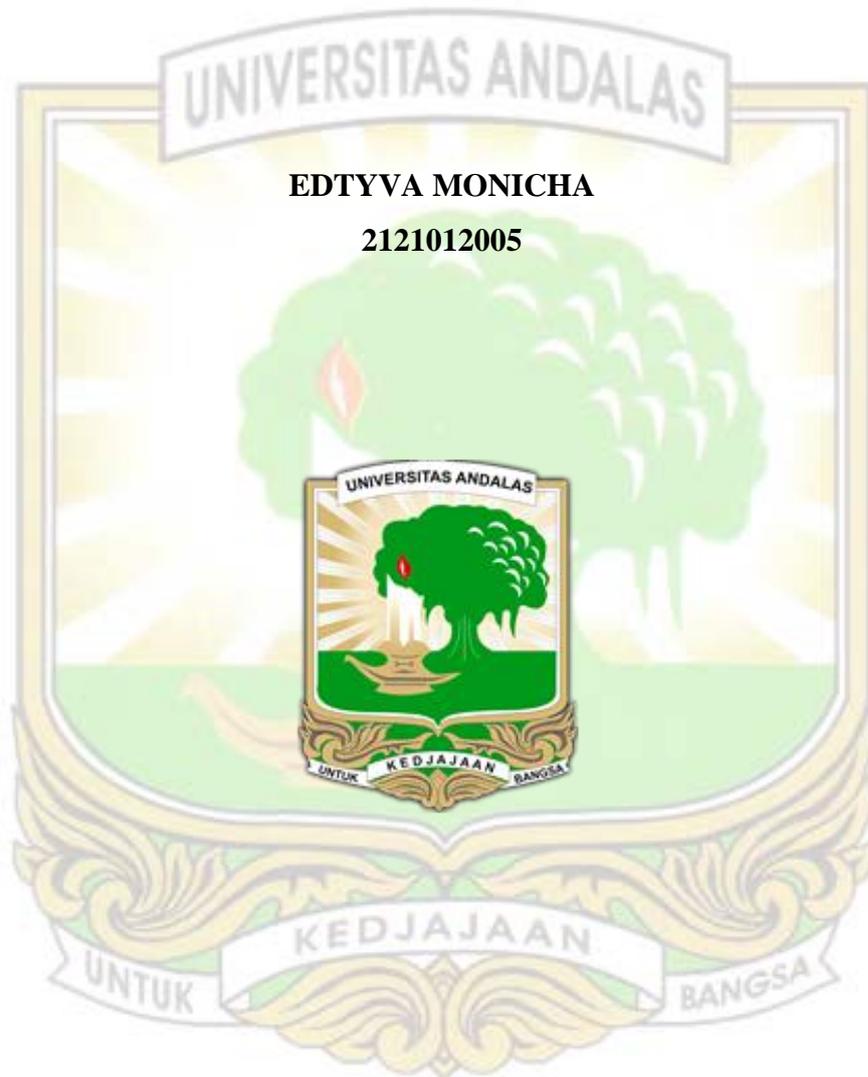


**PENGGUNAAN POLIMER POLIKAPROLAKTON SEBAGAI BAHAN
PENYALUT TABLET UREA LEPAS LAMBAT UNTUK SUPLEMENT
RUMINANSIA**

Tesis



EDTYVA MONICHA

2121012005

**PROGRAM STUDI MAGISTER FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS ANDALAS**

2023

HALAMAN PERSETUJUAN

Judul Tesis : Penggunaan Polimer Polikaprolakton Sebagai Bahan
Penyakit Tablet Urat Lepas Lambat Untuk Suplement
Ruminansia
Nama Mahasiswa : Eiltya Monicha
Nomor Pokok : 2121012005
Program Studi : Magister Farmasi

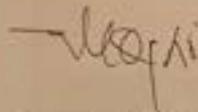
Tesis ini telah diuji dan dipertahankan di depan Panitia Sidang Ujian
Akhir pada Program Studi Magister Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas
Andalas pada tanggal 24 Agustus 2023.

Menyetujui,

1. Komisi Pembimbing

Ketua

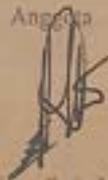
Anggota



Prof. apt. Akmal Djaman, MS, Ph.D
NIP. 19640210 198901 1 001

Dr. apt. Rini Agustin, M. Si
NIP. 19740819 200912 2 001

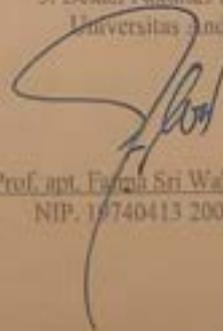
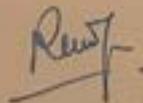
Anggota



Dr. Ir. Rasmuna Wijaya Setia Ningrat, M.Rur. Sc
NIP. 19620919 198810 1 001

2. Ketua Program Studi
Magister Farmasi

3. Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Andalas

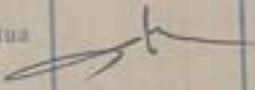
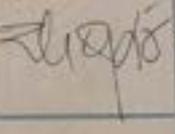
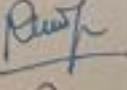


Dr. apt. Rini Agustin, M. Si
NIP. 19740819 200912 2 001

Prof. apt. Fanni Sri Wahyuni, Ph. D
NIP. 19740413 200604 2 001

Tesis ini telah diujikan dan dipertahankan di depan Panitia
Sidang Ujian Akhir pada Program Studi Magister Farmasi
Fakultas Farmasi - Universitas Andalas

