

**Title:**

**Pembuatan garam ibuprofen dan aplikasinya dalam sediaan tablet.**

1. Submitted to the journal "Indonesian Journal of Pharmacy" (22-10-2009)
2. Revision (01-12-2009)
3. Revised version submitted (01-12-2009)
4. Proof reading (06-01-2010)

**1. Submitted to the journal "Indonesian Journal of Pharmacy" (22-10-2009)**

## KIRIM ARTIKEL JURNAL

---

From: lannie hadi (lanhadi@yahoo.com)

To: mfi@ugm.ac.id

Date: Thursday, October 22, 2009 at 10:41 AM GMT+7

---

Selamat siang,  
Bersama e-mail ini saya kirimkan artikel jurnal saya.

Adapun data-data saya:

Nama : Lannie Hadisoewignyo (mahasiswa S3 UGM)  
Instansi : Unika Widya Mandala Surabaya  
Alamat : Jl. Dinoyo 42-44, Surabaya-60265  
Hp : 031-70007576 / 087852942829

Terima kasih atas bantuan dan kerjasamanya.

Salam,  
Lannie



Gambar.docx  
4.3MB



Naskah-by Lannie Hadisoewignyo.docx  
53.5kB

## PEMBUATAN GARAM IBUPROFEN DAN APLIKASINYA DALAM SEDIAAN TABLET

Lannie Hadisoewignyo <sup>1\*)</sup>, Achmad Fudholi <sup>2)</sup>, M. Muchalal <sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

<sup>2)</sup>Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

<sup>3)</sup>Fakultas MIPA Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

---

### Abstrak

Ibuprofen merupakan suatu obat antiinflamasi yang praktis tidak larut dalam air. Selain itu, titik leleh yang rendah dan sifat alir yang kurang baik dari ibuprofen dapat mempersulit dalam proses fabrikasinya.

Penelitian ini bertujuan membuat bentuk garam natrium dari ibuprofen yang memiliki kelarutan dalam air yang baik.

Garam natrium ibuprofen diperoleh dengan mereaksikan ibuprofen dengan natrium hidroksida, kemudian dilakukan karakterisasi dengan menggunakan TG/DTA, DSC, spektrofotometer UV-VIS, spektrofotometer IR, difraksi sinar-X, dan SEM. Pembuatan tablet dilakukan dengan metode granulasi basah.

Hasil yang diperoleh dari karakterisasi natrium ibuprofen hasil sintesis menunjukkan bahwa natrium ibuprofen hasil sintesis merupakan bentuk dihidrat dengan titik leleh 199,9 °C. Granul natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki sifat alir yang lebih baik dan densitas yang lebih besar dibanding dengan granul ibuprofen. Pada pengujian mutu fisik tablet, tampak bahwa formula tablet natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki kompaktilitas yang lebih baik dibanding dengan formula tablet ibuprofen.

Bentuk garam natrium dari ibuprofen menunjukkan kecepatan pelepasan yang lebih tinggi dari pada ibuprofen sehingga dapat memberikan mula kerja obat yang lebih cepat.

**Kata kunci:** natrium ibuprofen, ibuprofen, disolusi.

### Abstract

Ibuprofen is an anti-inflammatory drug and is practically insoluble in water. The low melting point and the poor flowability of ibuprofen can lead to production problems in the fabrication.

The purpose of this research was to make the sodium salt form of ibuprofen which has better solubility in water.

Sodium salt of ibuprofen was prepared by react the ibuprofen and sodium hydroxide, then characterized with TG/DTA, DSC, spectrophotometer UV-VIS, spectrophotometer IR, X-ray diffraction, and SEM. Tablets were prepared by wet granulation method.

The result showed that sodium ibuprofen result of the synthesis is dehydrate form with melting point is 199.9 °C. Granule of sodium ibuprofen result of the synthesis had better flowability and bigger density compared with the ibuprofen granule. The physical characterization of the

tablet showed that the formula of sodium ibuprofen result of the synthesis had better compactibility compared with the ibuprofen formula.

The sodium salt of ibuprofen showed the higher release rate than ibuprofen so can give the rapid onset of action.

**Key words:** sodium ibuprofen, ibuprofen, dissolution.

## **Pendahuluan**

Ibuprofen adalah obat anti inflamasi yang banyak digunakan dengan dosis lazim yang besar (200-800 mg), baik dalam bentuk kapsul maupun dalam bentuk tablet. Ibuprofen merupakan bahan obat yang hidrofobik dan sukar larut dalam air, sehingga disolusi merupakan masalah yang perlu mendapat perhatian (Anonim, 1997, Shaw *et al.*, 2005).

Menurut *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), ibuprofen termasuk obat golongan II yaitu obat yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Ibuprofen memiliki kelarutan intrinsik kira-kira 0,06 mg/ml (Shaw *et al.*, 2005) serta memiliki nilai  $D_0$  (*dose number*) = 160, sehingga ibuprofen termasuk obat dengan kelarutan rendah (Kasim *et al.*, 2004).

Disolusi merupakan masalah dalam penggunaan ibuprofen sebagai bahan aktif dalam suatu bentuk sediaan obat, disamping titik leleh yang rendah dari ibuprofen (75-77 °C) dan sifat alir yang buruk. Hal ini juga menjadi masalah dalam formulasinya (Lund, 1994; Kasim *et al.*, 2004).

Berdasarkan masalah-masalah yang ada pada ibuprofen, baik dalam hal disolusi maupun formulasinya, maka pembentukan garam dari ibuprofen dapat menjadi salah satu solusi dari problem yang ada, tanpa

merubah sifat farmakologinya, karena pembentukan garam tidak mengubah struktur kimia dari senyawa (Dong, 2005). Garam dari ibuprofen dapat meningkatkan disolusi obat dengan meningkatkan kemampuan untuk terbasahi dan meningkatkan kelarutan dalam air; serta dapat meningkatkan titik leleh dari ibuprofen sehingga masalah pada saat pengeringan dan pencetakan tablet dalam formulasi dapat teratasi. Dengan dibuatnya ibuprofen menjadi bentuk garam akan meningkatkan densitas serbuk dan mengurangi porositas serbuk sehingga dapat memperbaiki sifat alir, dan dapat memberikan karakteristik granul yang baik.

Untuk mencapai tujuan di atas, maka ibuprofen dibuat menjadi bentuk garamnya dengan jalan mereaksikan ibuprofen dengan larutan natrium hidroksida dalam air, dengan perbandingan molar ibuprofen sedikit lebih besar dari natrium hidroksida.

## **Metodologi**

### **Alat**

Mesin tablet *single punch* (model TDP, Shanghai, China), *monitored tapping device* (Erweka, Germany), *hardness tester* (Schleuniger Hardness Tester, tipe 6D-30, Germany), *friabilation tester* (Erweka, tipe TA-3, Germany), *dissolution tester* (Erweka, tipe DT70, Germany), spektrofotometer UV-VIS (Hitachi, tipe U-1100, Japan), spektrofotometer IR (Shimadzu, IR-Prestige-21), *Electrothermal Melting Point Apparatus* (*Electrothermal 9100*), *Thermal Gravimetry/Differential Thermal Analysis*

(TG/DTA-Seiko SSC 5200H, Seiko Instrument Inc.Tokyo, Japan), *Differensial Scaning Calorimetry* (DSC-Seiko SSC 5200H, Seiko Instrument Inc.Tokyo, Japan) , Difraktometer sinar-X (JEOL JDX 3530, Japan).

## **Bahan**

Ibuprofen (BP/Ph.Eur, Shasun Chemicals And Drugs Limited, Pondicherry, India), laktosa monohidrat (DMV International-Veghel-the Netherlands, Netherland), amilum jagung, magnesium stearat (Peter Greven CV, Nederland), natrium hidroksida (pa; Merck, Darmstadt, Germany), kalium dihidrogen fosfat (pa; E Merck, Darmstadt, Germany).

## **Jalan Penelitian**

### **a. Pembuatan garam natrium ibuprofen**

Natrium hidroksida dilarutkan dalam air, kemudian dipanaskan di atas *hot plate magnetic stirrer* dengan suhu 60 – 65 °C. Ibuprofen dilarutkan sedikit-sedikit dalam larutan NaOH dan diaduk dengan menggunakan *magnetic stirrer* hingga seluruh ibuprofen larut. Larutan ibuprofen dalam NaOH dibiarkan pada suhu kamar sampai terbentuk kristal hasil sintesis. Kristal yang dihasilkan dimurnikan dengan rekristalisasi menggunakan aseton sebagai *anti solvent* dan dikeringkan kembali pada suhu kamar. Dilakukan karakterisasi dari kristal garam natrium ibuprofen yang diperoleh.

## **b. Karakterisasi garam natrium ibuprofen**

Penetapan pola termogram TG/DTA (*Thermal Gravimetry/Diferential Thermal Analysis*) dilakukan dengan cara menimbang 6 mg sampel, kemudian ditetapkan pola termogram pada rentang suhu 30-550 °C, dengan kecepatan pemanasan 10 °C/menit. Proses endotermik atau eksotermik yang terjadi dicatat pada rekorder, selain itu diamati persentase air yang hilang.

Penetapan pola termogram DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) dilakukan dengan cara menimbang 6 mg sampel, kemudian ditetapkan pola termogram pada rentang suhu 30-230 °C, dengan kecepatan pemanasan 10 °C/menit. Proses endotermik atau eksotermik yang terjadi dicatat pada rekorder.

Spektrum ultraviolet diperoleh dengan cara mengamati serapan ibuprofen dan natrium ibuprofen dalam larutan NaOH 0,1 N, pada panjang gelombang antara 200-400 nm.

Spektrum Inframerah diperoleh dengan cara mengamati serapan dari pelet ibuprofen maupun natrium ibuprofen pada bilangan gelombang 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ . Pelet diperoleh dengan cara menimbang sampel dengan kadar 1-2% yang digerus bersama KBr sampai halus dan homogen, kemudian campuran tersebut ditekan dengan penekan hidrolik dalam ruangan hampa selama 5 menit sehingga diperoleh *pellet* yang transparan. Selanjutnya *pellet* tersebut dimasukkan dalam alat spektrofotometer inframerah.



Penetapan pola difraksi sinar-X dilakukan dengan cara menimbang 5 mg serbuk, diamati pada sudut  $2\theta$ , interval 5 - 50°, dengan radiasi Cu-K $\alpha$ .

Morfologi permukaan partikel diamati dengan menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscopy*), sedangkan ukuran partikel ditentukan dengan metode pengayakan.

### **c. Pembuatan tablet**

Tablet ibuprofen dan natrium ibuprofen dibuat dengan menggunakan metode granulasi basah, dengan komposisi formula tercantum pada Tabel 1. Laktosa monohidrat digunakan sebagai pengisi, amilum jagung digunakan sebagai pengikat dan magnesium stearat sebagai pelicin. Bahan aktif (natrium ibuprofen/ibuprofen) dicampur dengan laktosa monohidrat, lalu ditambahkan musilago amilum jagung sampai terbentuk massa granul, kemudian diayak dengan ayakan no. *mesh* 20. Granul dikeringkan dengan menggunakan oven pada 55 °C selama 1 jam. Granul kering diayak dengan ayakan no. *mesh* 20. Sebagai fase luar, ditambahkan magnesium stearat, dicampur homogen dan dilakukan pengamatan sifat fisik granul. Campuran ditablet dengan tekanan kompresi yang sama (0,25 ton).

### **d. Karakterisasi granul:**

Sifat alir granul ditentukan dengan cara menimbang 100 gram granul, kemudian dimasukkan ke dalam corong, dan dihitung waktu yang diperlukan granul untuk melewati corong tersebut.

Tabel I. Formula tablet ibuprofen dan natrium ibuprofen

Komposisi	Jumlah (mg) per tablet	
	Tablet Ibuprofen	Tablet Natrium Ibuprofen
Ibuprofen	400	-
Natrium ibuprofen	-	512,5
Laktosa monohidrat	271,5	271,5
Amilum jagung	8	8
Magnesium stearat	8	8
BOBOT TOTAL	687,5	800

*Carr's index* dan *Hausner-ratio* ditentukan dengan cara mengisikan bahan yang akan diuji ke dalam gelas ukur volume 100 ml, setelah itu dengan menggunakan *motorized tapping device* dilakukan penghentakan sebanyak 500 kali, dan diamati volume akhir serbuk.

$$Carr's\ index = \frac{\rho_{tapped} - \rho_{bulk}}{\rho_{tapped}} \times 100\%$$

$$Hausner\ ratio = \frac{\rho_{tapped}}{\rho_{bulk}}$$

Serbuk yang ada di dalam gelas ukur ditimbang bobotnya, kemudian dihitung *bulk density* ( $\rho_{bulk}$ ) dan *tapped density* ( $\rho_{tapped}$ ).

$$Bulk\ density = \frac{berat\ serbuk\ (gram)}{volume\ awal\ serbuk\ (ml)}$$

$$Tapped\ density = \frac{berat\ serbuk\ (gram)}{volume\ setelah\ pengetapan\ (ml)}$$

#### e. Karakterisasi tablet:

Keseragaman bobot tablet ditentukan dengan cara menimbang 20 tablet, lalu dihitung bobot rata-rata tiap tablet, sesuai dengan ketentuan seperti pada Tabel II.

Tabel II. Bobot tablet rata-rata dan penyimpangannya (Anonim, 1979)

Bobot tablet rata-rata	Penyimpangan (%) dari bobot tablet rata-rata	
	A	B
≤ 25 mg	15	30
26-150 mg	10	20
151-300 mg	7,5	15
> 300 mg	5	10

Kekerasan tablet ditentukan dengan cara tablet diletakkan pada alat *hardness tester* dengan skala awal 0, alat dijalankan sampai tablet pecah, skala pada alat dibaca pada saat tablet pecah dan nilai yang diperoleh menyatakan kekerasan tablet dalam Kp (Kilopound).

Kerapuhan tablet ditentukan dengan cara membebasdebukan dua puluh tablet kemudian ditimbang ( $W_0$ ), dimasukkan dalam *friabilation tester*, dan diputar selama empat menit dengan kecepatan 25 putaran per menit. Tablet dibebasdebukan lagi dan ditimbang ( $W$ ). Dihitung selisih beratnya dalam persen.

$$\text{Kerapuhan(\%)} = \frac{W_0 - W}{W_0} \times 100\%$$

Waktu hancur tablet ditentukan dengan cara memasukkan enam tablet ke dalam masing-masing tabung pada alat *disintegration tester*, selanjutnya alat dimasukkan ke dalam *beaker glass* yang telah diisi air/0,1 M HCl/dapar fosfat pH 7,2; pada suhu  $37 \pm 0,5$  °C. Tabung dinaikturunkan secara teratur, dan tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian yang tertinggal di atas kasa. Dicatat waktu hancurnya ketika tablet terakhir hancur (Anonim, 1979).

#### **f. Uji disolusi:**

Alat yang digunakan adalah USP tipe II (*paddle/dayung*). Tablet dimasukkan dalam labu disolusi, dibiarkan tenggelam ke dalam dasar labu sebelum diaduk. Uji disolusi dilakukan dalam larutan dapar fosfat pH 7,2, pada suhu  $37 \pm 0,5$  °C, dengan kecepatan putaran pengadukan 100 rpm, jarak dayung dari dasar labu adalah 2,5 cm. Uji disolusi dilakukan selama 1 jam dengan pengambilan sampel pada menit ke 10, 20, 30, 40, 50, dan 60 dengan volume 5,0 ml. Tiap kali pengambilan sampel, volume medium diganti dengan larutan medium baru dengan volume dan suhu yang sama. Volume medium disolusi yang digunakan 900,0 ml. Masing-masing sampel yang diperoleh ditentukan serapannya menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 265 nm.

### **Hasil dan Pembahasan**

#### **Karakteristik natrium ibuprofen hasil sintesis**

Dari pola termogram TG/DTA ibuprofen dan natrium ibuprofen hasil sintesis (Gambar 1) terlihat pada kurva TGA bahwa natrium ibuprofen merupakan bentuk dihidrat yang kehilangan dua molekul air melalui transisi endotermik antara 70 °C dan 90 °C. Hal ini sesuai dengan hasil pada kurva DTA yaitu munculnya puncak endotermik pada suhu  $\pm 80$  °C. Puncak endotermik kedua pada DTA muncul pada 199,9 °C yang berhubungan dengan proses meleleh dan merupakan titik leleh dari natrium ibuprofen hasil sintesis.

