmadjaja Asyarie, 2007, Formulasi Tablet Efervesen Estrak Air Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (scheff) Boerl), *Artocarpus*, Media Pharmaceutica Indonesiana, Vol. 7, No. 1, 39-48,
16. Fikri Alatas, **Sundani Nurono S.**, Sukmadjaja Asyarie, 2006, Pengaruh Konsentrasi PEG 4000 terhadap Laju Disolusi Ketoprofen dalam Sistem Dispersi Padat Ketoprofen-PEG 4000, *Majalah Farmasi Indonesia*, 17(2), 57-62,
17. **Sundani Nurono Soewandhi**, Ni Nyoman Wiwik Sutrisni, 2006, Formulasi Pelet Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum*) yang disalut dengan Etermanan dan Uji Mukoadhesifnya „Jurnal sains dan Teknologi Farmasi, Vol 11, No. 2, 48-57
18. **Sundani Nurono**, Abdul Murat, 2007, Identifikasi Jenis Interaksi

- Sistem Biner Antara Metampiron dan Fenilbutazon, Acta Pharmaceutica Indonesia, No.3, Vol XXX, 6-11,
19. **Sundani N Soewandhi**, Kosasih, Rachmat Mauludin, Irvan Khaerudin, 2007, " Pengaruh Energi Mekanik dan Termik Terhadap Senyawa Rifampisin ", Majalah Farmasi Indonesia, 18(3), 124 – 132
 20. **Sundani Nurono Soewandhi**, Azas Rulyaqien dan Rini Indardini, 2007, Polimorfisme Diklofenak Natrium, Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi, Vol. 12, No. 1
 21. Sukmadjaja Asyarie, **Sundani Nurono S**, Revi Yenti, 2007, Pengaruh Pembentukan Komplek Inklusi Ketoprofen dalam β – Siklodekstrin terhadap Laju Disolusi Ketoprofen ", Majalah Kedokteran Indonesia Vol. 57, No.1.
 22. Ilma Nugrahani, Slamet Ibrahim, **Sundani Nurono Soewandhi**, Sukmadjaja Asyarie, 2007, Karakterisasi Rekrystalit Antalgin-Fenilbutazon dengan Pelarut Aseton sebagai Suatu Sistem Interaksi Fisika", Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia, Vol.5, Nomor 1.
 23. **Sundani Nurono Soewandhi**, Aris Haryana, 2007, Pengaruh Milling Terhadap Laju Disolusi Campuran Metampiron dan Fenilbutazon, Majalah Ilmu Kefarmasian Vol.IV, No.2, 73-80
 24. **Sundani Nurono Soewandhi**, Pengembangan Budaya Knowlegde Based Economy di Kampus, Jurnal Karya Ilmiah Joglo, Vol XIX, No1, 108-115

PROSIDING SEMINAR NASIONAL

1. **Sundani Nurono Soewandhi**, Aldi Daswanto, 2005, Identifikasi Jenis

- Interaksi Fisika antara Fenobarbital dan Kofein dengan Metode Analisis Termal, Kongres Ilmiah XIV Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, Kuta-Bali
2. **Sundani N. Soewandhi**, Deni Noviza, Ilma Nugrahani, 2007, Identification of Type of Physical Interaction Between Acetaminophen with Pseudoephedrine hydrochloride, and its Influence on the Dissolution Characteristics of Acetaminophen, Kongres Ilmiah XV ISFI, Jakarta
 3. **Sundani N. Soewandhi**, Annas Trisaksono, 2007, Release Profile of Propanolol Hydrochloride from Controlled Release Tablet that was made using Eudragit RSPO Matrixs by Wet Granulation Method, Kongres Ilmiah XV ISFI, Jakarta
 4. Ilma Nugrahani, Sukmadjaja Asyarie, **Sundani Nurono Soewandhi**, Slamet Ibrahim, 2007, Polimerisasi dan Solvatomorfi Amoksisisilina trihidrat Setelah Proses Beku Kering", Kongres Ilmiah XV ISFI, Jakarta
 5. **Sundani Nurono Soewandhi**, Ni Nyoman Wiwik Sutrisni, I Ketut Adnyana, As'arie Nawawi, 2008, Laju Disolusi dan Stabilitas Pelet Ekstrak Air Bawang Putih (*Allium sativum*), Seminar Ilmiah ISFI XVI, Inna Garuda Hotel, Jogyakarta