Pada tanggal: 24 Agustus 2023

No	Nama	Jabatan	Tanda Tangan
1	Dr. apt. Salman, M. Si	Ketua	
2	Prof. Dr. apt. Erizal Zaini, M. Si	Anggota	
3	Dr. apt. Rustini, M. Si	Anggota	
4	Prof. apt. Akmal Djamzan, MS, Ph.D	Anggota	
5	Dr. apt. Rini Agustin, M. Si	Anggota	
6	Dr. Ir. Rusmana Wijaya Setia Ningrat, M.Rur. Sc	Anggota	

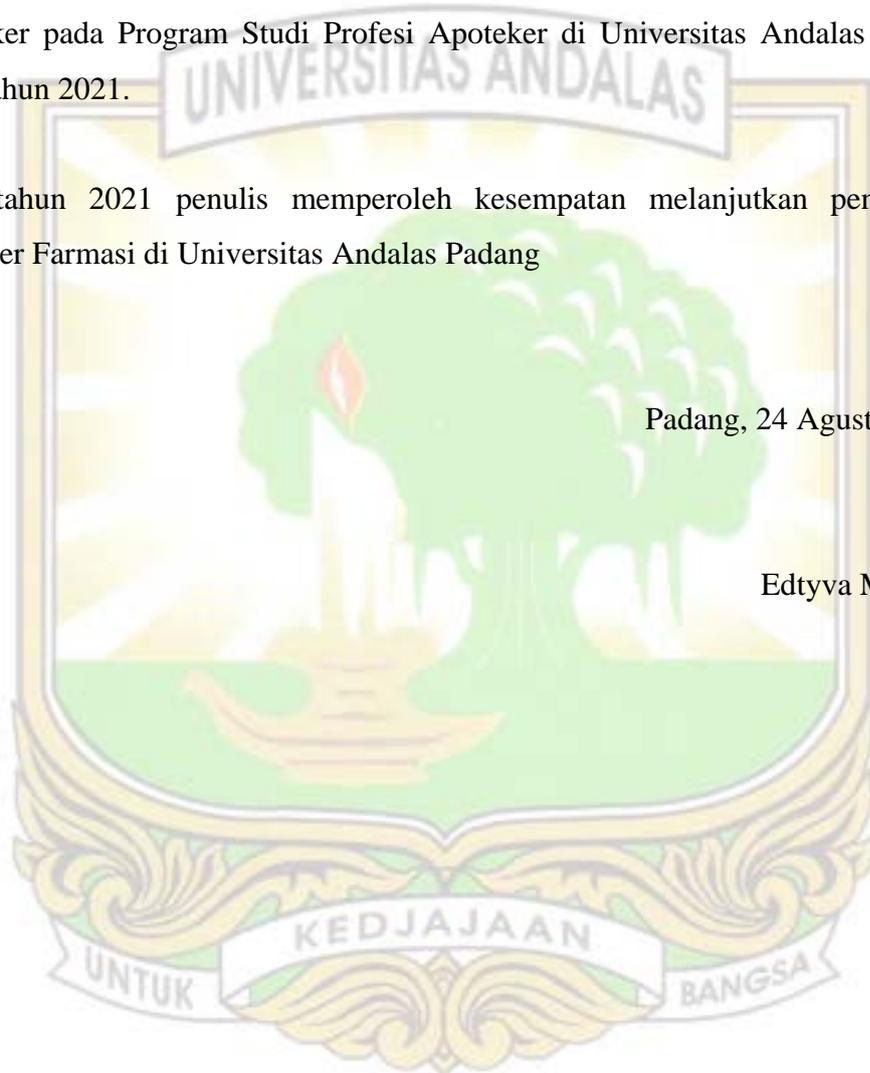
RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan pada tanggal 25 juli 1998 di Bukittinggi, sebagai anak pertama dari Ayah H. Editiawarman, S.Sos., M.Si dan Ibu Hj. Zulfayanti, S.Pi. Penulis menamatkan SD pada tahun 2009, SMP tahun 2012 dan SMA pada tahun 2015 di Bukittinggi. Penulis memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Universitas Andalas (UNAND Padang) tahun 2020 dan dan penulis memperoleh gelar Apoteker pada Program Studi Profesi Apoteker di Universitas Andalas Padang pada tahun 2021.

Pada tahun 2021 penulis memperoleh kesempatan melanjutkan pendidikan Magister Farmasi di Universitas Andalas Padang

Padang, 24 Agustus 2023

Edtyva Monicha



PERNYATAAN

Dengan ini saya, nama Edtyva Monicha yang beralamat di Jalan Tapian Lapuang no 66E Kota Solok, menyatakan bahwa dalam tesis ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dicantumkan dalam naskah dan disebutkan dalam daftar kepustakaan.