Dua molekul air yang hilang sesuai dengan kehilangan berat sejumlah 13,3%, yang secara teoritis adalah 13,6%. Sedangkan pada ibuprofen tidak tampak terjadinya dehidrasi, hanya tampak puncak endotermik yang menunjukkan titik leleh dari ibuprofen.

Pola termogram DSC dari senyawa ibuprofen dan natrium ibuprofen dapat dilihat pada Gambar 2. Pada suhu 102,1 dan 119 °C pada natrium ibuprofen hasil sintesis terlihat adanya puncak endotermik yang menunjukkan terjadinya dehidrasi dari natrium ibuprofen dihidrat menuju ke bentuk anhidrat. Puncak endotermik yang berikut terlihat pada suhu 204,5 °C, berkaitan dengan proses meleleh dari natrium ibuprofen hasil sintesis. Sedangkan pada ibuprofen hanya terlihat satu puncak endotermik yang berkaitan dengan proses meleleh dari ibuprofen.

Spektrum ultraviolet ibuprofen dan natrium ibuprofen dalam larutan NaOH 0,1 N dapat dilihat pada Gambar 3. Spektrum ultraviolet ibuprofen maupun natrium ibuprofen menunjukkan hanya terdapat satu puncak serapan yang tajam pada  $\lambda$  265 nm serta adanya puncak kecil di 272 nm. Berdasarkan spektrum ultraviolet ibuprofen dan natrium ibuprofen dapat disimpulkan bahwa tidak terjadi pergeseran puncak serapan, berarti tidak terjadi perubahan struktur pada natrium ibuprofen hasil sintesis.

Spektrofotometer inframerah digunakan untuk mengidentifikasi adanya gugus-gugus fungsi pada senyawa hasil sintesis. Interpretasi spektrum inframerah ditekankan pada pergeseran pita-pita puncak, pola, dan intensitas spektrum pada daerah bilangan gelombang yang

karakteristik pada spektrum ibuprofen dan natrium ibuprofen hasil sintesis. Spektrum inframerah ibuprofen dan natrium ibuprofen dapat dilihat pada Gambar 4.

Ibuprofen memiliki jarak absorpsi antara  $1760-1690\text{ cm}^{-1}$  karena adanya vibrasi rentangan yang khas dari gugus karbonil ( $\nu(\text{C-O})$ ). Adanya serapan O-H asam karboksilat yang sangat lebar, muncul pada daerah dari  $3300\text{ cm}^{-1}$  hingga  $2850\text{ cm}^{-1}$ . Selain itu, terdapat juga spektrum pada daerah  $1600-1500\text{ cm}^{-1}$  (rentangan C=C aromatis),  $1450-1375\text{ cm}^{-1}$  (bengkokan  $\text{CH}_3$ ), dan  $1300-1050\text{ cm}^{-1}$  (rentangan C-O) (Skoog *et al.*, 2007).

Pada natrium ibuprofen hasil sintesis menunjukkan frekuensi serapan C=O yang nilainya lebih rendah bila dibanding dengan asam karboksilatnya karena terjadi resonansi dan merupakan vibrasi dari rentangan ( $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ ). Selain itu, pada garam natrium ibuprofen hasil sintesis tampak adanya puncak serapan yang masih menunjukkan keberadaan gugus -OH yang muncul pada daerah  $3363,86\text{ cm}^{-1}$ ; hal ini disebabkan garam natrium ibuprofen yang dihasilkan merupakan bentuk dihidrat.

Pola difraksi sinar-X dari ibuprofen dan natrium ibuprofen hasil sintesis dapat dilihat pada Gambar 5. Pengukuran dengan sudut difraksi ( $2\theta$ ) menunjukkan puncak-puncak yang berbeda antara ibuprofen dan natrium ibuprofen, hal ini menunjukkan perbedaan dalam kristalinitas antara ibuprofen dan bentuk garam natriumnya.

Hasil foto *Scanning Electron Microscopy* (SEM) dari ibuprofen dan natrium ibuprofen hasil sintesis dapat dilihat pada Gambar 6. Morfologi permukaan partikel natrium ibuprofen hasil sintesis terlihat memiliki permukaan yang lebih kasar dibandingkan dengan ibuprofen. Keduanya cenderung membentuk agregat. Diameter geometris dari serbuk natrium ibuprofen hasil sintesis adalah 96,22  $\mu\text{m}$ , sedangkan untuk ibuprofen 76,4  $\mu\text{m}$ .

### **Karakterisasi granul**

Karakteristik granul ibuprofen maupun natrium ibuprofen hasil sintesis yang dibuat dengan metode granulasi basah, dapat dilihat pada Tabel III.

Granul ibuprofen dan natrium ibuprofen hasil sintesis yang dibuat dengan metode granulasi basah, memiliki kadar air yang berbeda. Kadar air granul natrium ibuprofen lebih kecil yaitu 2,26% dibanding dengan granul ibuprofen yang mengandung kadar air 6,35%, dengan waktu pengeringan yang sama.

Granul natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki sifat alir yang lebih baik dari granul ibuprofen, dibuktikan dengan nilai *Carr's index*, *Hausner ratio*, dan sudut diam yang lebih kecil dari pada ibuprofen, hal ini disebabkan karena ukuran partikel granul natrium ibuprofen hasil sintesis lebih besar dari pada granul ibuprofen. Syarat granul dapat mengalir dengan baik jika *Carr's index* tidak kurang dari 20%, dan *Hausner-ratio* kurang dari 1,25 (Wells, 1988). Menurut Guyot untuk 100 gram granul

atau serbuk dengan waktu alir lebih dari 10 detik akan mengalami kesulitan dalam penabletan (Fudholi, 1983); sedangkan syarat sudut diam granul yang dikehendaki adalah 25-40° (Peck *et al*, 1989).

Selain itu granul natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki densitas yang lebih besar dari densitas granul ibuprofen, sehingga dapat mengurangi masalah dalam pencetakan tablet untuk mendapatkan bobot tablet yang diinginkan.

Tabel III. Karakteristik granul ibuprofen (IBP) dan natrium ibuprofen hasil sintesis (NaIBP)

Zat	Kadar air/LOD (%)	Kecepatan Alir (g/dt)	Sudut Diam (°)	dg (µm)	$\rho_{bulk}$ (g/ml)	$\rho_{tapped}$ (g/ml)	Carr's Index (%)	Hausner ratio
IBP	6,35	12,16 ±0,01	29,07 ±0,25	342,13	0,42 ±0,01	0,47 ±0,01	11,67 ±0,58	1,13 ±0,01
Na IBP	2,26	13,95 ±0,18	28,54 ±0,81	368,88	0,46 ±0,00	0,51 ±0,01	9,33 ±1,16	1,1 1±0,01

### Karakterisasi tablet

Karakteristik tablet yang dihasilkan dari metode granulasi basah ibuprofen dan natrium ibuprofen hasil sintesis dapat dilihat pada Tabel IV.

Pada uji keseragaman bobot tablet, didapatkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan uji keseragaman bobot menurut Farmakope Indonesia III.

Data kekerasan tablet menunjukkan bahwa tablet natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki kekuatan mekanik yang lebih besar dari pada tablet ibuprofen. Kekuatan mekanik yang lebih besar pada natrium ibuprofen



hasil sintesis disebabkan karena kompaktibilitas yang lebih baik, hal ini disebabkan karena serbuk natrium ibuprofen hasil sintesis mengalami derajat fragmentasi yang lebih tinggi dari pada serbuk ibuprofen sehingga akan terbentuk permukaan baru yang dapat memfasilitasi terjadinya ikatan antar partikel.

Pada uji kerapuhan untuk semua formula tidak memenuhi persyaratan kerapuhan tablet. Persyaratan uji kerapuhan tablet yang baik adalah kurang dari 1% (Banker dan Anderson, 1986). Untuk mengatasi masalah ini, dapat dilakukan dengan cara meningkatkan konsentrasi pengikat yang digunakan, sehingga kekuatan ikatan antar partikel dapat ditingkatkan dan kerapuhan dapat diperkecil. Kerapuhan tablet natrium ibuprofen lebih kecil dari tablet ibuprofen, hal ini disebabkan karena granul ibuprofen yang dihasilkan memiliki ukuran partikel lebih kecil ( $342,13 \mu\text{m}$ ) serta jumlah serbuk halus lebih banyak dari pada granul natrium ibuprofen hasil sintesis ( $368,88 \mu\text{m}$ ).

Pada uji waktu hancur dalam medium air dan HCl 0,1 N, tablet natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki waktu hancur yang lebih cepat daripada tablet ibuprofen, hal ini disebabkan karena sifat hidrofilisitas natrium ibuprofen hasil sintesis yang lebih besar dari pada ibuprofen sehingga akan lebih mudah terbasahi. Sedangkan dalam medium dapar fosfat pH 7,2 tablet natrium ibuprofen hasil sintesis hancur dengan lebih lambat dan membentuk hancuran mikrogranuler.

## Uji disolusi

Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa tablet natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki persen pelepasan obat yang lebih tinggi dari pada tablet

Tabel IV. Karakteristik tablet ibuprofen dan tablet natrium ibuprofen hasil sintesis yang dibuat dengan metode granulasi basah

Parameter	Tablet	
	Ibuprofen	Natrium Ibuprofen
Keragaman bobot	685,5±1,06	798,8±1,28
Kekerasan (Kp)	5,29±1,92	6,88±0,69
Kerapuhan (%)	2,39	2,00
Waktu hancur (menit)		
➤ Air	4,8±0,4	3,3±0,5
➤ 0,1 M HCl	4,8±1,0	4,3±0,5
➤ Dapar fosfat 0,2 M pH 7,2	4,5±0,8	5,8±0,4

ibuprofen, terutama pada menit-menit awal. Pada 10 menit pertama sekitar 72% obat terlepas pada tablet natrium ibuprofen hasil sintesis, sedangkan pada tablet ibuprofen hanya berkisar 32%. Pada menit ke-60, tidak terlalu berbeda antara persen obat yang dilepaskan pada tablet natrium ibuprofen hasil sintesis maupun tablet ibuprofen, yaitu berkisar 90-100%. Menurut persyaratan Farmakope Indonesia IV, dalam waktu 30 menit, tidak kurang dari 70% ibuprofen harus dapat dilepaskan dari tablet ibuprofen, sehingga tablet ibuprofen yang dibuat dapat dinyatakan telah memenuhi persyaratan uji disolusi menurut Farmakope Indonesia IV; sedangkan pada tablet natrium ibuprofen hasil sintesis, obat yang dilepaskan sudah lebih dari 70% dalam waktu 10 menit. Lebih cepatnya

obat lepas pada menit-menit awal tablet natrium ibuprofen hasil sintesis, dapat memberikan mula kerja obat yang lebih cepat dibandingkan dengan tablet ibuprofen. Profil pelepasan obat pada tablet ibuprofen dan natrium ibuprofen hasil sintesis dapat dilihat pada Gambar 7.

Jika dikaitkan dari hasil uji waktu hancur, tablet natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki waktu hancur yang lebih lama dari pada tablet ibuprofen dalam larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2, tetapi persen obat yang dilepaskan lebih besar dari tablet ibuprofen, hal ini sesuai dengan penampakan visual pada uji waktu hancur, tablet natrium ibuprofen hasil sintesis hancur dengan membentuk hancuran yang mikrogranuler, sedangkan tablet ibuprofen hancur dalam ukuran yang lebih besar atau makrogranuler.

## **Kesimpulan**

Granul natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki sifat alir yang lebih baik dan berat jenis yang lebih besar dari pada granul ibuprofen, sehingga dapat mengurangi masalah dalam pencetakan tablet.

Bentuk garam natrium ibuprofen dalam sediaan tablet, pada menit-menit awal menunjukkan pelepasan obat yang lebih tinggi dari pada ibuprofen sehingga dapat memberikan mula kerja obat yang lebih cepat.

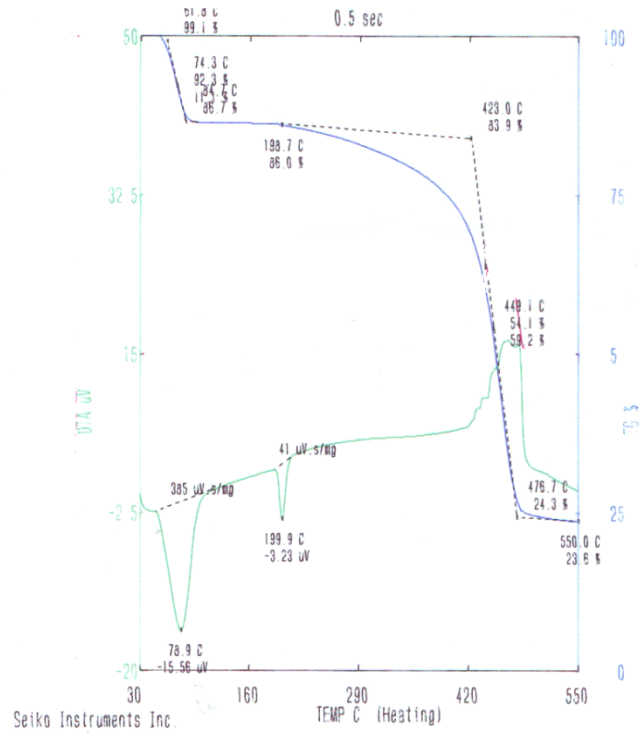
Natrium ibuprofen dapat dipertimbangkan sebagai solusi dari masalah formulasi dan disolusi dari ibuprofen.

## Daftar Pustaka

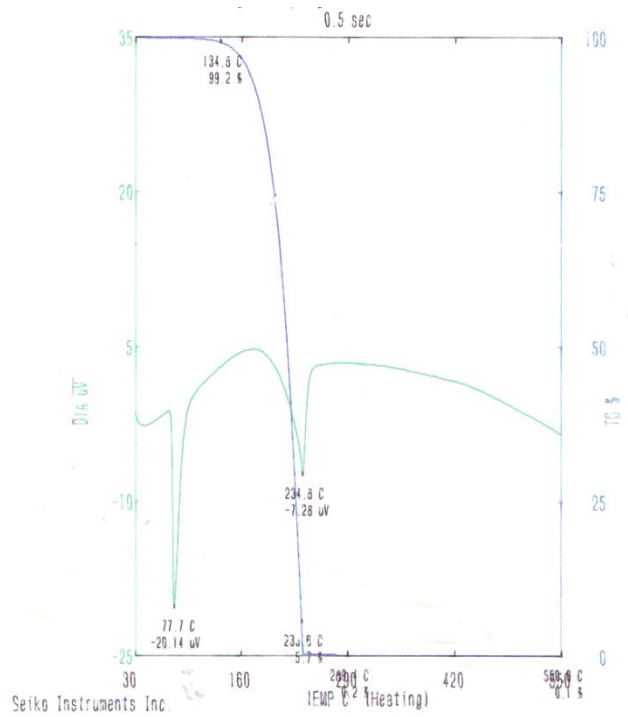
- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, ed.III, Departemen Kesehatan RI Jakarta, hal. 6-7, 591-592.
- Anonim, 1997, *AHFS Drug Information*, American Society of Health System Pharmacists, Wincosin Ave, Bethesda, MD., pp. 1499-1504.
- Banker, G.S., and Anderson, N.R., 1986, Tablets, in: Lachman, L. Lieberman, H.A., and Kanig, J.L. (eds): *The Theory and Practise of Industrial Pharmacy*, 3<sup>rd</sup>Ed., Marcel Dekker Inc., New York, pp. 293-345.
- Dong, Z., 2005, Salt Selection and Polymorphism in Pharmaceutical Industry, [www.sapa-west.org](http://www.sapa-west.org) [2007, Oktober 5].
- Fudholi, A., 1983, Metodologi Formulasi dalam Kompresi Direk, *Medika*, 9, 586-593.
- Kasim, N.A., Whitehouse, M., Ramachandran, C., Bermejo, M., Lennernas, H., Hussain, A.S., Junginger, H.E., Stavchansky, S.A., Midha, K.K., Shah, V.P., and Amidon, G.L., 2004, Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification, *Molecular Pharmaceutics*, 1(1), pp. 85-96.
- Lund, W. (ed), 1994, The Pharmaceutical Codex, 12<sup>th</sup> , Pharmaceutical Press, London, pp. 908-911.
- Peck, G.E., Bailey, G.J., McCurdy, V.E., and Banker, G.S., 1989, Tablet Formulation and Design, 2<sup>nd</sup> Edition, in:Lieberman, H.A., Lachman, L., and Schwartz, J.B. (eds.): *Pharmaceutical Dosage Form: Tablet*, Vol. I, Marcel Dekker Inc., New York, pp. 258-326.
- Shaw, L.R., Irwin, W.J., Grattan, T.J., and Conway, B.R., 2005, The Effect of Selected Water-Soluble Excipients on the Dissolution of Paracetamol and Ibuprofen, , *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31(6), pp. 515-525.
- Wells, J.I., 1988, *Pharmaceutical Preformulation The Physicochemical Properties of Drug Substances*, Ellis Horwood Limited, Great Britain, PP. 209-211.