HIBAH PENELITIAN

1. **Sundani Nurono**, Uu Mar'u, Pengaruh Formula dan Teknik Pembuatan Terhadap Kualitas Tablet Deksametason, 1985-1986; DPP/SPP ITB
2. **Sundani Nurono**, Soediro Soetarno, Elin Yulinah, Etherification of Iles

- Mannan To Improve Its Usage as Excipient on Pharmaceutical Technology, The Asahi Glass Foundation Seminar, ITB, Bandung, 1992-1993; The Asahi Glass Foundation, Jepang
3. Gatot HP, **Sundani Nurono**, Purification of Water Polluted by Hydrogen Sulphide Gas, 1992-1993; The Toray Foundation, Jepang
 4. **Sundani Nurono**, Elin Yulinah, Uu Mar'u, Pemanfaatan Belerang Indonesia Sebagai Bahan Baku dan Sediaan Obat, 1992-1993; Hibah Bersaing I/1, Ditbinlitabmas, Ditjen Dikti
 5. **Sundani Nurono**, Soediro Soetarno, Elin Yulinah, Standardization and Application of Mannan Ether on Developing Pharmaceutical Formulas, 1993-1994; The Asahi Glass Foundation, Jepang
 6. **Sundani Nurono**, Elin Yulinah, Uu Mar'u, Pemanfaatan Belerang Indonesia Sebagai Bahan Baku dan Sediaan Obat, 1993-1994; Hibah Bersaing I/2, Ditbinlitabmas, Ditjen Dikti
 7. **Sundani Nurono**, Elin Yulinah, Uu Mar'u, Pemanfaatan Belerang Indonesia Sebagai Bahan Baku dan Sediaan Obat, 1994-1995; Hibah Bersaing I/3, Ditbinlitabmas, Ditjen Dikti
 8. **Sundani Nurono**, Soediro Soetarno, Elin Yulinah, Pembuatan Eter Manan Skala Pilot dari Kandungan Glukomanan Umbi Iles-iles (*Amorphophallus oncophyllus*) untuk Digunakan sebagai Bahan Penolong Sediaan Farmasi, 1995-1996; Riset Unggulan Terpadu III/1, KMNRT 1995-1996
 9. **Sundani Nurono**, Soediro Soetarno, Elin Yulinah, Pembuatan Eter Manan Skala Pilot dari Kandungan Glukomanan Umbi Iles-iles (*Amorphophallus oncophyllus*) untuk Digunakan sebagai Bahan Penolong Sediaan Farmasi, 1996-1997; Riset Unggulan Terpadu III/2, KMNRT 1996-1997;

10. **Sundani Nurono**, Moegiharjo, Rahmat Mauluddin, Kinetika Transformasi Polimorfik Senyawa Veronal, 1999-2000; Penelitian Dasar, Ditbinlitabmas
11. **Sundani Nurono**, Jessie S. Pamudji, Mugihardjo, Rahmat Mauluddin, Risiko Kritalografik Campuran Asetaminofen dan Ibuprofen dalam Sediaan Tablet, Hibah Bersaing IX/1, Ditbinlitabmas
12. **Sundani Nurono**, Jessie S. Pamudji, Tri Suciati, Formulasi Serbuk Kering Buah Mengkudu Instan Aman Bagi Penderita Diabetes, 2001; PT Rinjaya Cagar Sakti
13. **Sundani Nurono**, Jessie S. Pamudji, Mugihardjo, Risiko Kristalografik Campuran Asetaminofen dan Ibuprofen dalam Sediaan Tablet, 2002; Hibah Bersaing IX/2, Ditbinlitabmas
14. **Sundani Nurono Soewandhi**, Fikri Alatas, Ilma Nugrahani, Metode Dingin untuk Mendeteksi Interaksi Fisika Benzerazid-Levodopa, 2006; Riset Fakultas, Hibah ITB
15. **Sundani Nurono Soewandhi**, Ni Nyoman Wiwik Sutrisni, As'ari Nawawi, Ketut Adnyana, Formulasi Pelet Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum* L.) yang Disalut Dengan Etermanan dan Uji Antilipidemia, 2006; Hibah Bersaing DP2M Ditjen Dikti
16. **Sundani Nurono Soewandhi**, Ni Nyoman Wiwik Sutrisni, As'ari Nawawi, Ketut Adnyana, Formulasi Pelet Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum* L.) yang Disalut Dengan Etermanan dan Uji Antilipidemia, 2007; Hibah Bersaing DP2M Ditjen Dikti
17. **Sundani Nurono Soewandhi**, Erizal Zaini, Teddy Wirawan, Heni Rachmawati, Nanoenkapsulasi Papain untuk Sediaan Gastric Resistance dan Peningkatan Absorbsi melalui Mukosa Usus, Riset Fakultas, Hibah ITB, 2007 Riset Fakultas, Hibah ITB, 2007