Padang, 24 Agustus 2023

Penulis,

Edtyva Monicha



UCAPAN TERIMAKASIH

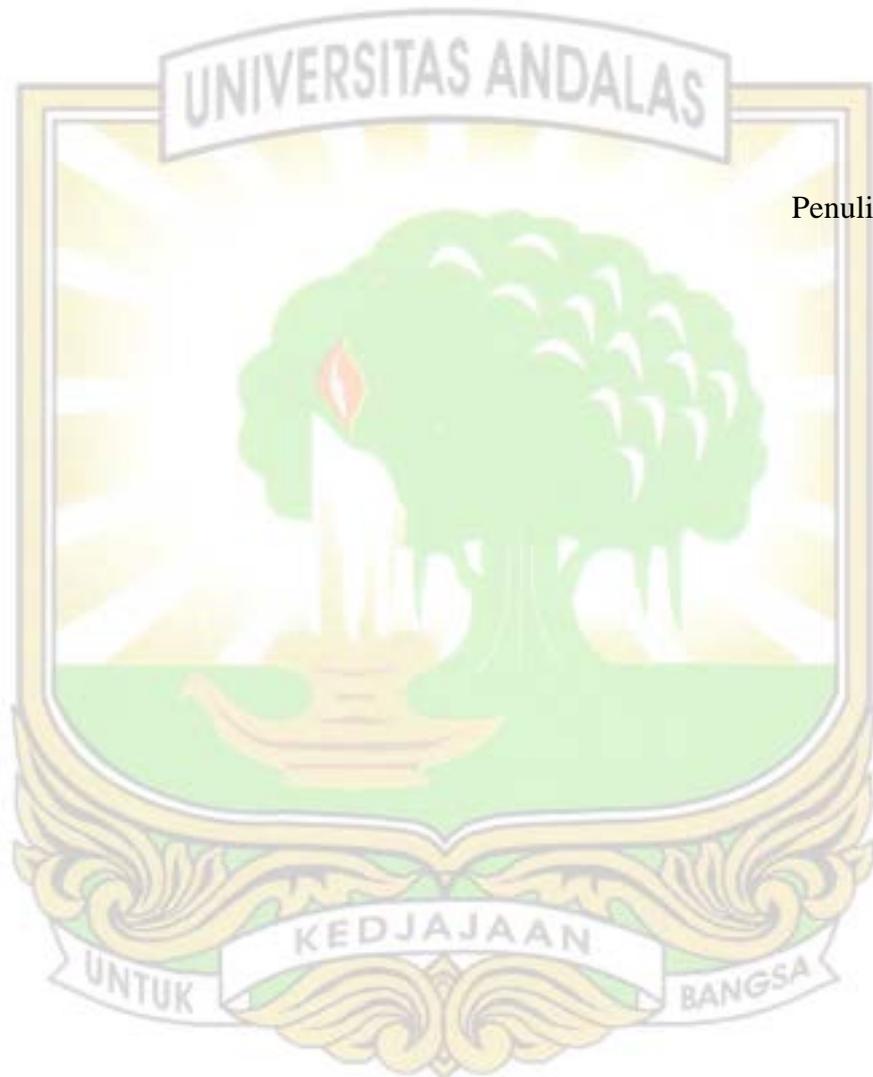
Atas rahmat dan Karunia Allah SWT, penulis telah dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan disertasi berjudul **“Penggunaan Polimer Polikaprolakton Sebagai Bahan Penyalut Tablet Urea Lepas Lambat Untuk Supplement Ruminansia”**.

Penulis menyadari bahwa selama proses penulisan tesis ini tidak lepas dari peran serta dan dukungan dari pembimbing dan seluruh staf pengajar mata kuliah serta civitas akademika di Program Studi Magister Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Bapak Prof. apt. Akmal Djamaan, MS,Ph.D selaku pembimbing 1 yang telah ikhlas meluangkan waktu serta memberikan ilmu dan bimbingannya dan juga dukungan moril, dorongan serta motivasi dalam pelaksanaan penelitian sampai selesainya penulisan tesis ini.
2. Ibuk Dr. apt. Rini Agustin, M. Si selaku pembimbing 2 yang telah ikhlas meluangkan waktu serta memberikan ilmu dan bimbingannya dan juga dukungan moril, dorongan serta motivasi dalam pelaksanaan penelitian sampai selesainya penulisan tesis ini.
3. Bapak Dr. Ir. Rusmana Wijaya Setia Ningrat, M.Rur. Sc selaku pembimbing 3 yang telah ikhlas meluangkan waktu serta memberikan ilmu dan bimbingannya dan juga dukungan moril, dorongan serta motivasi dalam pelaksanaan penelitian sampai selesainya penulisan tesis ini.
4. Kepada bapak Dr. apt. Salman, M. Si, bapak Prof. Dr. apt. Erizal Zaini, M. Si, Ibu Dr. apt. Rustini, M. Si yang telah memberikan masukan pada tesis ini.
5. Seluruh staf akademik di Program Magister Farmasi Universitas Andalas yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu yang memberikan dukungan dalam penyelesaian tesis ini.
6. Kepada orangtua, adik-adik dan calon suami yang memberikan dukungan dan motivasi dalam penyelesaian tesis ini.

7. Teman-teman seperjuangan pada Program Studi Magister Farmasi Universitas Andalas angkatan 2021 atas kekompakan dan motivasinya selama studi berlangsung. Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan berkah-Nya kepada kita semua, dan semoga tesis ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan.

Padang, Agustus 2023



Penulis

**PENGGUNAAN POLIMER POLIKAPROLAKTON SEBAGAI BAHAN
PENYALUT TABLET UREA LEPAS LAMBAT UNTUK SUPLEMENT
RUMINANSIA**

Oleh: Edtyva monicha (2121012005)

Dibawah bimbingan: (Prof. apt. Akmal Djamaan, MS, Ph.D, Dr. apt. Rini
Agustin, M.Si dan Bapak Dr.Ir. Rusmana Wijaya Setia Ningrat, M.Rur.Sc)