---

\*Korespondensi: Lannie Hadisoewignyo, S.Si., M.Si., Apt.  
Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya  
Jl. Dinoyo 42-44 Surabaya-60265, Telp. 031-70007576  
E-mail: lanhadi@yahoo.com

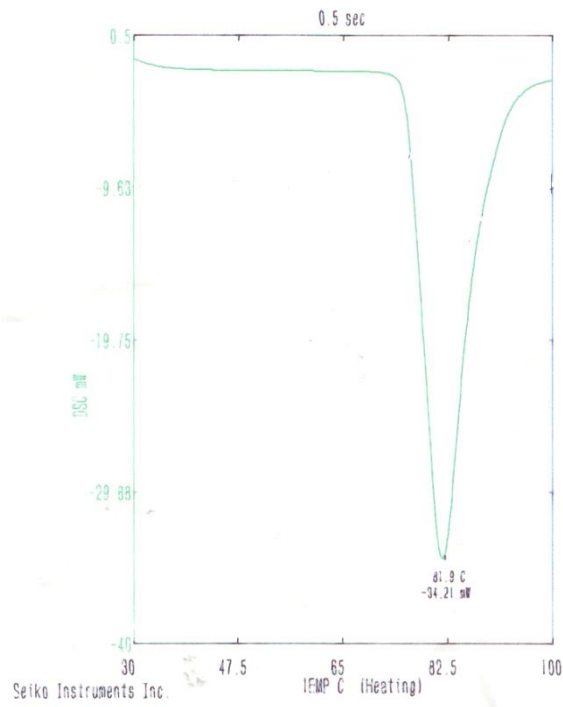


(a)

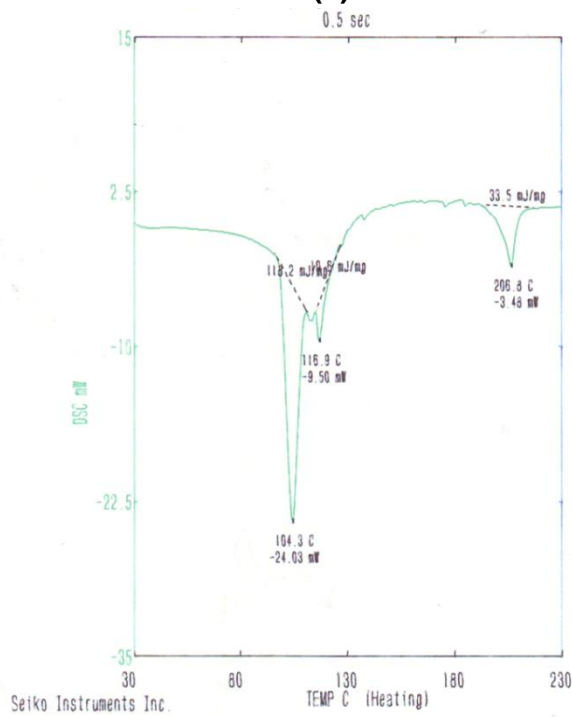


(b)

Gambar 1. Pola termogram TG (garis warna biru)/DTA (garis warna hijau): (a) ibuprofen; (b) natrium ibuprofen hasil sintesis

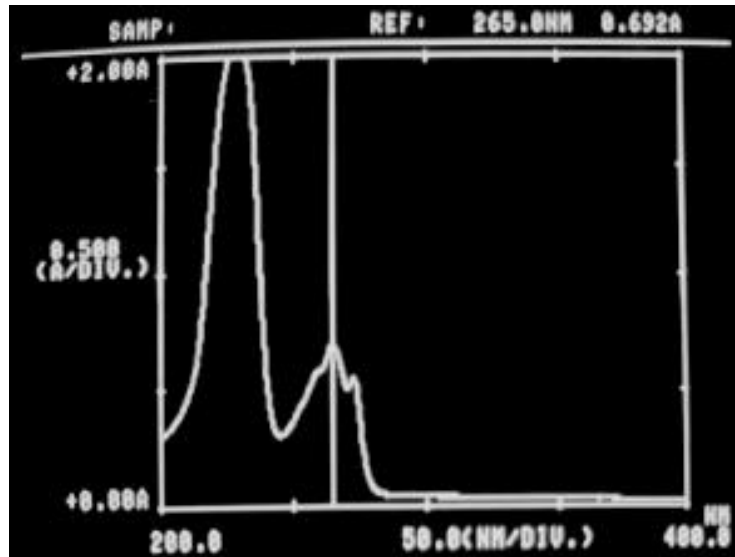


(a)

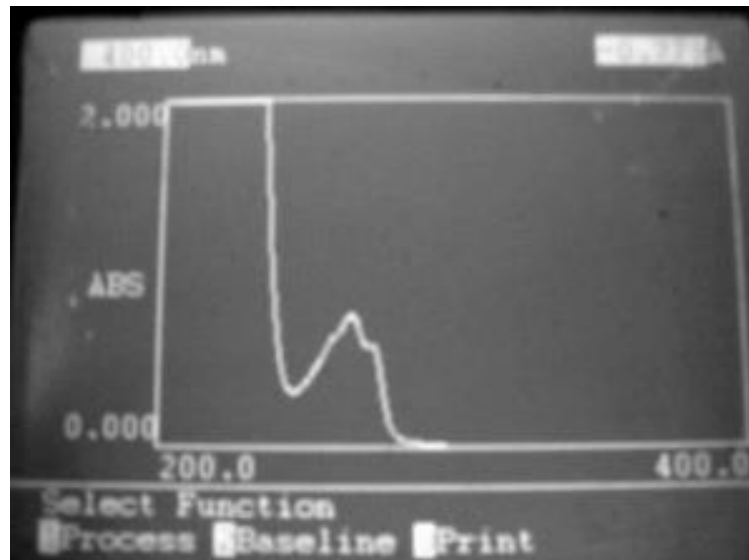


(b)

Gambar 2. Pola termogram DSC: (a) ibuprofen; (b) natrium ibuprofen hasil sintesis

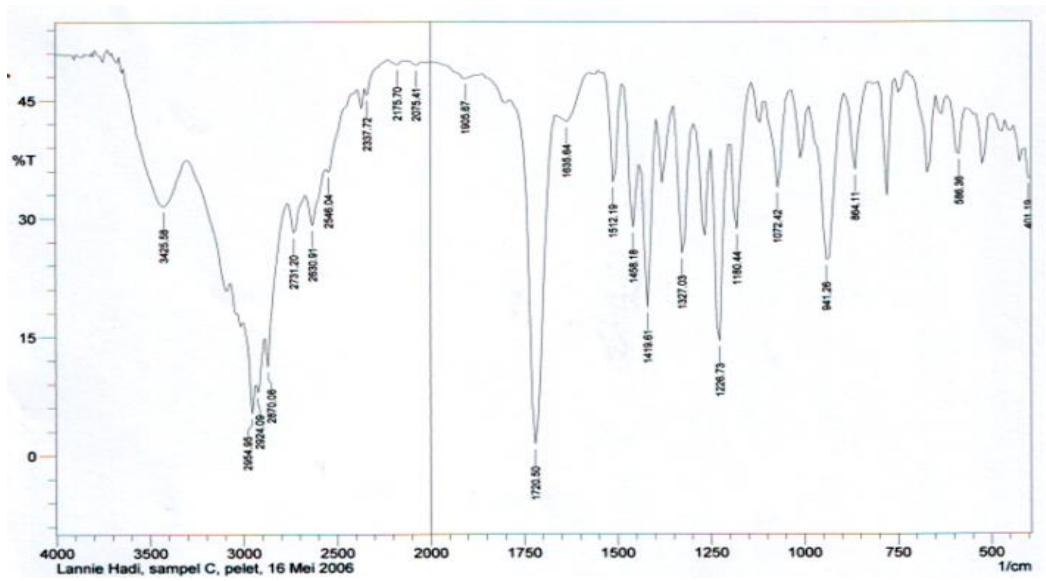


(a)

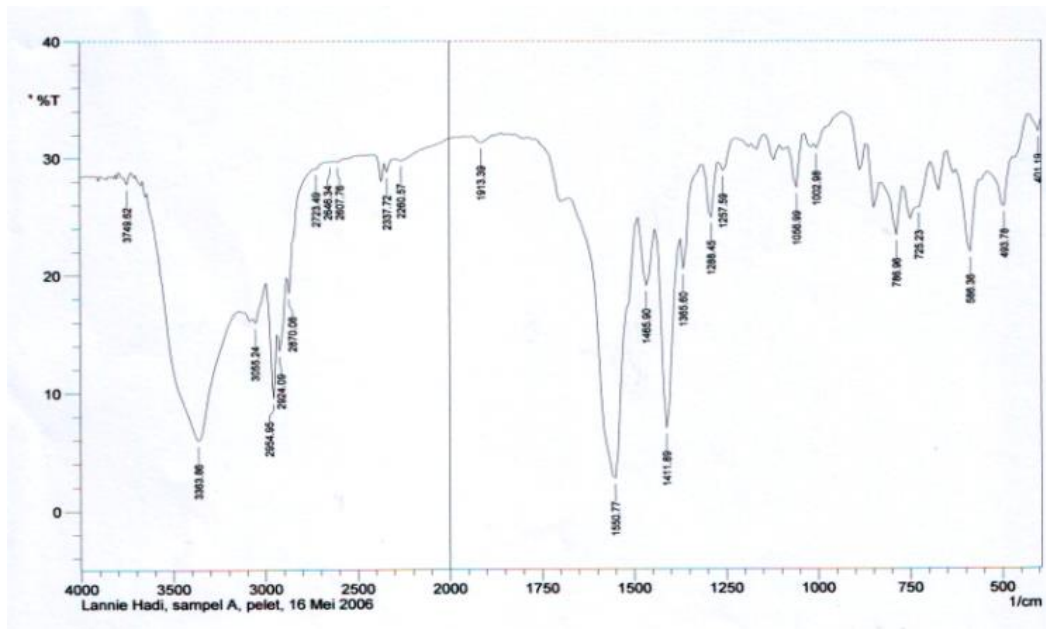


(b)

Gambar 3. Spektrum ultraviolet dalam larutan NaOH 0,1 N:  
 (a) ibuprofen; (b) natrium ibuprofen hasil sintesis



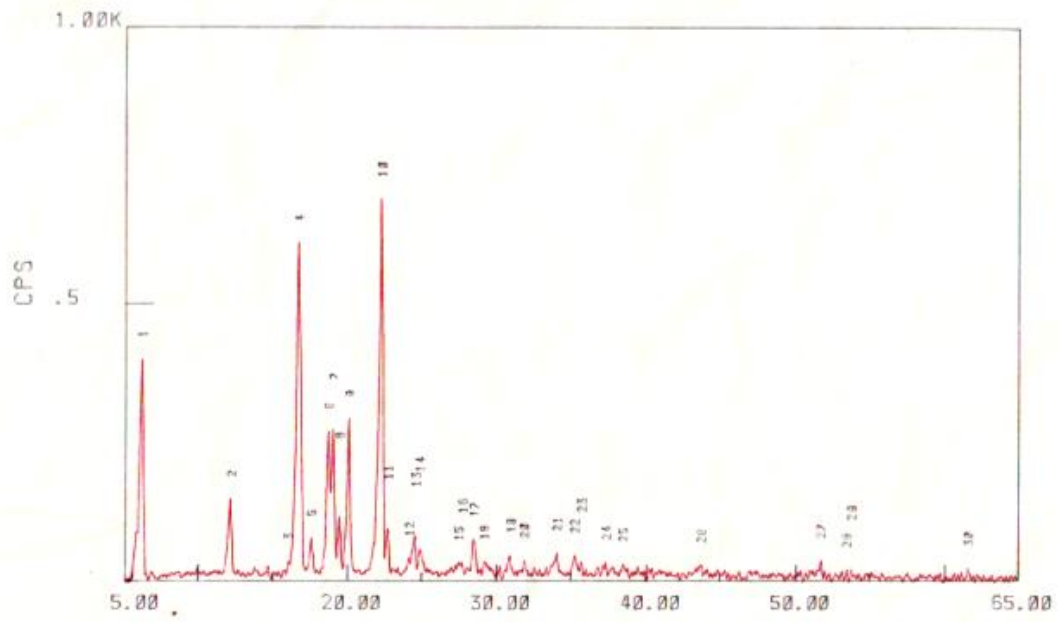
(a)



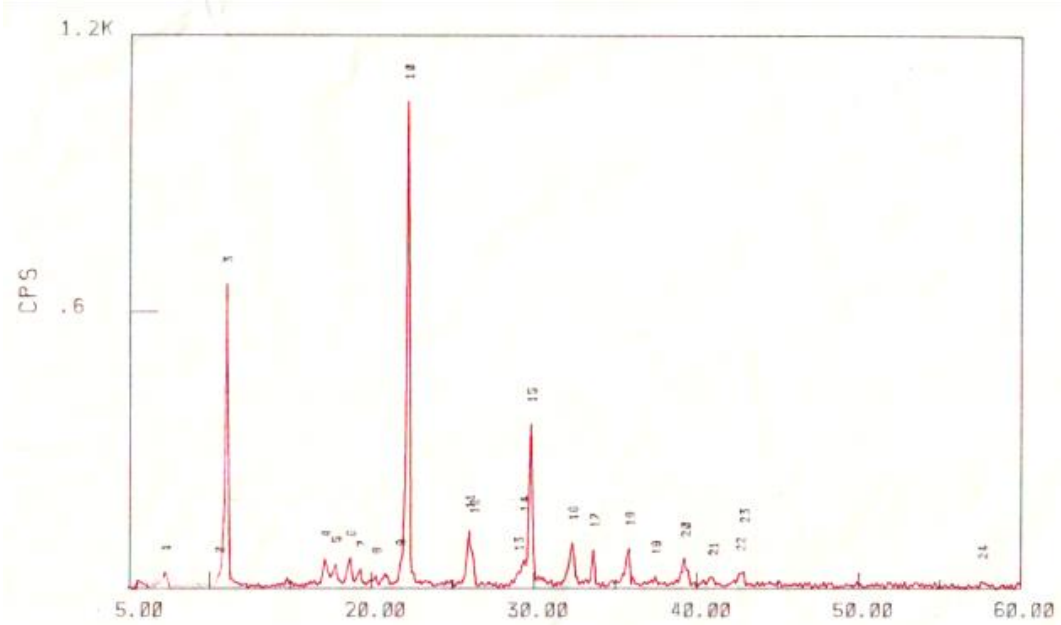
(b)