18. Erizal, Yeyet Cahyati, **Sundani Nurono**, Auzal Halim; Pembentukan Kokristal Trimetoprim-Sulfametksazol dan Pengaruhnya terhadap Sifat Fisikokimia dan Potensi Antibakteri, Riset HB Tahun 2009
19. Erizal, Yeyet Cahyati, **Sundani Nurono**, Auzal Halim; Kinetika Transformasi Padat pada Sistem Biner Trimetoprim-Sulfametksazol, Riset Doktor DP2M Ditjen Dikti, 2009
20. **Sundani Nurono**, Ilda Fidriany, Diky Mudhakir, Rachmat Mauludin, Ni Putu Ayu Dewi Wijayanti; Pelet salut enterik Ekstrak Umbi Lapis kucai (*Allium schoenoprasum*), Riset KK ITB Tahun 2010

PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT

1. **Sundani Nurono**, 1986, Buku Pedoman Penggunaan dan Pertanggungjawaban Dana Proyek P2T-ITB dari Rupiah Murni dan Pinjaman Luar Negeri, P2T ITB
2. **Sundani Nurono**, 1988, Buku Pedoman Penggunaan dan Pertanggungjawaban Dana Proyek P2T-ITB dari Rupiah Murni dan Pinjaman Luar Negeri, P2T ITB
3. Tim Penyusun 6 Tahun Master Plan Akademik dan Fisik Universitas Pembangunan Nasional (UPN), 1992
4. Tim Survai Evaluatif 10 Perguruan Tinggi Penyelenggara Pendidikan Pasca Sarjana, Lembaga Penelitian ITB, 1993
5. Ketua Tim Penyusun Pedoman Penyusunan Proposal Program Vucer, Edisi I, Ditjen DIKTI, 1994
6. Tim Penyusun Master Plan Akademik dan Fisik Sekolah Magnet (Insan Cendekia), Lembaga Penelitian ITB, 1995

7. Ketua Tim Penyusun Pedoman Penyusunan Proposal Program Vucer, Edisi II, Ditjen DIKTI, 1995
8. Ketua Tim Penyusun Biaya Satuan Pendidikan Politeknik di Indonesia, PEDC, 1995
9. Ketua Tim Penyusun Unit Perawatan dan Perbaikan di dalam Organisasi Politeknik dan Aktivitasnya, PEDC, 1995
10. Ketua Tim Penyusun Direktori Program Vucer I, Ditjen DIKTI, 1996
11. Ketua Tim Pedoman Penyusunan Proposal Program Vucer, Edisi III, Ditjen DIKTI, 1997
12. Ketua Tim Penyusun Profil Industri Kecil di Daerah Jawa Barat, Ditjen DIKTI, 1997
13. Ketua Tim Penyusun Direktori Program Vucer Edisi II, Ditjen DIKTI, 1997
14. Ketua Tim Penyusun Direktori Program Vucer Edisi III, Ditjen DIKTI, 1997
15. Ketua Tim Penyusun Direktori Program Vucer Edisi IV, Ditjen DIKTI, 1998
16. Ketua Tim Penyusun Pedoman Pengusulan Pendirian dan Pengembangan Politeknik serta Program Diploma, P5D, 1998
17. Ketua Tim Penyusun Pedoman Teknologi, Proses dan Pengembangan Produk Untuk Politeknik Indonesia, P5D, 1998
18. Tim Penyusun Pedoman Penyusunan Proposal Program Pengembangan Kewirausahaan di Perguruan Tinggi, Ditjen DIKTI, 1998
19. Tim Penyusun Pedoman Penyusunan Proposal Program Vucer Multi Tahun (Vucer Non Migas) di Perguruan Tinggi, Ditjen DIKTI, 1998