Abstrak

Urea (*carbonyl diamide*) telah digunakan sebagai sumber nonprotein nitrogen (NPN) pengganti pakan protein sejati untuk suplement ruminansia. Penggunaan urea yang tidak efisien berkaitan dengan degradasi urea yang cepat menjadi ammonia di dalam cairan rumen. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk membuat urea dengan pelepasan yang lambat menggunakan polimer polikaprolakton sebagai bahan penyalut dalam bentuk sediaan tablet. Medium pelepasan yang digunakan dalam air maupun cairan rumen ruminansia. Analisa tablet urea yang akan dilakukan antara lain pengukuran persen penyalutan (*coating*), uji karakterisasi produk, penentuan kadar dan uji pelepasan urea. Karakterisasi tablet urea menggunakan metode *Scanning electron microscopy* (SEM), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dan *Fourier transform infrared spectroscopy* (FTIR). Penentuan kadar urea dalam granul dengan mengukur absorbansi sampel pada panjang gelombang 435,35 nm sehingga diperoleh kadar urea dalam urea granul yaitu 98,65%. Formula tablet yang memiliki pelepasan yang paling lama setelah 12 jam adalah formula enam dengan perbandingan PCL dan urea 6:1 dalam medium air maupun cairan rumen. Hal ini ditunjukkan ada pengaruh yang signifikan waktu pelepasan urea yang disalut terhadap jenis formula tablet urea yang disalut dengan polikaprolakton ($p < 0,05$). Profil pelepasan tablet urea disalut dengan polikaprolakton pada medium air mengikuti model kinetika pelepasan Higuchi dan medium cairan rumen mengikuti model kinetika Korsmeyer-Peppas.

Kata kunci: Urea, Polikaprolakton, Cairan rumen ruminansia.

**USE OF POLICAPROLACTONE POLYMER AS A COATING
MATERIAL FOR SLOW RELEASE UREA TABLETS FOR RUMINANT
SUPPLEMENTS**

By: Edtyva monicha (2121012005)

(Supervised by: Prof. apt. Akmal Djamaan, MS, Ph.D, Dr. apt. Rini Agustin,
M.Si and Mr. Dr.Ir. Rusmana Wijaya Setia Ningrat, M.Rur.Sc)

Abstract

Urea (carbonyl diamide) has been used as a source of non-protein nitrogen (NPN) as a substitute for true protein feed for ruminant supplements. Inefficient use of urea is related to the rapid degradation of urea into ammonia in the rumen fluid. Based on this, this research aims to make urea with slow release using polycaprolactone polymer as a coating material in tablet dosage form. The release medium used is water and ruminant rumen fluid. Analysis of urea tablets that will be carried out includes measuring the percent coating, product characterization tests, determining levels and urea release tests. Characterization of urea tablets using Scanning electron microscopy (SEM), Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) methods. Determination of urea content in granules by measuring the absorbance of the sample at a wavelength of 435.35 nm to obtain a urea content in urea granules of 98.65%. The tablet formula that has the longest release after 12 hours is formula six with a PCL and urea ratio of 6:1 in water and rumen fluid. This showed that there was a significant influence on the release time of coated urea on the type of urea tablet formula coated with polycaprolactone ($p < 0.05$). The release profile of urea tablets coated with polycaprolactone in water medium follows the Higuchi release kinetic model and in rumen fluid medium follows the Korsmeyer-Peppas kinetic model.

Keywords: *Urea, polycaprolactone, ruminant rumen fluid.*

KATA PENGANTAR

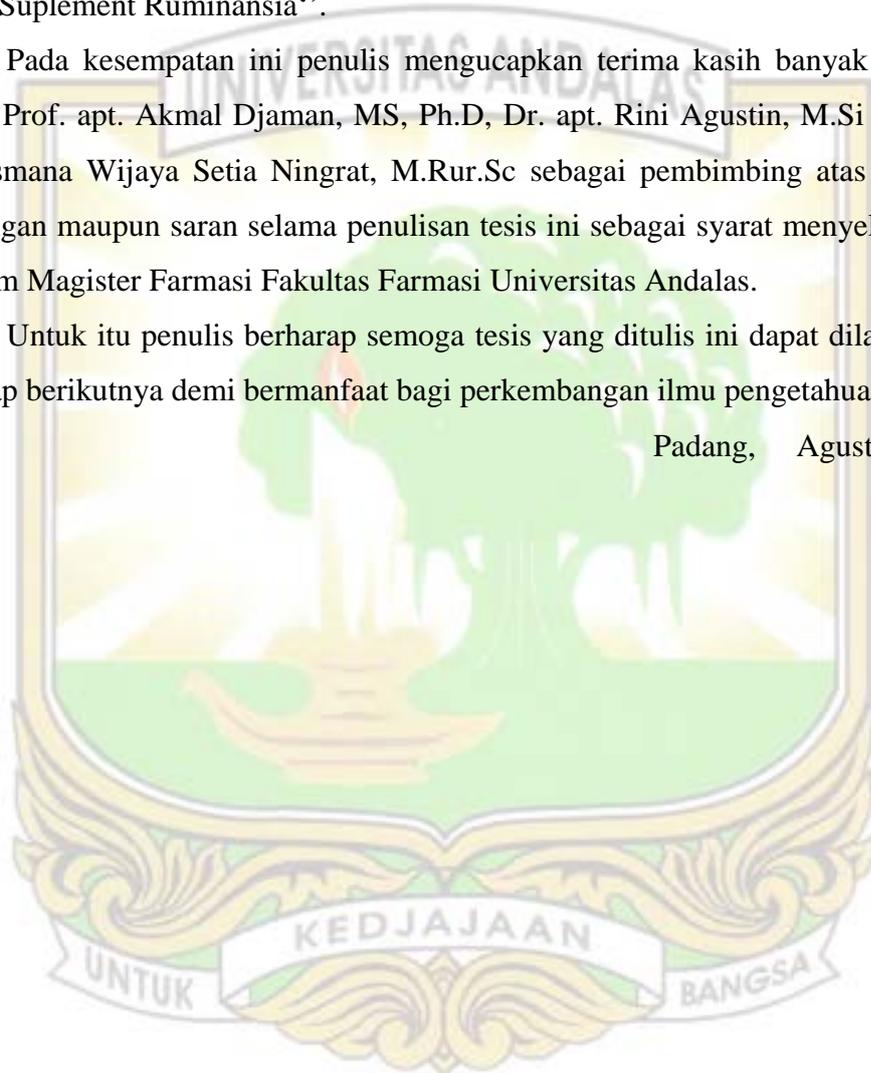
Dengan mengucapkan puji syukur atas kehadiran Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini. Tesis ini dibuat dengan hasil penelusuran penelitian yang berjudul “ Penggunaan Polimer Polikaprolakton Sebagai Bahan Penyalut Tablet Urea Lepas Lambat Untuk Supplement Ruminansia”.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada Bapak Prof. apt. Akmal Djaman, MS, Ph.D, Dr. apt. Rini Agustin, M.Si dan Dr. Ir. Rusmana Wijaya Setia Ningrat, M.Rur.Sc sebagai pembimbing atas arahan, bimbingan maupun saran selama penulisan tesis ini sebagai syarat menyelesaikan program Magister Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Andalas.