Gambar 4. Spektrum IR: (a) ibuprofen; (b) natrium ibuprofen hasil sintesis



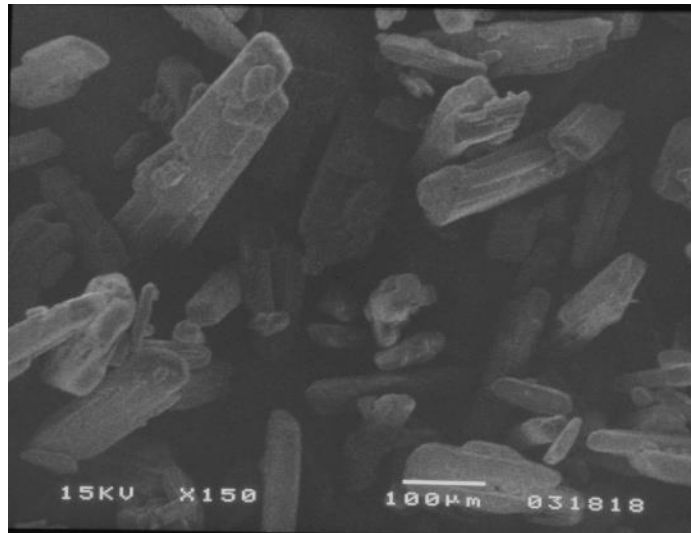


(a)

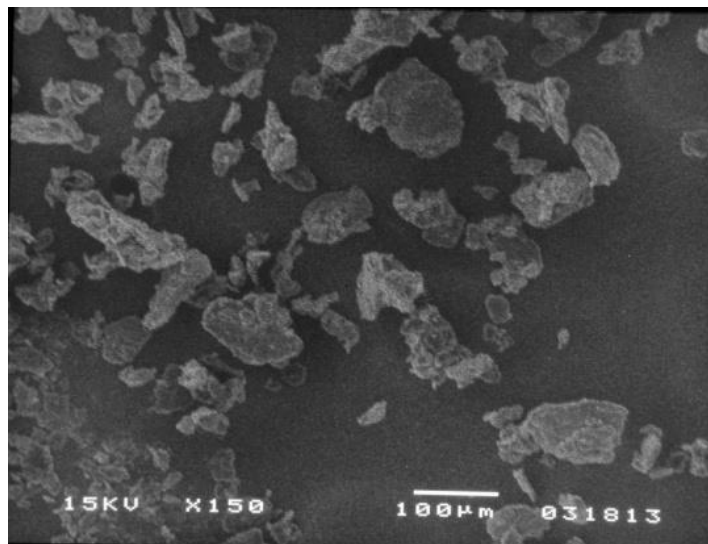


(b)

Gambar 5. Pola difraksi sinar-X: (a) ibuprofen; (b) natrium ibuprofen hasil sintesis

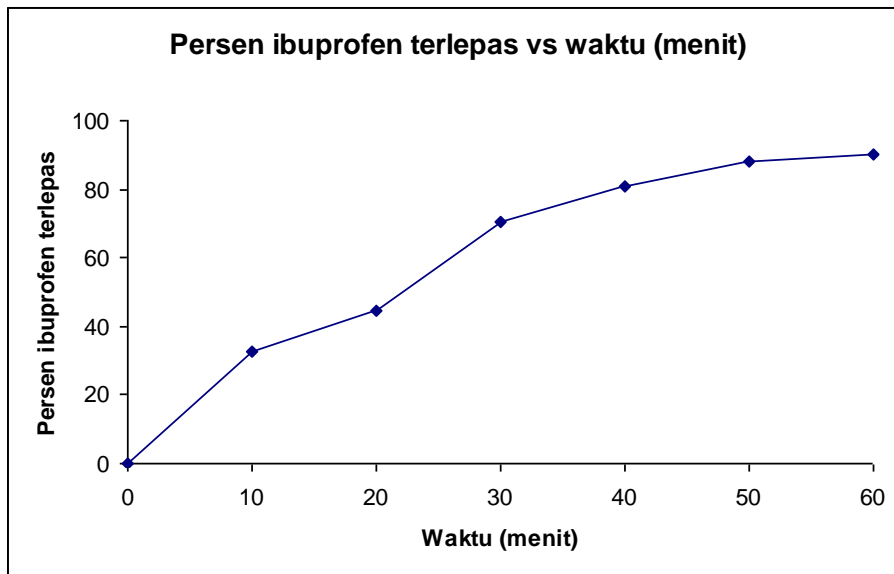


(a)

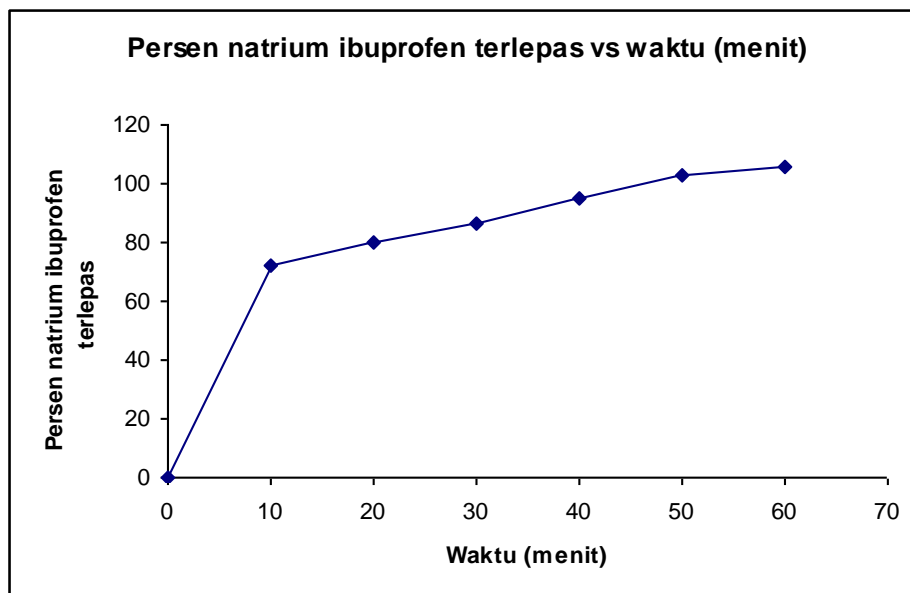


(b)

Gambar 6. Foto SEM: (a) ibuprofen; (b) natrium ibuprofen hasil sintesis



(a)



(b)

Gambar 7. Profil pelepasan obat dalam larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2: (a) tablet ibuprofen; (b) tablet natrium ibuprofen

## **2. Revision (01-12-2009)**

## revisi

---

From: Majalah Farmasi Indonesia (mfi@ugm.ac.id)

To: lanhadi@yahoo.com

Date: Tuesday, December 1, 2009 at 09:10 AM GMT+7

---

Yth. Lannie Hadisoewignyo

dengan hormat,

berikut kami sampaikan beberapa koreksian

1. Judul bhs. Inggris belum ada.
2. Pendahuluan perlu direduksi sehingga tinggal 30 %
3. Pada bab Jalanya Penelitian,  
cara kerja pembuatan garam natrium ibuprofen perlu di lengkapi.  
kami tunggu hasil revisinya segera mungkin.  
atas kerjasamanya di ucapkan terima kasih.  
salam sukses dari MFI

redaksi

--

Majalah Farmasi Indonesia  
Fakultas Farmasi UGM Sekip Utara Yogyakarta 55281  
Tlp : 0274-6645911, Fax. 0274 - 543120  
Homepage-site <http://mfi.farmasi.ugm.ac.id>

### **3. Revised version submitted (01-12-2009)**

## Re: revisi

---

From: lannie hadi (lanhadi@yahoo.com)

To: mfi@ugm.ac.id

Date: Tuesday, December 1, 2009 at 11:37 AM GMT+7

---

Selamat siang,

Terima kasih buat kiriman e-mailnya, bersama e-mail ini, saya kirimkan hasil revisi jurnal saya.

Terima kasih atas kerjasamanya.

Salam,  
Lannie

----- Original Message -----

From: Majalah Farmasi Indonesia <[mfi@ugm.ac.id](mailto:mfi@ugm.ac.id)>

To: lannie hadi <[lanhadi@yahoo.com](mailto:lanhadi@yahoo.com)>

Sent: Tue, December 1, 2009 9:11:04 AM

Subject: revisi

Yth. Lannie Hadisoewignyo

dengan hormat,

berikut kami sampaikan beberapa koreksian

1. Judul bhs. Inggris belum ada.
2. Pendahuluan perlu direduksi sehingga tinggal 30 %
3. Pada bab Jalanya Penelitian,  
cara kerja pembuatan garam natrium ibuprofen perlu di lengkapi.  
kami tunggu hasil revisinya segera mungkin.  
atas kerjasamanya di ucapkan terima kasih.  
salam sukses dari MFI

redaksi

--

Majalah Farmasi Indonesia  
Fakultas Farmasi UGM Sekip Utara Yogyakarta 55281  
Tlp : 0274-6645911, Fax. 0274 - 543120  
Homepage-site <http://mfi.farmasi.ugm.ac.id>



REVISI JURNAL\_Lannie.docx  
53.1kB

# PEMBUATAN GARAM IBUPROFEN DAN APLIKASINYA DALAM SEDIAAN TABLET

## Development of Ibuprofen Salt and Its Application in Tablet Dosage Form

Lannie Hadisoewignyo <sup>1\*)</sup>, Achmad Fudholi <sup>2)</sup>, M. Muchalal <sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

<sup>2)</sup>Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

<sup>3)</sup>Fakultas MIPA Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

---

### Abstrak

Ibuprofen merupakan suatu obat antiinflamasi yang praktis tidak larut dalam air. Selain itu, titik leleh yang rendah dan sifat alir yang kurang baik dari ibuprofen dapat mempersulit dalam proses fabrikasinya.

Penelitian ini bertujuan membuat bentuk garam natrium dari ibuprofen yang memiliki kelarutan dalam air yang baik.

Garam natrium ibuprofen diperoleh dengan mereaksikan ibuprofen dengan natrium hidroksida, kemudian dilakukan karakterisasi dengan menggunakan TG/DTA, DSC, spektrofotometer UV-VIS, spektrofotometer IR, difraksi sinar-X, dan SEM. Pembuatan tablet dilakukan dengan metode granulasi basah.

Hasil yang diperoleh dari karakterisasi natrium ibuprofen hasil sintesis menunjukkan bahwa natrium ibuprofen hasil sintesis merupakan bentuk dihidrat dengan titik leleh 199,9 °C. Granul natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki sifat alir yang lebih baik dan densitas yang lebih besar dibanding dengan granul ibuprofen. Pada pengujian mutu fisik tablet, tampak bahwa formula tablet natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki kompaktibilitas yang lebih baik dibanding dengan formula tablet ibuprofen.

Bentuk garam natrium dari ibuprofen menunjukkan kecepatan pelepasan yang lebih tinggi dari pada ibuprofen sehingga dapat memberikan mula kerja obat yang lebih cepat.

**Kata kunci:** natrium ibuprofen, ibuprofen, disolusi.

### Abstract

Ibuprofen is an anti-inflammatory drug and is practically insoluble in water. The low melting point and the poor flowability of ibuprofen can lead to production problems in the fabrication.

The purpose of this research was to make the sodium salt form of ibuprofen which has better solubility in water.

Sodium salt of ibuprofen was prepared by react the ibuprofen and sodium hydroxide, then characterized with TG/DTA, DSC, spectrophotometer UV-VIS, spectrophotometer IR, X-ray diffraction, and SEM. Tablets were prepared by wet granulation method.

The result showed that sodium ibuprofen result of the synthesis is dehydrate form with melting point is 199.9 °C. Granule of sodium



ibuprofen result of the synthesis had better flowability and bigger density compared with the ibuprofen granule. The physical characterization of the tablet showed that the formula of sodium ibuprofen result of the synthesis had better compactibility compared with the ibuprofen formula.

The sodium salt of ibuprofen showed the higher release rate than ibuprofen so can give the rapid onset of action.

**Key words:** sodium ibuprofen, ibuprofen, dissolution.

## **Pendahuluan**

Ibuprofen adalah obat anti inflamasi yang banyak digunakan dengan dosis lazim yang besar (200-800 mg), baik dalam bentuk kapsul maupun dalam bentuk tablet. Menurut *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), ibuprofen termasuk obat golongan II yaitu obat yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. (Anonim, 1997, Kasim *et al.*, 2004, Shaw *et al.*, 2005). Selain itu ibuprofen memiliki titik leleh yang rendah (75-77 °C) dan sifat alir yang buruk. Hal ini juga menjadi masalah dalam formulasinya (Lund, 1994)

Berdasarkan masalah-masalah yang ada pada ibuprofen, maka pembentukan garam dari ibuprofen dapat menjadi salah satu solusi dari problem yang ada, tanpa merubah sifat farmakologinya, karena pembentukan garam tidak mengubah struktur kimia dari senyawa (Dong, 2005). Garam ibuprofen dapat meningkatkan disolusi obat dengan meningkatkan kemampuan untuk terbasahi dan meningkatkan kelarutan dalam air; serta dapat meningkatkan titik leleh dari ibuprofen sehingga masalah pada saat pengeringan dan pencetakan tablet dalam formulasi dapat teratasi.

## **Metodologi**

### **Alat**

Mesin tablet *single punch* (model TDP, Shanghai, China), *monitored tapping device* (Erweka, Germany), *hardness tester* (Schleuniger Hardness Tester, tipe 6D-30, Germany), *friabilation tester* (Erweka, tipe TA-3, Germany), *dissolution tester* (Erweka, tipe DT70, Germany), spektrofotometer UV-VIS (Hitachi, tipe U-1100, Japan), spektrofotometer IR (Shimadzu, IR-Prestige-21), *Electrothermal Melting Point Apparatus* (*Electrothermal* 9100), *Thermal Gravimetry/Diferential Thermal Analysis* (TG/DTA-Seiko SSC 5200H, Seiko Instrument Inc.Tokyo, Japan), *Differensial Scanning Calorimetry* (DSC-Seiko SSC 5200H, Seiko Instrument Inc.Tokyo, Japan), Difraktometer sinar-X (JEOL JDX 3530, Japan).

### **Bahan**

Ibuprofen (BP/Ph.Eur, Shasun Chemicals And Drugs Limited, Pondicherry, India), laktosa monohidrat (DMV International-Veghel-the Netherlands, Netherland), amilum jagung, magnesium stearat (Peter Greven CV, Nederland), natrium hidroksida (pa; Merck, Darmstadt, Germany), kalium dihidrogen fosfat (pa; E Merck, Darmstadt, Germany).

### **Jalan Penelitian**

#### **a. Pembuatan garam natrium ibuprofen**

NaOH dilarutkan dalam air, di dalam gelas piala, kemudian dipanaskan di atas *hot plate magnetic stirrer* dengan suhu 60 – 65 °C.

Ibuprofen dengan perbandingan mol terhadap NaOH 1,05 : 1, dilarutkan sedikit-sedikit dalam larutan NaOH dan diaduk dengan menggunakan *magnetic stirrer* pada skala 7 (1320 rpm) hingga seluruh ibuprofen larut. Larutan ibuprofen dalam NaOH dibiarkan pada suhu kamar sampai terbentuk kristal hasil sintesis. Kristal yang dihasilkan dimurnikan dengan rekristalisasi menggunakan aseton sebagai *anti solvent* dan dikeringkan kembali pada suhu kamar. Dilakukan karakterisasi dari kristal garam natrium ibuprofen yang diperoleh.

#### **b. Karakterisasi garam natrium ibuprofen**

Penetapan pola termogram TG/DTA (*Thermal Gravimetry/Differential Thermal Analysis*) dilakukan dengan cara menimbang 6 mg sampel, kemudian ditetapkan pola termogram pada rentang suhu 30-550 °C, dengan kecepatan pemanasan 10 °C/menit. Proses endotermik atau eksotermik yang terjadi dicatat pada rekorder, selain itu diamati persentase air yang hilang.

Penetapan pola termogram DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) dilakukan dengan cara menimbang 6 mg sampel, kemudian ditetapkan pola termogram pada rentang suhu 30-230 °C, dengan kecepatan pemanasan 10 °C/menit. Proses endotermik atau eksotermik yang terjadi dicatat pada rekorder.

Spektrum ultraviolet diperoleh dengan cara mengamati serapan ibuprofen dan natrium ibuprofen dalam larutan NaOH 0,1 N, pada panjang gelombang antara 200-400 nm.

Spektrum Inframerah diperoleh dengan cara mengamati serapan dari pelet ibuprofen maupun natrium ibuprofen pada bilangan gelombang 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ . Pelet diperoleh dengan cara menimbang sampel dengan kadar 1-2% yang digerus bersama KBr sampai halus dan homogen, kemudian campuran tersebut ditekan dengan penekan hidrolik dalam ruangan hampa selama 5 menit sehingga diperoleh *pellet* yang transparan. Selanjutnya *pellet* tersebut dimasukkan dalam alat spektrofotometer inframerah.