20. Ketua Tim Penyusun Biaya Satuan Pendidikan Pasca Sarjana di Indonesia, Lembaga Penelitian ITB, 1998
21. Ketua Tim Penyusun Direktori Program Vucer Edisi V, Ditjen DIKTI, 1999
22. Ketua Tim Penyusun Biaya Satuan Pendidikan Sarjana dan Program Diploma 3 di Indonesia, Lembaga Penelitian ITB, 1999
23. Ketua Tim Penyusun Kebutuhan Sarana Pendidikan Tinggi di Indonesia, Lembaga Penelitian ITB, 1999
24. Anggota Tim Studi Optimization of Utilization of Existing University Resources, LAPI ITB, 1999
25. Ketua Tim Studi Monitoring and Evaluation of Indonesian Higher Education Research, Ditjen DIKTI, 1999
26. Ketua Tim Penyusun Direktori Program Vucer Edisi VI, Ditjen DIKTI, 2000
27. Tim Studi Establishment of a Viable Research Monitoring and Evaluation System, LAPI ITB, 2000
28. Tim Penyusun Pedoman Pelaksanaan Penelitian dan Pengabdian pada Masyarakat oleh Perguruan Tinggi, Edisi V, Cetakan Kedua, Ditjen DIKTI, 2000
29. Ketua Tim Penyusun Direktori Program Vucer Edisi VII, Ditjen DIKTI, 2001
30. Ketua Tim Penyusun Sistem Monev KMNRT, Kementrian Negara Riset dan Teknologi, 2001
31. Ketua Tim Penyusun Panduan Monitoring dan Evaluasi Penelitian Unggulan Terpadu, Kementrian Negara Riset dan Teknologi, 2001
32. Ketua Tim Penyusun Sistem Informasi Program Riptek, Kementrian Negara Riset dan Teknologi, 2001
33. Ketua Tim Studi Pemantauan dan Evaluasi Hasil Program dan Manajemen Riptek Nasional Tahun 1997/1998-1999/2000, Kementrian Negara Riset dan Teknologi, 2001
34. Ketua Tim Studi Pemantauan dan Evaluasi Manfaat Serta Dampak Program RUT dan RUK selama Periode Tahun 1993-2000, Kementrian Negara Riset dan Teknologi, 2001
35. Ketua Tim Studi Peningkatan Kemampuan Adopsi Teknologi di Lingkungan Industri Kecil, Kementrian Negara Riset dan Teknologi, 2001
36. Ketua Tim Studi Perhitungan Indeks Sitasi Nasional dan Faktor Dampak Artikel RUT IV-VII, Kementrian Negara Riset dan Teknologi, 2001
37. Ketua Tim Studi Perhitungan Faktor Dampak Penelitian Nasional Bidang Pertanian, Kementrian Negara Riset dan Teknologi, 2002
38. Ketua Tim Penyusunan Indikator Kinerja Lembaga Riptek, Kementrian Negara Riset dan Teknologi, 2002
39. Ketua Tim Penyusun Sistem Pembiayaan Penelitian Lembaga Riptek, Lembaga Penelitian ITB, 2002
40. Juri Pimnas XV, Unair, Surabaya, 2002
41. Tim Penyusun Panduan Pelaksanaan Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat, Edisi VI, Ditjen DIKTI, 2002
42. Ketua Tim Penyusun Model Critical Mass Periset di Lembaga Riset Nasional, Kementrian Negara Riset dan Teknologi, 2003
43. Ketua Tim Penyusun Riset Unggulan Nuklir untuk Regulasi, Bapeten,