Untuk itu penulis berharap semoga tesis yang ditulis ini dapat dilanjutkan ke tahap berikutnya demi bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan.

Padang, Agustus 2023

Penulis

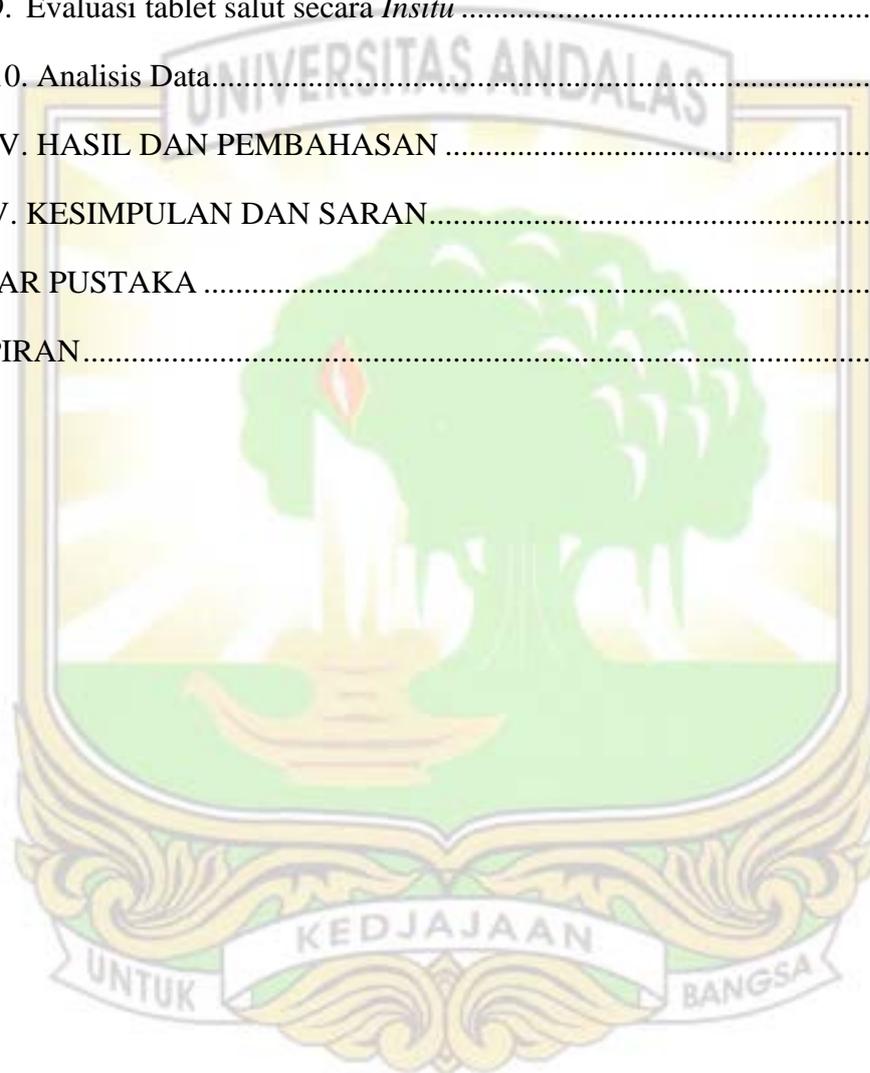


DAFTAR ISI

HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
PERNYATAAN.....	v
UCAPAN TERIMAKASIH.....	vi
Abstrak.....	viii
Abstract.....	ix
KATA PENGANTAR.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xvi
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Hipotesis.....	4
E. Manfaat.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Tablet.....	6
1. Pengertian.....	6
2. Pembuatan tablet.....	6
3. Evaluasi sediaan tablet.....	8
B. Tablet Lepas Lambat.....	10
C. Ruminansia.....	13
D. Urea.....	15