Penetapan pola difraksi sinar-X dilakukan dengan cara menimbang 5 mg serbuk, diamati pada sudut  $2\theta$ , interval 5 -  $50^\circ$ , dengan radiasi  $\text{Cu-K}\alpha$ .

Morfologi permukaan partikel diamati dengan menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscopy*), sedangkan ukuran partikel ditentukan dengan metode pengayakan.

### **c. Pembuatan tablet**

Tablet ibuprofen dan natrium ibuprofen dibuat dengan menggunakan metode granulasi basah, dengan komposisi formula tercantum pada Tabel 1. Laktosa monohidrat digunakan sebagai pengisi, amilum jagung digunakan sebagai pengikat dan magnesium stearat sebagai pelicin. Bahan aktif (natrium ibuprofen/ibuprofen) dicampur dengan laktosa monohidrat, lalu ditambahkan musilago amilum jagung sampai terbentuk massa granul, kemudian diayak dengan ayakan no. *mesh* 20. Granul dikeringkan dengan menggunakan oven pada  $55^\circ\text{C}$

selama 1 jam. Granul kering diayak dengan ayakan no. *mesh* 20. Sebagai fase luar, ditambahkan magnesium stearat, dicampur homogen dan dilakukan pengamatan sifat fisik granul. Campuran ditablet dengan tekanan kompresi yang sama (0,25 ton).

**d. Karakterisasi granul:**

Sifat alir granul ditentukan dengan cara menimbang 100 gram granul, kemudian dimasukkan ke dalam corong, dan dihitung waktu yang diperlukan granul untuk melewati corong tersebut.

Tabel I. Formula tablet ibuprofen dan natrium ibuprofen

Komposisi	Jumlah (mg) per tablet	
	Tablet Ibuprofen	Tablet Natrium Ibuprofen
Ibuprofen	400	-
Natrium ibuprofen	-	512,5
Laktosa monohidrat	271,5	271,5
Amilum jagung	8	8
Magnesium stearat	8	8
<b>BOBOT TOTAL</b>	<b>687,5</b>	<b>800</b>

*Carr's index* dan *Hausner-ratio* ditentukan dengan cara mengisikan bahan yang akan diuji ke dalam gelas ukur volume 100 ml, setelah itu dengan menggunakan *motorized tapping device* dilakukan penghentakan sebanyak 500 kali, dan diamati volume akhir serbuk.

$$Carr's\ index = \frac{\rho_{tapped} - \rho_{bulk}}{\rho_{tapped}} \times 100\%$$

$$Hausner\ ratio = \frac{\rho_{tapped}}{\rho_{bulk}}$$

Serbuk yang ada di dalam gelas ukur ditimbang bobotnya, kemudian dihitung *bulk density* ( $\rho_{bulk}$ ) dan *tapped density* ( $\rho_{tapped}$ ).

$$Bulk\ density = \frac{berat\ serbuk\ (gram)}{volume\ awal\ serbuk\ (ml)}$$

$$Tapped\ density = \frac{berat\ serbuk\ (gram)}{volume\ setelah\ pengetapan\ (ml)}$$

#### e. Karakterisasi tablet:

Keseragaman bobot tablet ditentukan dengan cara menimbang 20 tablet, lalu dihitung bobot rata-rata tiap tablet, sesuai dengan ketentuan seperti pada Tabel II.

Tabel II. Bobot tablet rata-rata dan penyimpangannya (Anonim, 1979)

Bobot tablet rata-rata	Penyimpangan (%) dari bobot tablet rata-rata	
	A	B
≤ 25 mg	15	30
26-150 mg	10	20
151-300 mg	7,5	15
> 300 mg	5	10

Kekerasan tablet ditentukan dengan cara tablet diletakkan pada alat *hardness tester* dengan skala awal 0, alat dijalankan sampai tablet pecah, skala pada alat dibaca pada saat tablet pecah dan nilai yang diperoleh menyatakan kekerasan tablet dalam Kp (Kilopound).

Kerapuhan tablet ditentukan dengan cara membebasdebukan dua puluh tablet kemudian ditimbang ( $W_0$ ), dimasukkan dalam *friabilation tester*, dan diputar selama empat menit dengan kecepatan 25 putaran per menit. Tablet dibebasdebukan lagi dan ditimbang ( $W$ ). Dihitung selisih beratnya dalam persen.

$$\text{Kerapuhan(\%)} = \frac{W_0 - W}{W_0} \times 100\%$$

Waktu hancur tablet ditentukan dengan cara memasukkan enam tablet ke dalam masing-masing tabung pada alat *disintegration tester*, selanjutnya alat dimasukkan ke dalam *beaker glass* yang telah diisi air/0,1 M HCl/dapar fosfat pH 7,2; pada suhu  $37 \pm 0,5$  °C. Tabung dinaikturunkan secara teratur, dan tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian yang tertinggal di atas kasa. Dicatat waktu hancurnya ketika tablet terakhir hancur (Anonim, 1979).

#### **f. Uji disolusi:**

Alat yang digunakan adalah USP tipe II (*paddle/dayung*). Tablet dimasukkan dalam labu disolusi, dibiarkan tenggelam ke dalam dasar labu sebelum diaduk. Uji disolusi dilakukan dalam larutan dapar fosfat pH 7,2, pada suhu  $37 \pm 0,5$  °C, dengan kecepatan putaran pengadukan 100 rpm, jarak dayung dari dasar labu adalah 2,5 cm. Uji disolusi dilakukan selama 1 jam dengan pengambilan sampel pada menit ke 10, 20, 30, 40, 50, dan 60 dengan volume 5,0 ml. Tiap kali pengambilan sampel, volume medium diganti dengan larutan medium baru dengan volume dan suhu yang sama. Volume medium disolusi yang digunakan 900,0 ml. Masing-masing sampel yang diperoleh ditentukan serapannya menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 265 nm.

## **Hasil dan Pembahasan**

### **Karakteristik natrium ibuprofen hasil sintesis**

Dari pola termogram TG/DTA ibuprofen dan natrium ibuprofen hasil sintesis (Gambar 1) terlihat pada kurva TGA bahwa natrium ibuprofen merupakan bentuk dihidrat yang kehilangan dua molekul air melalui transisi endotermik antara 70 °C dan 90 °C. Hal ini sesuai dengan hasil pada kurva DTA yaitu munculnya puncak endotermik pada suhu  $\pm 80$  °C. Puncak endotermik kedua pada DTA muncul pada 199,9 °C yang berhubungan dengan proses meleleh dan merupakan titik leleh dari natrium ibuprofen hasil sintesis.

Dua molekul air yang hilang sesuai dengan kehilangan berat sejumlah 13,3%, yang secara teoritis adalah 13,6%. Sedangkan pada ibuprofen tidak tampak terjadinya dehidrasi, hanya tampak puncak endotermik yang menunjukkan titik leleh dari ibuprofen.

Pola termogram DSC dari senyawa ibuprofen dan natrium ibuprofen dapat dilihat pada Gambar 2. Pada suhu 102,1 dan 119 °C pada natrium ibuprofen hasil sintesis terlihat adanya puncak endotermik yang menunjukkan terjadinya dehidrasi dari natrium ibuprofen dihidrat menuju ke bentuk anhidrat. Puncak endotermik yang berikut terlihat pada suhu 204,5 °C, berkaitan dengan proses meleleh dari natrium ibuprofen hasil sintesis. Sedangkan pada ibuprofen hanya terlihat satu puncak endotermik yang berkaitan dengan proses meleleh dari ibuprofen.

Spektrum ultraviolet ibuprofen dan natrium ibuprofen dalam larutan NaOH 0,1 N dapat dilihat pada Gambar 3. Spektrum ultraviolet ibuprofen maupun natrium ibuprofen menunjukkan hanya terdapat satu puncak



serapan yang tajam pada  $\lambda$  265 nm serta adanya puncak kecil di 272 nm. Berdasarkan spektrum ultraviolet ibuprofen dan natrium ibuprofen dapat disimpulkan bahwa tidak terjadi pergeseran puncak serapan, berarti tidak terjadi perubahan struktur pada natrium ibuprofen hasil sintesis.

Spektrofotometer inframerah digunakan untuk mengidentifikasi adanya gugus-gugus fungsi pada senyawa hasil sintesis. Interpretasi spektrum inframerah ditekankan pada pergeseran pita-pita puncak, pola, dan intensitas spektrum pada daerah bilangan gelombang yang karakteristik pada spektrum ibuprofen dan natrium ibuprofen hasil sintesis. Spektrum inframerah ibuprofen dan natrium ibuprofen dapat dilihat pada Gambar 4.

Ibuprofen memiliki jarak absorpsi antara  $1760\text{-}1690\text{ cm}^{-1}$  karena adanya vibrasi rentangan yang khas dari gugus karbonil ( $\nu(\text{C}=\text{O})$ ). Adanya serapan O-H asam karboksilat yang sangat lebar, muncul pada daerah dari  $3300\text{ cm}^{-1}$  hingga  $2850\text{ cm}^{-1}$ . Selain itu, terdapat juga spektrum pada daerah  $1600\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$  (rentangan C=C aromatis),  $1450\text{-}1375\text{ cm}^{-1}$  (bengkokan  $\text{CH}_3$ ), dan  $1300\text{-}1050\text{ cm}^{-1}$  (rentangan C-O) (Skoog *et al.*, 2007).

Pada natrium ibuprofen hasil sintesis menunjukkan frekuensi serapan C=O yang nilainya lebih rendah bila dibanding dengan asam karboksilatnya karena terjadi resonansi dan merupakan vibrasi dari rentangan ( $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ ). Selain itu, pada garam natrium ibuprofen hasil sintesis tampak adanya puncak serapan yang masih menunjukkan

keberadaan gugus -OH yang muncul pada daerah  $3363,86\text{ cm}^{-1}$ ; hal ini disebabkan garam natrium ibuprofen yang dihasilkan merupakan bentuk dihidrat.

Pola difraksi sinar-X dari ibuprofen dan natrium ibuprofen hasil sintesis dapat dilihat pada Gambar 5. Pengukuran dengan sudut difraksi ( $2\theta$ ) menunjukkan puncak-puncak yang berbeda antara ibuprofen dan natrium ibuprofen, hal ini menunjukkan perbedaan dalam kristalinitas antara ibuprofen dan bentuk garam natriumnya.

Hasil foto *Scanning Electron Microscopy* (SEM) dari ibuprofen dan natrium ibuprofen hasil sintesis dapat dilihat pada Gambar 6. Morfologi permukaan partikel natrium ibuprofen hasil sintesis terlihat memiliki permukaan yang lebih kasar dibandingkan dengan ibuprofen. Keduanya cenderung membentuk agregat. Diameter geometris dari serbuk natrium ibuprofen hasil sintesis adalah  $96,22\ \mu\text{m}$ , sedangkan untuk ibuprofen  $76,4\ \mu\text{m}$ .

### **Karakterisasi granul**

Karakteristik granul ibuprofen maupun natrium ibuprofen hasil sintesis yang dibuat dengan metode granulasi basah, dapat dilihat pada Tabel III.

Granul ibuprofen dan natrium ibuprofen hasil sintesis yang dibuat dengan metode granulasi basah, memiliki kadar air yang berbeda. Kadar air granul natrium ibuprofen lebih kecil yaitu  $2,26\%$  dibanding dengan

granul ibuprofen yang mengandung kadar air 6,35%, dengan waktu pengeringan yang sama.

Granul natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki sifat alir yang lebih baik dari granul ibuprofen, dibuktikan dengan nilai *Carr's index*, *Hausner ratio*, dan sudut diam yang lebih kecil dari pada ibuprofen, hal ini disebabkan karena ukuran partikel granul natrium ibuprofen hasil sintesis lebih besar dari pada granul ibuprofen. Syarat granul dapat mengalir dengan baik jika *Carr's index* tidak kurang dari 20%, dan *Hausner-ratio* kurang dari 1,25 (Wells, 1988). Menurut Guyot untuk 100 gram granul atau serbuk dengan waktu alir lebih dari 10 detik akan mengalami kesulitan dalam penabletan (Fudholi, 1983); sedangkan syarat sudut diam granul yang dikehendaki adalah 25-40° (Peck *et al*, 1989).

Selain itu granul natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki densitas yang lebih besar dari densitas granul ibuprofen, sehingga dapat mengurangi masalah dalam pencetakan tablet untuk mendapatkan bobot tablet yang diinginkan.

Tabel III. Karakteristik granul ibuprofen (IBP) dan natrium ibuprofen hasil sintesis (NaIBP)

Zat	Kadar air/MC (%)	Kecepatan Alir (g/dt)	Sudut Diam (°)	dg (µm)	$\rho_{bulk}$ (g/ml)	$\rho_{tapped}$ (g/ml)	<i>Carr's Index</i> (%)	<i>Hausner ratio</i>
IBP	6,35	12,16 ±0,01	29,07 ±0,25	342,13	0,42 ±0,01	0,47 ±0,01	11,67 ±0,58	1,13 ±0,01
Na IBP	2,26	13,95 ±0,18	28,54 ±0,81	368,88	0,46 ±0,00	0,51 ±0,01	9,33 ±1,16	1,1 1±0,01

### **Karakterisasi tablet**

Karakteristik tablet yang dihasilkan dari metode granulasi basah ibuprofen dan natrium ibuprofen hasil sintesis dapat dilihat pada Tabel IV.

Pada uji keseragaman bobot tablet, didapatkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan uji keseragaman bobot menurut Farmakope Indonesia III.

Data kekerasan tablet menunjukkan bahwa tablet natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki kekuatan mekanik yang lebih besar dari pada tablet ibuprofen. Kekuatan mekanik yang lebih besar pada natrium ibuprofen hasil sintesis disebabkan karena kompaktibilitas yang lebih baik, hal ini disebabkan karena serbuk natrium ibuprofen hasil sintesis mengalami derajat fragmentasi yang lebih tinggi dari pada serbuk ibuprofen sehingga akan terbentuk permukaan baru yang dapat memfasilitasi terjadinya ikatan antar partikel.

Pada uji kerapuhan untuk semua formula tidak memenuhi persyaratan kerapuhan tablet. Persyaratan uji kerapuhan tablet yang baik adalah kurang dari 1% (Banker dan Anderson, 1986). Untuk mengatasi masalah ini, dapat dilakukan dengan cara meningkatkan konsentrasi pengikat yang digunakan, sehingga kekuatan ikatan antar partikel dapat ditingkatkan dan kerapuhan dapat diperkecil. Kerapuhan tablet natrium ibuprofen lebih kecil dari tablet ibuprofen, hal ini disebabkan karena granul ibuprofen yang dihasilkan memiliki ukuran partikel lebih kecil (342,13  $\mu\text{m}$ )

serta jumlah serbuk halus lebih banyak dari pada granul natrium ibuprofen hasil sintesis (368,88  $\mu\text{m}$ ).

Pada uji waktu hancur dalam medium air dan HCl 0,1 N, tablet natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki waktu hancur yang lebih cepat daripada tablet ibuprofen, hal ini disebabkan karena sifat hidrofilisitas natrium ibuprofen hasil sintesis yang lebih besar dari pada ibuprofen sehingga akan lebih mudah terbasahi. Sedangkan dalam medium dapar fosfat pH 7,2 tablet natrium ibuprofen hasil sintesis hancur dengan lebih lambat dan membentuk hancuran mikrogranuler.