- LPPM ITB, 2003
44. Ketua Tim Penyusun Model Biaya Satuan Pendidikan Tinggi Indonesia, LPPM ITB, 2003
 45. Ketua Tim Penyusun Model Rekrutmen Dosen, LPPM ITB, 2003
 46. Juri Pimnas XVI, UNS Surakarta, 2003
 47. Nara Sumber Pelatihan Nasional Penulisan Publikasi Hasil Penelitian dan Pengabdian pada Masyarakat Berwawasan Nasional dan Internasional bagi PTN-PTS se Sumatra, Bengkulu, 2003
 48. Anggota Tim Master Plan Akademik dan Fisik Sekolah Tinggi Teknologi Bontang, Kalimantan Timur, LAPI ITB, 2003-2007
 49. Anggota Tim Penyusun Panduan Pelaksanaan Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat, Edisi VII, Ditjen DIKTI, 2003
 50. Ketua Tim Penyusun Model Perhitungan Critical Mass Tenaga Pendidik di Perguruan Tinggi, Ditjen DIKTI, 2004
 51. Sekretaris Tim Penyusun Biaya Satuan Pendidikan Tinggi Indonesia, Depdiknas, 2004
 52. Keynote speaker Perkembangan Teknologi Kapsul Dalam Bidang Farmasi, Solid Dose Symposium Co-Operation By IMA/ ZANASI & CAPSUGEL, Sheraton Media, Jakarta, 22/06/2004
 53. Keynote speaker Powder Formulation Technology, Workshop of *Powder technology and Macofar Filling Process Co-Operation By Capsugel and Macofar Italy*, Sheraton Media, Jakarta Sheraton Media, Jakarta, 30/09/2004
 54. Juri Pimnas XVII, STT-Telkom Bandung, 2004
 55. Juri Pimnas XVII, Unand, Padang, 2005
 56. Seminar Sehari Crystallographic & Polymorphisme, Indofarma, Cikarang, Indofarma, Cikarang
 57. Nara Sumber Pelatihan Penulisan Proposal Penelitian Dosen Muda Dan Pengabdian Kepada Masyarakat, Unikom, Bandung, 11-12/12/2006
 58. Keynote speaker Keynote speaker *Physical Interaction Between Medicine*, Lokakarya PT Capsugel, Hotel J.W. Marriot, Surabaya, 22/02/2006
 59. Keynote speaker *Physical Interaction on Medicine Ingredients "Impact of Physical Interaction on Solid Dose Formulation*, Lokakarya PT Capsugel, Hotel Sheraton, Jakarta, 01/02/2006
 60. Juri Pimnas XVIII, Unmuh Malang, 2006
 61. Tim Pelatihan Teknologi Sediaan Solida, SF-ITB, 9 – 31/07/2007
 62. Ketua Tim Studi Unit-Usaha Jasa Industri, DP2M Ditjen Dikti, 2007
 63. Juri Pimnas XIX, Unila Lampung, 2007
 64. Keynote speaker *The Physical Phenomena On Direct Compression*, EMerck One Day Seminar, Arya Duta Hotel, Jakarta, 25/03/2008
 65. Keynote speaker *How To Select Materials For Direct Compression*, EMerck One Day Seminar, Arya Duta Hotel, Jakarta, 25/03/2008
 66. Juri Pimnas XX, Unissula Semarang, 2008
 67. Juri Mahasiswa ITB Berprestasi, ITB, 2008
 68. Keynote speaker Teknik Seleksi Bahan Tabletasi Langsung, One Day Colorcon Seminar, Novotel, Mangga Dua Jkt, 12/08/2008
 69. Ketua Tim Penyusun Pedoman Program Kreativitas Mahasiswa, Ditjen DIKTI, 2009

70. Ketua Tim Penyusun Pedoman PIMNAS 2009, Ditjen DIKTI, 2009
71. Juri Mahasiswa ITB Berprestasi, ITB, 2009
72. Ketua Tim Penyusun Pedoman Pengabdian kepada Masyarakat 2009,
Ditjen DIKTI, 2009
73. Nara Sumber In House Training Teknik Tabletasi LAFIAD, Bandung,
2009
74. Ketua Juri Pimnas XXI, Unibraw, Malang, 2009

KEANGGOTAAN PROFESI

1977-2009 Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, ISFI

2009 Ikatan Apoteker Indonesia, IAI

1997-skrg *Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik,
APV atau International Association for Pharmaceutical
Technology*

PENGHARGAAN

Satyalencana Karya Satya XX Tahun Presiden RI 15/04/2003

Lencana Pengabdian 25 Tahun ITB Rektor ITB 13/08/2007

Satyalencana Karya Satya XXX Tahun Presiden RI 30/07/2007