E. Urea Lepas Lambat	17
F. Model Kinetika	18
1. Model kinetika orde nol	19
2. Model kinetika orde satu.....	20
3. Model kinetika higuchi	21
4. Model kinetika korsemeyer-peppas	22
5. Model kinetika hixson-crowell	22
G. Penyalutan.....	23
H. Penyalutan kempa	26
I. Metode <i>Spray coating</i>	27
J. Polimer Penyalut.....	28
1. Polikaprolakton	29
K. Pelarut Kloroform	30
L. <i>Scanning Electron Microscope (SEM)</i>	32
M. <i>Fourier Transform Infrared (FTIR)</i>	33
N. <i>Spektrofotometri UV-VIS</i>	35
O. <i>Differential Scanning Colrimetry (DSC)</i>	37
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN.....	39
A. Waktu dan Tempat Penelitian	39
B. Alat dan Bahan.....	39
1. Alat.....	39
2. Bahan	39
C. Prosedur penelitian.....	40
1. Pemeriksaan bahan baku.....	40
2. Persiapan bahan baku.....	41
3. Evaluasi urea granul.....	41

4. Pembuatan sediaan urea tablet	43
5. Evaluasi Tablet.....	44
6. Pembuatan larutan penyalut	45
7. Penyalutan (<i>Coating</i>)	45
8. Tahap Analisa dan Karakterisasi	46
9. Evaluasi tablet salut secara <i>In situ</i>	48
10. Analisis Data.....	49
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	50
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	80
DAFTAR PUSTAKA	81
LAMPIRAN.....	88



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Profil kadar obat dalam plasma Vs waktu.....	11
Gambar 2	Saluran pencernaan kambing.....	13
Gambar 3	Rumus struktur urea.....	15
Gambar 4	Laju pelepasan obat orde 0.....	20
Gambar 5	Laju pelepasan obat orde 1.....	21
Gambar 6	Skema alat rotating <i>coating pan</i>	28
Gambar 7	Klasifikasi polimer <i>biodegradable</i>	29
Gambar 8	Struktur PCL.....	30
Gambar 9	Skema FTIR.....	34
Gambar 10	Monokromator prisma.....	36
Gambar 11	Spektrum FTIR urea.....	51
Gambar 12	Spektrum FTIR polikaprolakton.....	53
Gambar 13	Mikrograf SEM urea biasa (tanpa penyalut).....	66
Gambar 14	Mikrograf SEM urea lepas lambat (a) formula 1 (0,5 gram), (b) formula 2 (1 gram) , (c) formula 3 (1,5 gram) , (d) formula 4 (2 gram) , (e) formula 5 (2,5 gram) dan (f) formula 6 (3 gram) dengan perbesaran 500 kali.....	63
Gambar 15	Termogram (A) urea, (B) polikaprolakton, (C) formula 2 dan (D) formula 6.....	69
Gambar 16	Spektrum FTIR, overlay urea, polikaprolakton dan formula 1 sampai formula 6.....	69

Gambar 17	Spektrum panjang gelombang serapan maksimum urea.....	54
Gambar 18	Kurva kalibrasi urea dalam aquades.....	68
Gambar 19	Kurva pelepasan urea terhadap waktu pada media air.....	72
Gambar 20	Kurva pelepasan tablet urea terhadap waktu dalam media cairan rumen.....	77
Gambar 21	<i>Coating pan</i> kecil untuk urea 25 gr.....	89
Gambar 22	Hasil tablet urea tanpa disalut dan urea disalut dari formula 1, 2,3,4,5, dan 6.....	90



DAFTAR TABEL

Tabel 1	Penyimpangan bobot rata-rata tablet.....	9
Tabel 2	Formula bahan penyalut polikaprolakton.....	45
Tabel 3	Hasil pemeriksaan bahan baku urea.....	50
Tabel 4	Hasil pemeriksaan bahan baku urea granul.....	51
Tabel 5	Hasil pemeriksaan bahan baku polikaprolakton.....	52
Tabel 6	Data hasil pengujian kandungan lembab granul.....	54
Tabel 7	Data hasil laju alir dan sudut diam.....	58
Tabel 8	Data hasil % kompresibilitas.....	59
Tabel 9	Hasil uji keseragaman ukuran.....	60
Tabel 10	Hasil uji keseragaman bobot.....	61
Tabel 11	Hasil uji keragaman bobot.....	62
Tabel 12	Hasil uji kekerasan.....	62
Tabel 13	Hasil uji kerapuhan.....	63
Tabel 14	Data pengukuran persen penyalutan.....	64
Tabel 15	Data pengukuran ketebalan film penyalut.....	67
Tabel 16	Hasil termogram urea, polikaprolakton, formula 2 dan formula 6...	68
Tabel 17	Data hasil pembacaan spektrum FTIR.....	66
Tabel 18	Data absorbansi urea dalam aquades.....	55
Tabel 19	Data parameter validasi metode analisis.....	56
Tabel 20	Penetapan kadar urea dalam urea granul.....	56
Tabel 21	Data pelepasan urea media air.....	71
Tabel 22	Data perhitungan nilai r dari beberapa kinetika pelepasan tablet urea disalut dengan polikaprolakton dalam medium air.....	73
Tabel 23	Pengukuran pH.....	75