### Uji disolusi

Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa tablet natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki persen pelepasan obat yang lebih tinggi dari pada tablet

Tabel IV. Karakteristik tablet ibuprofen dan tablet natrium ibuprofen hasil sintesis yang dibuat dengan metode granulasi basah

Parameter	Tablet	
	Ibuprofen	Natrium Ibuprofen
Keragaman bobot	685,5 $\pm$ 1,06	798,8 $\pm$ 1,28
Kekerasan (Kp)	5,29 $\pm$ 1,92	6,88 $\pm$ 0,69
Kerapuhan (%)	2,39	2,00
Waktu hancur (menit)		
➤ Air	4,8 $\pm$ 0,4	3,3 $\pm$ 0,5
➤ 0,1 M HCl	4,8 $\pm$ 1,0	4,3 $\pm$ 0,5
➤ Dapar fosfat 0,2 M pH 7,2	4,5 $\pm$ 0,8	5,8 $\pm$ 0,4

ibuprofen, terutama pada menit-menit awal. Pada 10 menit pertama sekitar 72% obat terlepas pada tablet natrium ibuprofen hasil sintesis,

sedangkan pada tablet ibuprofen hanya berkisar 32%. Pada menit ke-60, tidak terlalu berbeda antara persen obat yang dilepaskan pada tablet natrium ibuprofen hasil sintesis maupun tablet ibuprofen, yaitu berkisar 90-100%. Menurut persyaratan Farmakope Indonesia IV, dalam waktu 30 menit, tidak kurang dari 70% ibuprofen harus dapat dilepaskan dari tablet ibuprofen, sehingga tablet ibuprofen yang dibuat dapat dinyatakan telah memenuhi persyaratan uji disolusi menurut Farmakope Indonesia IV; sedangkan pada tablet natrium ibuprofen hasil sintesis, obat yang dilepaskan sudah lebih dari 70% dalam waktu 10 menit. Lebih cepatnya obat lepas pada menit-menit awal tablet natrium ibuprofen hasil sintesis, dapat memberikan mula kerja obat yang lebih cepat dibandingkan dengan tablet ibuprofen. Profil pelepasan obat pada tablet ibuprofen dan natrium ibuprofen hasil sintesis dapat dilihat pada Gambar 7.

Jika dikaitkan dari hasil uji waktu hancur, tablet natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki waktu hancur yang lebih lama dari pada tablet ibuprofen dalam larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2, tetapi persen obat yang dilepaskan lebih besar dari tablet ibuprofen, hal ini sesuai dengan penampakan visual pada uji waktu hancur, tablet natrium ibuprofen hasil sintesis hancur dengan membentuk hancuran yang mikrogranuler, sedangkan tablet ibuprofen hancur dalam ukuran yang lebih besar atau makrogranuler.

## Kesimpulan

Granul natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki sifat alir yang lebih baik dan berat jenis yang lebih besar dari pada granul ibuprofen, sehingga dapat mengurangi masalah dalam pencetakan tablet.

Bentuk garam natrium ibuprofen dalam sediaan tablet , pada menit-menit awal menunjukkan pelepasan obat yang lebih tinggi dari pada ibuprofen sehingga dapat memberikan mula kerja obat yang lebih cepat.

Natrium ibuprofen dapat dipertimbangkan sebagai solusi dari masalah formulasi dan disolusi dari ibuprofen.

## Daftar Pustaka

- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, ed.III, Departemen Kesehatan RI Jakarta, hal. 6-7, 591-592.
- Anonim, 1997, *AHFS Drug Information*, American Society of Health System Pharmacists, Wincosin Ave, Bethesda, MD., pp. 1499-1504.
- Banker, G.S., and Anderson, N.R., 1986, Tablets, in: Lachman, L. Lieberman, H.A., and Kanig, J.L. (eds): *The Theory and Practise of Industrial Pharmacy*, 3<sup>rd</sup>Ed., Marcel Dekker Inc., New York, pp. 293-345.
- Dong, Z., 2005, Salt Selection and Polymorphism in Pharmaceutical Industry, [www.sapa-west.org](http://www.sapa-west.org) [2007, Oktober 5].
- Fudholi, A., 1983, Metodologi Formulasi dalam Kompresi Direk, *Medika*, 9, 586-593.
- Kasim, N.A., Whitehouse, M., Ramachandran, C., Bermejo, M., Lennernas, H., Hussain, A.S., Junginger, H.E., Stavchansky, S.A., Midha, K.K., Shah, V.P., and Amidon, G.L., 2004, Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification, *Molecular Pharmaceutics*, 1(1), pp. 85-96.
- Lund, W. (ed), 1994, *The Pharmaceutical Codex*, 12<sup>th</sup> , Pharmaceutical Press, London, pp. 908-911.
- Peck, G.E., Bailey, G.J., McCurdy, V.E., and Banker, G.S., 1989, Tablet Formulation and Design, 2<sup>nd</sup> Edition, in:Lieberman, H.A., Lachman, L., and Schwartz, J.B. (eds.): *Pharmaceutical Dosage Form: Tablet*, Vol. I, Marcel Dekker Inc., New York, pp. 258-326.

Shaw, L.R., Irwin, W.J., Grattan, T.J., and Conway, B.R., 2005, The Effect of Selected Water-Soluble Excipients on the Dissolution of Paracetamol and Ibuprofen, , *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31(6), pp. 515-525.

Wells, J.I., 1988, *Pharmaceutical Preformulation The Physicochemical Properties of Drug Substances*, Ellis Horwood Limited, Great Britain, PP. 209-211.

---

\*Korespondensi: Lannie Hadisoewignyo, S.Si., M.Si., Apt.  
Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya  
Jl. Dinoyo 42-44 Surabaya-60265, Telp. 031-70007576  
E-mail: lanhadi@yahoo.com



#### **4. Proof reading (06-01-2010)**

SEGERA

---

From: Majalah Farmasi Indonesia (mfi@ugm.ac.id)

To: lanhadi@yahoo.com

Date: Wednesday, January 6, 2010 at 09:24 AM GMT+7

---

Yth. ibu Lannie H

Dengan Hormat

Bersama ini kami kirimkan Draf MFI dari naskah Ibu, kami mohon ibu untuk mengoreksi kembali.

kami tunggu hasil koreksian secepatnya.

salam sukses dari MFI

Redaksi

--

Majalah Farmasi Indonesia

Fakultas Farmasi UGM Sekip Utara Yogyakarta 55281

Tlp : 0274-6645911, Fax. 0274 - 543120

Homepage-site <http://mfi.farmasi.ugm.ac.id>



7. Lannie 2 kolom.doc

4.9MB

Lannie

---

From: lannie hadi (lanhadi@yahoo.com)

To: mfi@ugm.ac.id

Date: Thursday, January 7, 2010 at 05:44 AM GMT+7

---

Yth. Redaksi MFI

Terima kasih untuk kiriman naskahnya, ada beberapa koreksi, tapi sudah langsung saya betulkan di naskah (File name: Lannie).

Tetapi ada satu yang saya tidak bisa membenarkan, yaitu pada gambar 5, tulisan "sample name ibuproven" tolong dihapus.

Terima kasih untuk kerja samanya

Hormat saya,  
Lannie

----- Original Message -----

From: Majalah Farmasi Indonesia <[mfi@ugm.ac.id](mailto:mfi@ugm.ac.id)>

To: [lanhadi@yahoo.com](mailto:lanhadi@yahoo.com)

Sent: Wed, January 6, 2010 9:37:38 AM

Subject: SEGERA

Yth. Ibu Lannie Hadi S

Dengan Hormat  
bersama ini kami kirimkan Draft MFI dari naskah ibu yang sudah siap untuk masuk percetakan, kami mohon ibu untuk mengoreksi naskah tersebut.  
kami tunggu hasilnya secepatnya.  
salam sukses dari MFI

Redaksi

--

Majalah Farmasi Indonesia  
Fakultas Farmasi UGM Sekip Utara Yogyakarta 55281  
Tlp : 0274-6645911, Fax. 0274 - 543120  
Homepage-site <http://mfi.farmasi.ugm.ac.id>



Lannie.doc  
4.8MB

# Pembuatan garam ibuprofen dan aplikasinya dalam sediaan tablet

## Ibuprofen salt production and its application in tablet dosage form

Lannie Hadisoewignyo <sup>1\*</sup>, Achmad Fudholi <sup>2)</sup> dan M. Muchalal <sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

<sup>2)</sup>Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

<sup>3)</sup>Fakultas MIPA Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

---

### Abstrak

Ibuprofen merupakan suatu obat antiinflamasi yang praktis tidak larut dalam air. Selain itu, titik leleh yang rendah dan sifat alir yang kurang baik dari ibuprofen dapat mempersulit dalam proses pembuatan tabletnya. Penelitian ini bertujuan membuat garam natrium ibuprofen yang memiliki kelarutan dalam air yang baik.

Garam natrium ibuprofen diperoleh dengan mereaksikan ibuprofen dengan natrium hidroksida, kemudian dilakukan karakterisasi dengan menggunakan TG/DTA, DSC, spektrofotometer UV-VIS, spektrofotometer IR, difraksi sinar-X, dan SEM. Pembuatan tablet dilakukan dengan metode granulasi basah.

Hasil yang diperoleh dari karakterisasi natrium ibuprofen hasil sintesis menunjukkan bahwa natrium ibuprofen hasil sintesis merupakan bentuk dihidrat dengan titik leleh 199,9 °C. Granul natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki sifat alir yang lebih baik dan densitas yang lebih besar dibanding dengan granul ibuprofen. Pada pengujian mutu fisik tablet, tampak bahwa formula tablet natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki kompaktilitas yang lebih baik dibanding dengan formula tablet ibuprofen. Bentuk garam natrium dari ibuprofen menunjukkan kecepatan pelepasan yang lebih tinggi dari pada ibuprofen sehingga dapat memberikan mula kerja obat yang lebih cepat.

**Kata kunci:** natrium ibuprofen, ibuprofen, disolusi.

### Abstract

Ibuprofen is an anti-inflammatory drug and is practically insoluble in water. The low melting point and the poor flowability of ibuprofen can lead to process difficulty in tablets production. The purpose of this research was to make the sodium salt form of ibuprofen which has better solubility in water.

Sodium ibuprofen salt was prepared by reacting the ibuprofen and sodium hydroxide, then characterized using TG/DTA, DSC, spectrophotometer UV-VIS, spectrophotometer IR, X-ray diffraction, and SEM. Tablets were prepared by wet granulation method.

The characterization result showed that sodium ibuprofen result of the synthesis was dehydrate form with melting point of 199.9 °C. Granules of sodium ibuprofen result of the synthesis had better flowability and bigger density than ibuprofen granules. The physical characterization of the tablet showed that the formula of sodium ibuprofen resulted from the. Sodium ibuprofen showed the higher release rate than ibuprofen so can give quicker onset of action.

**Key words:** sodium ibuprofen, ibuprofen, dissolution.

---

## Pendahuluan

Ibuprofen adalah obat anti inflamasi yang banyak digunakan dengan dosis lazim yang besar (200-800 mg), baik dalam bentuk kapsul maupun dalam bentuk tablet. Menurut *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), ibuprofen termasuk obat golongan II yaitu obat yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. (Anonim, 1997, Kasim *et al.*, 2004, Shaw *et al.*, 2005). Selain itu ibuprofen memiliki titik leleh yang rendah (75-77 °C) dan sifat alir yang buruk. Hal ini juga menjadi masalah dalam formulasinya (Lund, 1994)

Berdasarkan masalah-masalah yang ada pada ibuprofen, maka pembentukan garam dari ibuprofen dapat menjadi salah satu solusi dari problem yang ada, tanpa merubah sifat farmakologinya, karena pembentukan garam tidak mengubah struktur kimia dari senyawa (Dong, 2005). Garam ibuprofen dapat meningkatkan disolusi obat dengan meningkatkan kemampuan untuk terbasahi dan meningkatkan kelarutan dalam air; serta dapat meningkatkan titik leleh dari ibuprofen sehingga masalah pada saat pengeringan dan pencetakan tablet dalam formulasi dapat teratasi.

## Metodologi

### Alat

Mesin tablet *single punch* (model TDP, Shanghai, China), *monitored tapping device* (Erweka, Germany), *hardness tester* (Schleuniger Hardness Tester, tipe 6D-30, Germany), *friabilation tester* (Erweka, tipe TA-3, Germany), *dissolution tester* (Erweka, tipe DT70, Germany), spektrofotometer UV-VIS (Hitachi, tipe U-1100, Japan), spektrofotometer IR (Shimadzu, IR-Prestige-21), *Electrothermal Melting Point Apparatus* (Electrothermal 9100), *Thermal Gravimetry/Diferential Thermal Analysis* (TG/DTA-Seiko SSC 5200H, Seiko Instrument Inc.Tokyo, Japan), *Diferensial Scanning Calorimetry* (DSC-Seiko SSC 5200H, Seiko Instrument Inc.Tokyo, Japan), Difraktometer sinar-X (JEOL JDX 3530, Japan).

### Bahan

Ibuprofen (BP/Ph.Eur, Shasun Chemicals And Drugs Limited, Pondicherry, India), laktosa monohidrat (DMV International-Veghel-the Netherlands, Netherland), amilum jagung, magnesium stearat (Peter Greven CV, Nederland),

natrium hidroksida (pa; Merck, Darmstadt, Germany), kalium dihidrogen fosfat (pa; E Merck, Darmstadt, Germany).

## Jalan penelitian

### Pembuatan garam natrium ibuprofen

NaOH dilarutkan dalam air, di dalam gelas piala, kemudian dipanaskan di atas *hot plate magnetic stirrer* dengan suhu 60 – 65 °C. Ibuprofen dengan perbandingan mol terhadap NaOH 1,05 : 1, dilarutkan sedikit-sedikit dalam larutan NaOH dan diaduk dengan menggunakan *magnetic stirrer* pada skala 7 (1320 rpm) hingga seluruh ibuprofen larut. Larutan ibuprofen dalam NaOH dibiarkan pada suhu kamar sampai terbentuk kristal hasil sintesis. Kristal yang dihasilkan dimurnikan dengan rekristalisasi menggunakan aseton sebagai *anti solvent* dan dikeringkan kembali pada suhu kamar. Dilakukan karakterisasi kristal garam natrium ibuprofen yang diperoleh.

### Karakterisasi garam natrium ibuprofen

Penetapan pola termogram TG/DTA (*Thermal Gravimetry/Diferential Thermal Analysis*) dilakukan dengan cara menimbang 6 mg sampel, kemudian ditetapkan pola termogram pada rentang suhu 30-550 °C, dengan kecepatan pemanasan 10 °C/menit. Proses endotermik atau eksotermik yang terjadi dicatat pada rekorder, selain itu diamati persentase air yang hilang.

Penetapan pola termogram DSC (*Diferential Scanning Calorimetry*) dilakukan dengan cara menimbang 6 mg sampel, kemudian ditetapkan pola termogram pada rentang suhu 30-230 °C, dengan kecepatan pemanasan 10 °C/menit. Proses endotermik atau eksotermik yang terjadi dicatat pada rekorder.

Spektrum ultraviolet diperoleh dengan cara mengamati serapan ibuprofen dan natrium ibuprofen dalam larutan NaOH 0,1 N, pada panjang gelombang antara 200-400 nm.

Spektrum Inframerah diperoleh dengan cara mengamati serapan pelet ibuprofen maupun natrium ibuprofen pada bilangan gelombang 4000-400 cm<sup>-1</sup>. Pelet diperoleh dengan cara menimbang sampel dengan kadar 1-2 % yang digerus bersama KBr sampai halus dan homogen, kemudian campuran tersebut ditekan dengan penekan hidrolis dalam ruangan hampa selama 5 menit sehingga diperoleh *pellet* yang transparan. Selanjutnya *pellet* tersebut dimasukkan dalam alat spektrofotometer inframerah.

Penetapan pola difraksi sinar-X dilakukan dengan cara menimbang 5 mg serbuk, diamati pada sudut 2θ, interval 5 – 50 °C, dengan radiasi Cu-Kα.

Morfologi permukaan partikel diamati dengan menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscopy*), sedangkan ukuran partikel ditentukan dengan metode pengayakan.

#### Pembuatan tablet

Tablet ibuprofen dan natrium ibuprofen dibuat dengan menggunakan metode granulasi basah, dengan komposisi formula tercantum pada Tabel I. Laktosa monohidrat digunakan sebagai pengisi, amilum jagung digunakan sebagai pengikat dan magnesium stearat sebagai pelicin. Bahan aktif (natrium ibuprofen/ibuprofen) dicampur dengan laktosa monohidrat, lalu ditambahkan musilago amilum jagung 10 % b/b sejumlah 10 g (untuk satu bet) sampai terbentuk massa granul, kemudian diayak dengan ayakan no. *mesh* 20. Granul dikeringkan dengan menggunakan oven pada 55 °C selama 1 jam. Granul kering diayak dengan ayakan no. *mesh* 20. Sebagai fase luar, ditambahkan magnesium stearat, dan dilakukan pengamatan sifat fisik granul. Campuran ditablet dengan tekanan kompresi yang sama (0,25 ton).

#### Karakterisasi granul

Sifat alir granul ditentukan dengan cara menimbang 100 gram granul, kemudian dimasukkan ke dalam corong, dan dihitung waktu yang diperlukan granul untuk melewati corong tersebut.

*Carr's index* dan *Hausner-ratio* ditentukan dengan cara mengisikan bahan yang akan diuji ke dalam gelas ukur volume 100 mL, setelah itu dengan menggunakan *motorized tapping device* dilakukan penghentakan sebanyak 500 kali, dan diamati volume akhir serbuk.

$$\text{Carr's index} = \frac{P_{\text{tapped}} - P_{\text{bulk}}}{P_{\text{tapped}}} \times 100\%$$

$$\text{Hausner ratio} = \frac{P_{\text{tapped}}}{P_{\text{bulk}}}$$

Serbuk yang ada di dalam gelas ukur ditimbang bobotnya, kemudian dihitung *bulk density* ( $Q_{\text{bulk}}$ ) dan *tapped density* ( $Q_{\text{tapped}}$ ).

$$\text{Bulk density} = \frac{\text{berat serbuk (gram)}}{\text{volume awal serbuk (ml)}}$$

$$\text{Tapped density} = \frac{\text{berat serbuk (gram)}}{\text{volume setelah pengetapan (ml)}}$$

#### Karakterisasi tablet

Keseragaman bobot tablet ditentukan dengan cara menimbang 20 tablet, lalu dihitung bobot rata-rata tiap tablet, sesuai dengan ketentuan seperti pada Tabel II.

Kekerasan tablet ditentukan dengan cara tablet diletakkan pada alat *hardness tester* dengan skala

Tabel I. Formula tablet ibuprofen dan natrium ibuprofen

Komposisi	Jumlah (mg) per tablet	
	Tablet Ibuprofen	Tablet Natrium Ibuprofen
Ibuprofen	400	-
Natrium ibuprofen	-	512,5
Laktosa monohidrat	271,5	271,5
Amilum jagung	8	8
Magnesium stearat	8	8
BOBOT TOTAL	687,5	800

Tabel II. Bobot tablet rata-rata dan penyimpangannya (Anonim, 1979)

Bobot tablet rata-rata	Penyimpangan (%) dari bobot tablet rata-rata	
	A	B
≤ 25 mg	15	30
26-150 mg	10	20
151-300 mg	7,5	15
> 300 mg	5	10

awal 0, alat dijalankan sampai tablet pecah, skala pada alat dibaca pada saat tablet pecah dan nilai yang diperoleh menyatakan kekerasan tablet dalam Kp (Kilopound).

Kerapuhan tablet ditentukan dengan cara membebasdebutkan dua puluh tablet kemudian ditimbang ( $W_0$ ), dimasukkan dalam *friabilation tester*, dan diputar selama empat menit dengan kecepatan 25 putaran per menit. Tablet dibebasdebutkan lagi dan ditimbang ( $W$ ). Dihitung selisih beratnya dalam persen.

$$\text{Kerapuhan(\%)} = \frac{W_0 - W}{W_0} \times 100\%$$

Waktu hancur tablet ditentukan dengan cara memasukkan enam tablet ke dalam masing-masing tabung pada alat *disintegration tester*, selanjutnya alat dimasukkan ke dalam *beaker glass* yang telah diisi air/0,1 M HCl/dapar fosfat pH 7,2; pada suhu  $37 \pm 0,5$  °C. Tabung dinaikturunkan secara teratur, dan tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian yang tertinggal di atas kasa. Dicatat waktu hancurnya ketika tablet terakhir hancur (Anonim, 1979).

#### Uji disolusi

Alat yang digunakan adalah USP tipe II (*paddle/dayung*). Tablet dimasukkan dalam labu disolusi, dibiarkan tenggelam ke dalam dasar labu sebelum diaduk. Uji disolusi dilakukan dalam larutan dapar fosfat pH 7,2, pada suhu  $37 \pm 0,5$  °C, dengan kecepatan putaran pengadukan 100 rpm, jarak dayung dari dasar labu adalah 2,5 cm. Uji disolusi dilakukan selama 1 jam dengan pengambilan sampel pada menit ke 10, 20, 30, 40, 50, dan 60 dengan volume 5,0 ml. Tiap kali pengambilan sampel,

volume medium diganti dengan larutan medium baru dengan volume dan suhu yang sama. Volume medium disolusi yang digunakan 900,0 ml. Masing-masing sampel yang diperoleh ditentukan serapannya menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 265 nm.

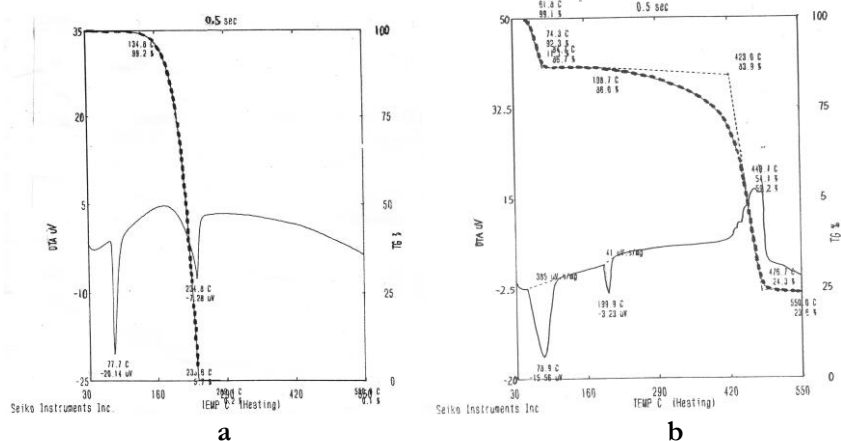
## Hasil dan Pembahasan

### Karakteristik natrium ibuprofen hasil sintesis

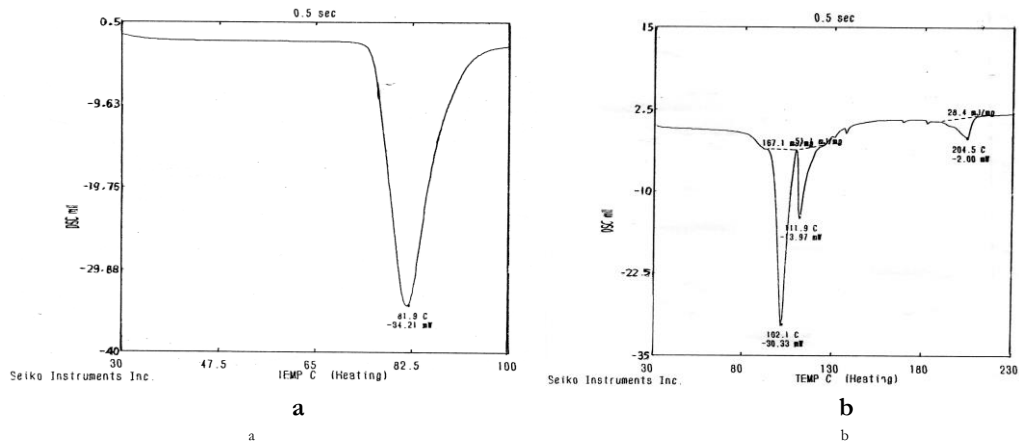
Berdasarkan pola termogram TG/DTA ibuprofen dan natrium ibuprofen hasil sintesis (Gambar 1) terlihat pada kurva TGA bahwa natrium ibuprofen merupakan bentuk dihidrat yang kehilangan dua molekul air melalui transisi endotermik antara 70 °C dan 90 °C. Hal ini sesuai dengan hasil pada kurva DTA yaitu munculnya puncak endotermik pada suhu  $\pm 80$  °C. Puncak endotermik kedua pada DTA muncul pada 199,9 °C yang berhubungan dengan proses meleleh dan merupakan titik leleh dari natrium ibuprofen hasil sintesis.

Dua molekul air yang hilang sesuai dengan kehilangan berat sejumlah 13,3%, yang secara teoritis adalah 13,6%. Sedangkan pada ibuprofen tidak tampak terjadinya dehidrasi, hanya tampak puncak endotermik yang menunjukkan titik leleh dari ibuprofen.

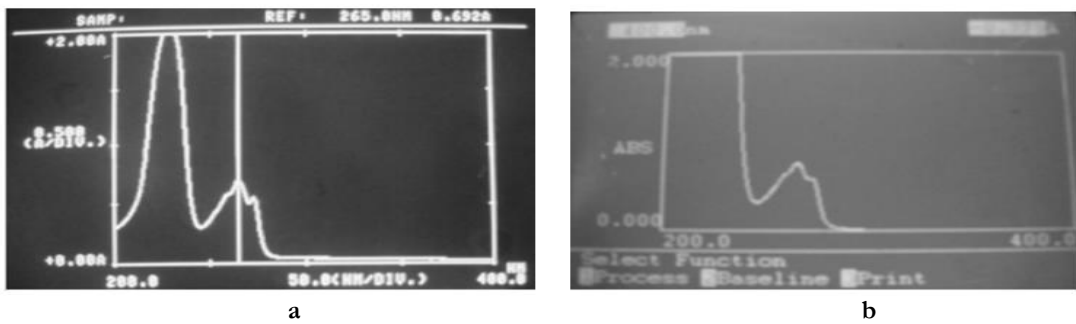
Pola termogram DSC dari senyawa ibuprofen dan natrium ibuprofen dapat dilihat pada Gambar 2. Pada suhu 102,1 dan 119 °C pada natrium ibuprofen hasil sintesis terlihat adanya puncak endotermik yang menunjukkan terjadinya dehidrasi dari natrium ibuprofen



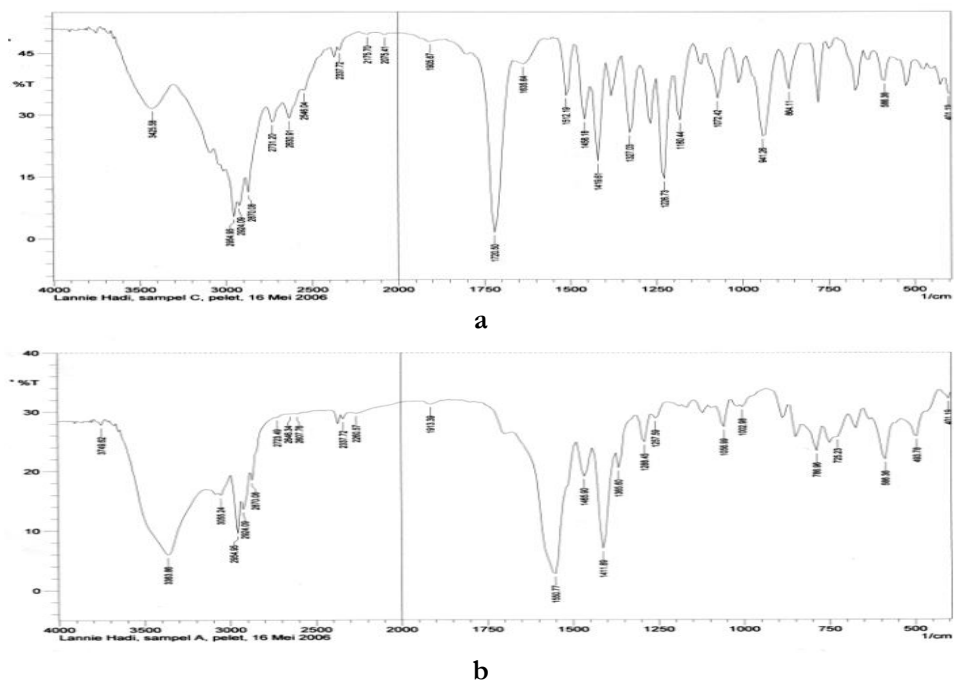
Gambar 1. Pola termogram TGA (garis putus-putus)/DTA (garis penuh): (a) ibuprofen; (b) natrium ibuprofen hasil sintesis



Gambar 2. Pola termogram DSC: (a) ibuprofen; (b) natrium ibuprofen hasil sintesis.

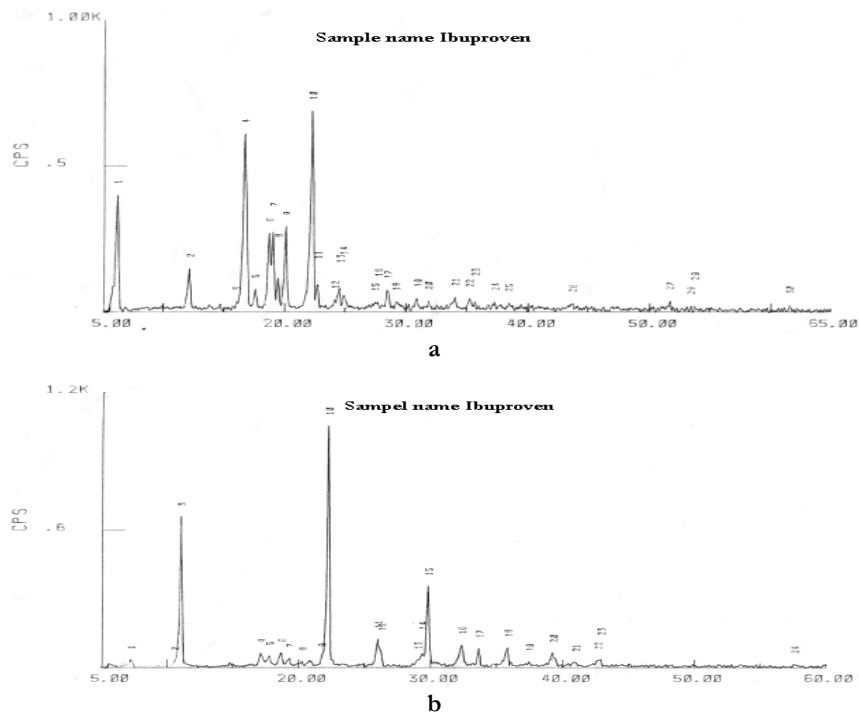


Gambar 3. Spektrum ultraviolet dalam larutan NaOH 0,1 N: (a) ibuprofen; (b) natrium ibuprofen hasil sintesis.

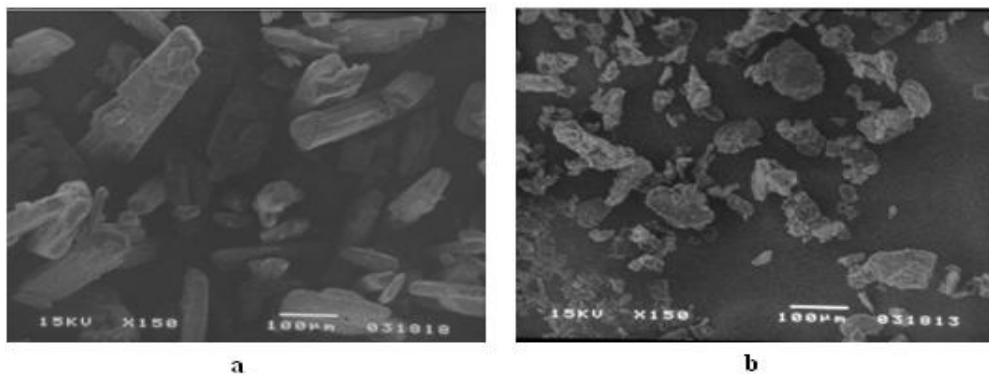


Gambar 4. Spektrum IR: (a) ibuprofen; (b) natrium ibuprofen hasil sintesis.





Gambar 5. Pola difraksi sinar-X: (a) ibuprofen; (b) natrium ibuprofen hasil sintesis.



Gambar 6. Foto SEM: (a) ibuprofen; (b) natrium ibuprofen hasil sintesis.

dihidrat menuju ke bentuk anhidrat. Puncak endotermik yang berikut terlihat pada suhu 204,5 °C, berkaitan dengan proses meleleh dari natrium ibuprofen hasil sintesis. Sedangkan pada ibuprofen hanya terlihat satu puncak endotermik yang berkaitan dengan proses meleleh dari ibuprofen.