Tabel 24	Data pelepasan pada medium cairan rumen.....	76
Tabel 25	Data perhitungan nilai r dari beberapa kinetika pelepasan urea dengan penyalut polikaprolakton dalam media cairan rumen.....	78
Tabel 26	Data uji kelembapan.....	91
Tabel 27	Data laju alir.....	92
Tabel 28	Data pengujian kompresibilitas.....	93
Tabel 29	Data keseragaman Ukuran.....	94
Tabel 30	Data perhitungan keseragaman bobot.....	95
Tabel 31	Data keseragaman bobot.....	96
Tabel 32	Data keragaman bobot.....	97
Tabel 33	Data kekerasan tablet.....	97
Tabel 34	Data kerapuhan tablet.....	98
Tabel 35	Data analisa regresi linear dengan menggunakan <i>microsoft excel</i>	105
Tabel 36	Data uji pelepasan dan penentuan kadar urea pada media air.....	106
Tabel 37	Data uji pelepasan dan penentuan kadar urea dalam media cairan rumen	108
Tabel 38	Hasil uji normalitas data persentase pelepasan kadar urea pada media air.....	110
Tabel 39	Hasil uji homogenitas data persentase pelepasan urea pada media air.....	111
Tabel 40	Hasil uji annova dua arah persen pelepasan urea pada media air.....	111
Tabel 41	Hasil uji duncan persentase pelepasan urea pada media air.....	112
Tabel 42	Hasil uji normalitas data persentase pelepasan kadar urea pada media cairan rumen.....	113
Tabel 43	Hasil uji homogenitas data persentase pelepasan urea pada media cairan rumen.....	114
Tabel 44	Hasil uji annova dua arah persen pelepasan urea pada media cairan	114

rumen.....

Tabel 45	Hasil uji duncan persentase pelepasan urea pada media cairan rumen.....	115
----------	---	-----



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Skema kerja.....	89
Lampiran 2	Gambar alat <i>coating pan</i> skala laboratorium dan hasil tablet urea.....	90
Lampiran 3	Data perhitungan hasil evaluasi, pengukuran persen penyalutan, penetapan kadar dan pelepasan tablet urea.....	92
Lampiran 4	Uji statistik.....	110



BAB I.

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Perkembangan ilmu kefarmasian dalam menangani kesehatan hewan menjadi tantangan, khususnya bagi farmasi veteriner. Farmasi veteriner memegang peranan penting untuk menjaga hewan yang bebas dari penyakit yang dapat membahayakan kelangsungan hidup hewan tersebut maupun manusia (Moghibi, 2009). Dengan pengembangan farmasi veteriner menjadikan peluang bagi kesehatan hewan ternak terutama hewan ruminansia. Ternak ruminansia merupakan jenis ternak yang memiliki lambung majemuk dalam tubuhnya, meliputi rumen, retikulum, omasum dan abomasum. Ternak ruminansia terbagi menjadi ruminansia besar dan ruminansia kecil. Ternak ruminansia besar meliputi sapi, kerbau, dan kuda, sedangkan ternak ruminansia kecil terdiri atas kambing dan domba (Siregar, 2008). Untuk menjaga kesehatan hewan ruminansia diperlukan suplemen tambahan. Salah satu suplemen tambahan yang dapat digunakan untuk hewan ternak adalah urea. Urea merupakan sumber nonprotein nitrogen (NPN) paling sering digunakan sebagai pengganti pakan protein sejati, karena dapat menekan biaya pakan ternak (Gonçalves *et al.*, 2015). Sebagian besar urea yang diproduksi, digunakan pada bidang pertanian sebagai pupuk kimia (Yanti, *et al.*, 2014). Namun, pada perkembangannya, urea juga digunakan pada bidang peternakan sebagai bahan pakan tambahan (EFSA, 2012).

Urea (*carbonyl diamide*) merupakan sumber penting protein RDP (*Rumen Degradable Protein*) dan memiliki densitas protein yang tinggi. Namun, urea digunakan secara tidak efisien oleh ruminansia jika dibandingkan dengan sumber protein sejati lainnya dan fakta ini terkait dengan kecepatan degradasi urea dalam rumen. Urea cepat larut dalam rumen dan penyerapan NH_3 oleh bakteri rumen belum selesai sehingga menyebabkan akumulasi dan selanjutnya diekskresi nitrogen kedalam urin (Delvino GC., *et al.*, 2015). Urea juga bisa menjadi zat toksik bagi hewan ternak ruminansia apabila tidak memperhatikan batas penggunaan dan tanpa dicampur dengan pakan lain atau pemberian tunggal

sebagai sumber protein (Kristiyani, dkk. 2014). Urea sebagai sumber nonprotein nitrogen (NPN) yang cepat terhidrolisis oleh urease bakteri rumen menjadi amonia, sehingga tidak efisien untuk sintesis protein mikroba rumen (Van Soest, 1994). Penghambatan kecepatan laju hidrolisis telah dilakukan dalam meningkatkan efisiensi penangkapan nitrogen oleh mikroba rumen (Rimbawanto et al., 2017). Pemberian suplementasi urea biasanya sekitar 15 g/hari pada kambing. Pakan dengan kandungan urea 3 % sama dengan 30 g/kg pakan dimana kandungan urea lebih dari 3% dapat dianggap tinggi. Asupan 25-45 gr berpotensi membunuh kambing dalam waktu satu jam (Hobson M., 2017). Sedangkan pada sapi penggunaan urea sekitar 35 g urea per hari cukup untuk 400 kg sapi (kurang lebih 0,1 g/kg berat badan). Urea harus menyediakan tidak lebih dari 3% dari ransum konsentrat, atau 1% dari total asupan pakan (Department of Industri, Tourism and Trade., 2021). Tingkat maksimum urea yang dapat ditoleransi kambing dewasa adalah Keuntungan penggunaan urea pada pakan ruminansia karena memiliki protein kasar tinggi, kaya dengan Nitrogen (44,96% N) yang digunakan untuk memasok *degradable intake protein* (DIP) pada ruminansia dan berbentuk senyawa sederhana sehingga dapat digunakan sebagai sumber protein oleh mikroba rumen. Di peternakan urea digabung dengan molasses yang dibentuk dalam blok atau nama lainnya *Urea Molasses Multinutrient Block* (UMMB) sebagai pakan tambahan ruminansia (Yanuartono., et al, 2019).