Spektrum ultraviolet ibuprofen dan natrium ibuprofen dalam larutan NaOH 0,1 N dapat dilihat pada Gambar 3. Spektrum ultraviolet ibuprofen maupun natrium

ibuprofen menunjukkan hanya terdapat satu puncak serapan yang tajam pada  $\lambda$  265 nm serta adanya puncak kecil di 272 nm. Berdasarkan spektrum ultraviolet ibuprofen dan natrium ibuprofen dapat disimpulkan bahwa tidak terjadi pergeseran puncak serapan, berarti tidak terjadi perubahan struktur pada natrium ibuprofen hasil sintesis.

Spektrofotometer inframerah digunakan untuk mengidentifikasi adanya gugus-gugus fungsi pada senyawa hasil sintesis. Interpretasi spektrum inframerah ditekankan pada

pergeseran pita-pita puncak, pola, dan intensitas spektrum pada daerah bilangan gelombang yang karakteristik pada spektrum ibuprofen dan

ibuprofen yang dihasilkan merupakan bentuk hidrat.

Pola difraksi sinar-X dari ibuprofen dan

Tabel III. Karakteristik granul ibuprofen (IBP) dan natrium ibuprofen hasil sintesis (NaIBP)

Zat	Kadar air/MC /%	Kecepatan alir (g/dt)	Sudut diamu (°)	Dg (µm)	P <sup>ball</sup> (g/mL)	P <sup>tapped</sup> (g/mL)	Carr's Index (%)	Hausner ratio
IBP	6,35	12,16±0,01	29,07±0,25	342,13	0,24±0,01	0,47±0,01	11,6±70,58	1,13±0,1
Na IBP	2,26	13,9±0,18	28,54±0,81	368,88	0,46±0,00	0,51±0,01	9,33±1,16	1,11±0,01

Tabel IV. Karakteristik tablet ibuprofen dan tablet natrium ibuprofen hasil sintesis yang dibuat dengan metode granulasi basah.

Parameter	Tablet	
	Ibuprofen	Natrium Ibuprofen
Keragaman bobot	685,5±1,06	798,8±1,28
Kekerasan (Kp)	5,29±1,92	6,88±0,69
Kerapuhan (%)	2,39	2,00
Waktu hancur (menit)		
Air	4,8±0,4	3,3±0,5
0,1 M HCl	4,8±1,0	4,3±0,5
Dapar fosfat 0,2 M pH 7,2	4,5±0,8	5,8±0,4

natrium ibuprofen hasil sintesis. Spektrum inframerah ibuprofen dan natrium ibuprofen dapat dilihat pada Gambar 4.

Ibuprofen memiliki jarak absorpsi antara 1760-1690 cm<sup>-1</sup> karena adanya vibrasi rentangan yang khas dari gugus karbonil (ν(C=O)). Adanya serapan O-H asam karboksilat yang sangat lebar, muncul pada daerah dari 3300 cm<sup>-1</sup> hingga 2850 cm<sup>-1</sup>. Selain itu, terdapat juga spektrum pada daerah 1600-1500 cm<sup>-1</sup> (rentangan C=C aromatis), 1450-1375 cm<sup>-1</sup> (bengkokan CH<sub>3</sub>), dan 1300-1050 cm<sup>-1</sup> (rentangan C-O) (Skoog *et al.*, 2007).

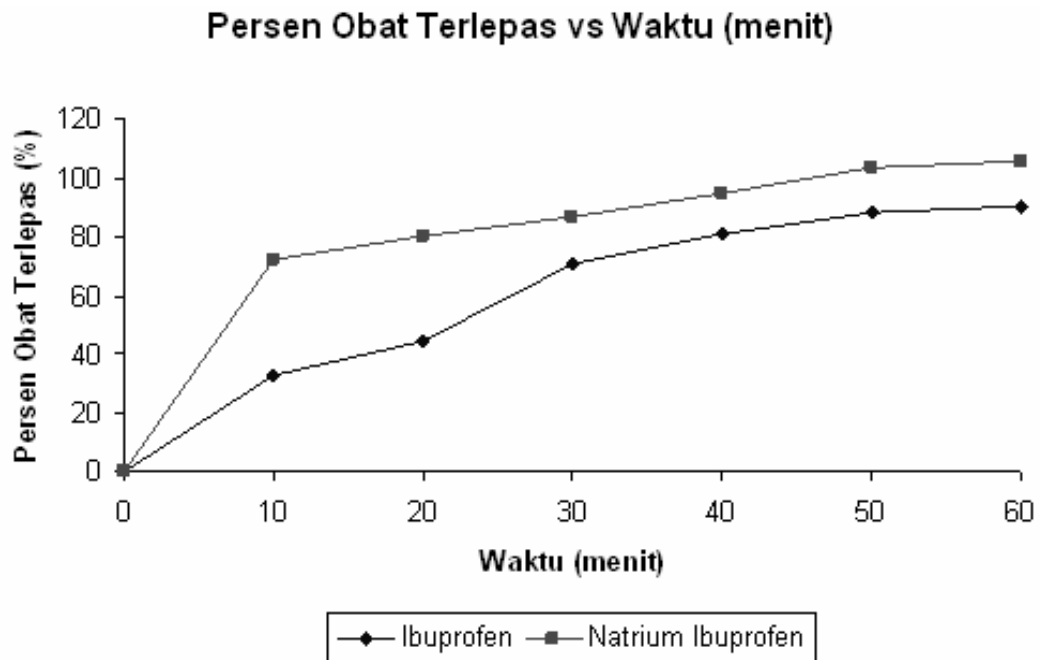
Pada natrium ibuprofen hasil sintesis menunjukkan frekuensi serapan C=O yang nilainya lebih rendah bila dibanding dengan asam karboksilatnya karena terjadi resonansi dan merupakan vibrasi dari rentangan (ν<sub>as</sub>(COO<sup>-</sup>)). Selain itu, pada garam natrium ibuprofen hasil sintesis tampak adanya puncak serapan yang masih menunjukkan keberadaan gugus -OH yang muncul pada daerah 3363,86 cm<sup>-1</sup>; hal ini disebabkan garam natrium

natrium ibuprofen hasil sintesis dapat dilihat pada Gambar 5. Pengukuran dengan sudut difraksi (2θ) menunjukkan puncak-puncak yang berbeda antara ibuprofen dan natrium ibuprofen, hal ini menunjukkan perbedaan dalam kristalinitas antara ibuprofen dan bentuk garam natriumnya.

Hasil foto *Scanning Electron Microscopy* (SEM) dari ibuprofen dan natrium ibuprofen hasil sintesis dapat dilihat pada Gambar 6. Morfologi permukaan partikel natrium ibuprofen hasil sintesis terlihat memiliki permukaan yang lebih kasar dibandingkan dengan ibuprofen. Keduanya cenderung membentuk agregat. Diameter geometris dari serbuk natrium ibuprofen hasil sintesis adalah 96,22 µm, sedangkan untuk ibuprofen 76,4 µm.

#### Karakterisasi granul

Karakteristik granul ibuprofen maupun natrium ibuprofen hasil sintesis yang dibuat dengan metode granulasi basah, dapat dilihat pada Tabel III.



Gambar 7. Profil pelepasan obat dalam larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2: (a) tablet ibuprofen; (b) tablet natrium ibuprofen.

Granul ibuprofen dan natrium ibuprofen hasil sintesis yang dibuat dengan metode granulasi basah, memiliki kadar air yang berbeda. Kadar air granul natrium ibuprofen lebih kecil yaitu 2,26 % dibanding dengan granul ibuprofen yang mengandung kadar air 6,35 %, dengan waktu pengeringan yang sama.

Granul natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki sifat alir yang lebih baik dari granul ibuprofen, dibuktikan dengan nilai *Carr's index*, *Hausner ratio*, dan sudut diam yang lebih kecil dari pada ibuprofen, hal ini disebabkan karena ukuran partikel granul natrium ibuprofen hasil sintesis lebih besar dari pada granul ibuprofen. Syarat granul dapat mengalir dengan baik jika *Carr's index* tidak kurang dari 20%, dan *Hausner-ratio* kurang dari 1,25 (Wells, 1988). Menurut Guyot untuk 100 gram granul atau serbuk dengan waktu alir lebih dari 10 detik akan mengalami kesulitan dalam penabletan (Fudholi, 1983); sedangkan syarat sudut diam granul yang dikehendaki adalah 25-40° (Peck *et al.*, 1989).

Selain itu granul natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki densitas yang lebih besar dari densitas granul ibuprofen, sehingga dapat

mengurangi masalah dalam pencetakan tablet untuk mendapatkan bobot tablet yang diinginkan.

#### Karakterisasi tablet

Karakteristik tablet yang dihasilkan dari metode granulasi basah ibuprofen dan natrium ibuprofen hasil sintesis dapat dilihat pada Tabel IV.

Pada uji keseragaman bobot tablet, didapatkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan uji keseragaman bobot menurut Farmakope Indonesia III.

Data kekerasan tablet menunjukkan bahwa tablet natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki kekuatan mekanik yang lebih besar dari pada tablet ibuprofen. Kekuatan mekanik yang lebih besar pada natrium ibuprofen hasil sintesis disebabkan karena kompaktilitas yang lebih baik, hal ini disebabkan karena serbuk natrium ibuprofen hasil sintesis mengalami derajat fragmentasi yang lebih tinggi dari pada serbuk ibuprofen sehingga akan terbentuk permukaan baru yang dapat memfasilitasi terjadinya ikatan antar partikel. Selain itu, morfologi permukaan granul yang lebih kasar

pada natrium ibuprofen hasil sintesis menyebabkan terjadinya ikatan antar partikel yang lebih kuat dengan terjadinya *interlocking*.

Pada uji kerapuhan untuk semua formula tidak memenuhi persyaratan kerapuhan tablet. Persyaratan uji kerapuhan tablet yang baik adalah kurang dari 1% (Banker dan Anderson, 1986). Untuk mengatasi masalah ini, dapat dilakukan dengan cara meningkatkan konsentrasi pengikat yang digunakan, sehingga kekuatan ikatan antar partikel dapat ditingkatkan dan kerapuhan dapat diperkecil. Kerapuhan tablet natrium ibuprofen lebih kecil dari tablet ibuprofen, hal ini disebabkan karena granul ibuprofen yang dihasilkan memiliki ukuran partikel lebih kecil (342,13  $\mu\text{m}$ ) serta jumlah serbuk halus lebih banyak dari pada granul natrium ibuprofen hasil sintesis (368,88  $\mu\text{m}$ ).

Pada uji waktu hancur dalam medium air dan HCl 0,1 N, tablet natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki waktu hancur yang lebih cepat daripada tablet ibuprofen, hal ini disebabkan karena sifat hidrofilisitas natrium ibuprofen hasil sintesis yang lebih besar dari pada ibuprofen sehingga akan lebih mudah terbasahi. Sedangkan dalam medium dapar fosfat pH 7,2 tablet natrium ibuprofen hasil sintesis hancur dengan lebih lambat dan membentuk hancuran mikrogranuler.

#### Uji disolusi

Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa tablet natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki persen pelepasan obat yang lebih tinggi dari pada tablet ibuprofen, terutama pada menit-menit awal. Pada 10 menit pertama sekitar 72% obat terlepas pada tablet natrium ibuprofen hasil sintesis, sedangkan pada tablet ibuprofen hanya berkisar 32%. Pada menit ke-60, tidak terlalu berbeda antara persen obat yang dilepaskan pada tablet natrium ibuprofen hasil sintesis maupun tablet ibuprofen, yaitu berkisar 90-100%. Menurut persyaratan Farmakope

Indonesia IV, dalam waktu 30 menit, tidak kurang dari 70% ibuprofen harus dapat dilepaskan dari tablet ibuprofen, sehingga tablet ibuprofen yang dibuat dapat dinyatakan telah memenuhi persyaratan uji disolusi menurut Farmakope Indonesia IV; sedangkan pada tablet natrium ibuprofen hasil sintesis, obat yang dilepaskan sudah lebih dari 70% dalam waktu 10 menit. Lebih cepatnya obat lepas pada menit-menit awal tablet natrium ibuprofen hasil sintesis, dapat memberikan mula kerja obat yang lebih cepat dibandingkan dengan tablet ibuprofen. Profil pelepasan obat pada tablet ibuprofen dan natrium ibuprofen hasil sintesis dapat dilihat pada Gambar 7.

Jika dikaitkan dari hasil uji waktu hancur, tablet natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki waktu hancur yang lebih lama dari pada tablet ibuprofen dalam larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2, tetapi persen obat yang dilepaskan lebih besar dari tablet ibuprofen, hal ini sesuai dengan penampakan visual pada uji waktu hancur, tablet natrium ibuprofen hasil sintesis hancur dengan membentuk hancuran yang mikrogranuler, sedangkan tablet ibuprofen hancur dalam ukuran yang lebih besar atau makrogranuler.

## Kesimpulan

Granul natrium ibuprofen hasil sintesis memiliki sifat alir yang lebih baik dan berat jenis yang lebih besar dari pada granul ibuprofen, sehingga dapat mengurangi masalah dalam pencetakan tablet.

Bentuk garam natrium ibuprofen dalam sediaan tablet, pada menit-menit awal menunjukkan pelepasan obat yang lebih tinggi dari pada ibuprofen sehingga dapat memberikan mula kerja obat yang lebih cepat.

Natrium ibuprofen dapat dipertimbangkan sebagai solusi dari masalah formulasi dan disolusi dari ibuprofen.

## Daftar Pustaka

- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, ed.III, Departemen Kesehatan RI Jakarta, hal. 6-7, 591-592.  
Anonim, 1997, *AHFS Drug Information*, American Society of Health System Pharmacists, Wincosin Ave, Bethesda, MD., pp. 1499-1504.  
Banker, G.S., and Anderson, N.R., 1986, Tablets, in: Lachman, L. Lieberman, H.A., and Kanig, J.L. (eds): *The Theory and Practise of Industrial Pharmacy*, 3<sup>rd</sup>Ed., Marcel Dekker Inc., New York, pp. 293-345.

- Dong, Z., 2005, Salt Selection and Polymorphism in Pharmaceutical Industry, [www.sapa-west.org](http://www.sapa-west.org) [2007, Oktober 5].
- Fudholi, A., 1983, Metodologi Formulasi dalam Kompresi Direk, *Medika*, 9, 586-593.
- Kasim, N.A., Whitehouse, M., Ramachandran, C., Bermejo, M., Lennernas, H., Hussain, A.S., Junginger, H.E., Stavchansky, S.A., Midha, K.K., Shah, V.P., and Amidon, G.L., 2004, Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification, *Molecular Pharmaceutics*, 1(1), pp. 85-96.
- Lund, W. (ed), 1994, The Pharmaceutical Codex, 12<sup>th</sup>, Pharmaceutical Press, London, pp. 908-911.
- Peck, G.E., Bailey, G.J., McCurdy, V.E., and Banker, G.S., 1989, Tablet Formulation and Design, 2<sup>nd</sup> Edition, in: Lieberman, H.A., Lachman, L., and Schwartz, J.B. (eds.): *Pharmaceutical Dosage Form: Tablet*, Vol. I, Marcel Dekker Inc., New York, pp. 258-326.
- Shaw, L.R., Irwin, W.J., Grattan, T.J., and Conway, B.R., 2005, The Effect of Selected Water-Soluble Excipients on the Dissolution of Paracetamol and Ibuprofen, , *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31(6), pp. 515-525.
- Skoog, D.A., Holler, F.J., and Crouch, S.R., 2007, *Principles of Instrumental Analysis*, 6<sup>th</sup> Edition, Thomson Brooks/Cole, Canada, 461-463.
- Wells, J.I., 1988, *Pharmaceutical Preformulation The Physicochemical Properties of Drug Substances*, Ellis Horwood Limited, Great Britain, PP. 209-211.

---

\*Korespondensi: Lannie Hadisoewignyo  
Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya  
Jl. Dinoyo 42-44 Surabaya-60265, Telp. 031-70007576  
E-mail: lanhadi@yahoo.com