Beberapa teknologi telah dikembangkan untuk menyeimbangkan pelepasan NPN dengan degradasi karbohidrat dalam rumen sehingga memaksimalkan pemanfaatan nitrogen oleh protein mikroba. Sebelumnya telah dikembangkan pelepasan NPN menggunakan senyawa seperti biuret, starea, urea-formaldehida dan urea bersalut minyak biji rami yang tidak menyajikan keuntungan dimana pelepasannya sama seperti urea bila digunakan langsung pada ruminansia (Delvino GC., et al, 2015). Untuk mempertahankan kadar ammonia dalam rumen dirancang alternatif urea tablet pelepasan lambat berlapis polimer. Sediaan tablet lepas lambat dibuat agar obat dapat melepaskan dosis zat aktif sebagai terapi awal dengan diikuti pelepasan zat aktif yang lebih lambat sehingga laju pelepasan obat dapat terkontrol dan konstan (Siregar, 2010).

Penggunaan penyalutan merupakan salah satu alternatif dalam sediaan lepas lambat. Penyalutan bertujuan untuk meningkatkan kestabilan sehingga dapat mengurangi kemungkinan degradasi obat (Chairunnisa, dkk.,2018). Tablet salut dapat dibagi menjadi tablet salut gula, lapis tipis dan salut enterik (Yunarto, 2014). Modifikasi pelepasan zat aktif dalam sediaan khususnya tablet dengan penyalutan, menggunakan polimer sebagai film yang menyeliputi inti tablet. Pelepasan obat bergantung pada ketebalan dan laju disolusi membran polimer yang menyeliputi inti. Dengan menyalut inti obat menggunakan membran polimer dimana pelepasan obat dapat ditunda sampai waktu tertentu misal 1, 3, 6, atau 12 jam setelah pemberian obat (Hillery, Lloyd dan Swarbrick., 2005). Proses salut selaput meliputi penyalutan tablet dengan polimer tipis yang seragam pada permukaan tablet. Secara khas, salut itu kira-kira setebal 25 sampai 100 μm (Siregar, 2008). Sejumlah polimer yang digunakan sebagai penyalut tablet lepas lambat yang berguna untuk mengendalikan profil pelepasan obat yang diperlukan. Salah satu polimer yang digunakan adalah PCL (Polikaprolakton) . PCL merupakan salah satu jenis bahan yang ideal karena bersifat non toksik, dapat direabsorpsi setelah diimplantasi dan memiliki sifat mekanik yang bagus. Selain itu PCL juga dapat digabung dengan polimer lain karena memiliki titik leleh yang cukup rendah yaitu 60 °C (Sarasam A.,*et al.* 2006).

Berbagai penelitian mengenai urea lepas lambat diantaranya urea berlapis poliuretan menghasilkan pelepasan amonia rumen yang jauh lebih rendah selama 8 jam secara *in vitro*. Sampai batas tertentu, urea yang dilapisi poliuretan dapat meningkatkan efisiensi mikroba rumen dalam kultur berkelanjutan, dibandingkan dengan dimasukkannya urea pakan ke dalam makanan. Persentase protein susu dan hasil lebih tinggi untuk sapi yang menerima diet PCU (*Polyurethane Coated Urea*) daripada diet FGU (*Feed-Grade Urea*) tetapi mirip dengan diet SBM (*Soybean Meal*) (Xin., *et al*, 2010). Kinetika pelepasan amonia-N secara *in vitro* dimana urea yang tidak terlindungi mencapai puncak pelepasannya maksimal setelah enam jam, sementara CSU (Calcium silicate + urea + Eudragit RS100® + dichloromethane) dan ACU (Activated charcoal + urea + Eudragit RS100® + dichloromethane) membutuhkan waktu lebih dari 24 jam untuk mencapai konsentrasi pelepasan amonia-N (Casas RL., *et al.*, 2019).

Dalam penelitian ini diharapkan polikaprolakton dapat digunakan sebagai penyalut urea sehingga menghasilkan tablet urea dengan laju pelepasan yang lambat dibandingkan urea konvensional yang diberikan langsung pada ruminansia. Untuk itu, penggunaan urea sebagai pakan suplemen ruminansia dapat bermanfaat dengan baik tanpa menjadikan urea terbuang akibat ekresinya yang cepat.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah PCL dapat digunakan sebagai penyalut tablet urea lepas lambat sebagai suplemen ruminansia ?
2. Bagaimana karakteristik, kualitas dan laju pelepasan tablet urea lepas lambat yang disalut dengan PCL sebagai suplemen ruminansia ?

C. Tujuan Penelitian

1. Mendapatkan formula penyalutan tablet urea dengan polimer PCL yang menghasilkan tablet lepas lambat sebagai suplemen ruminansia.
2. Menentukan mengidentifikasi karakteristik, kualitas dan laju pelepasan tablet urea lepas lambat yang disalut dengan PCL sebagai suplemen ruminansia.

D. Hipotesis

H₀ = Penyalutan tablet urea lepas lambat menggunakan penyalut polikaprolakton tidak dapat menghasilkan film penyalut yang memiliki karakteristik dan laju pelepasan yang baik untuk suplemen hewan ruminansia.

H₁ = Penyalutan tablet urea lepas lambat menggunakan penyalut polikaprolakton dapat menghasilkan film penyalut yang memiliki karakteristik dan laju pelepasan yang baik untuk suplemen hewan ruminansia.

E. Manfaat

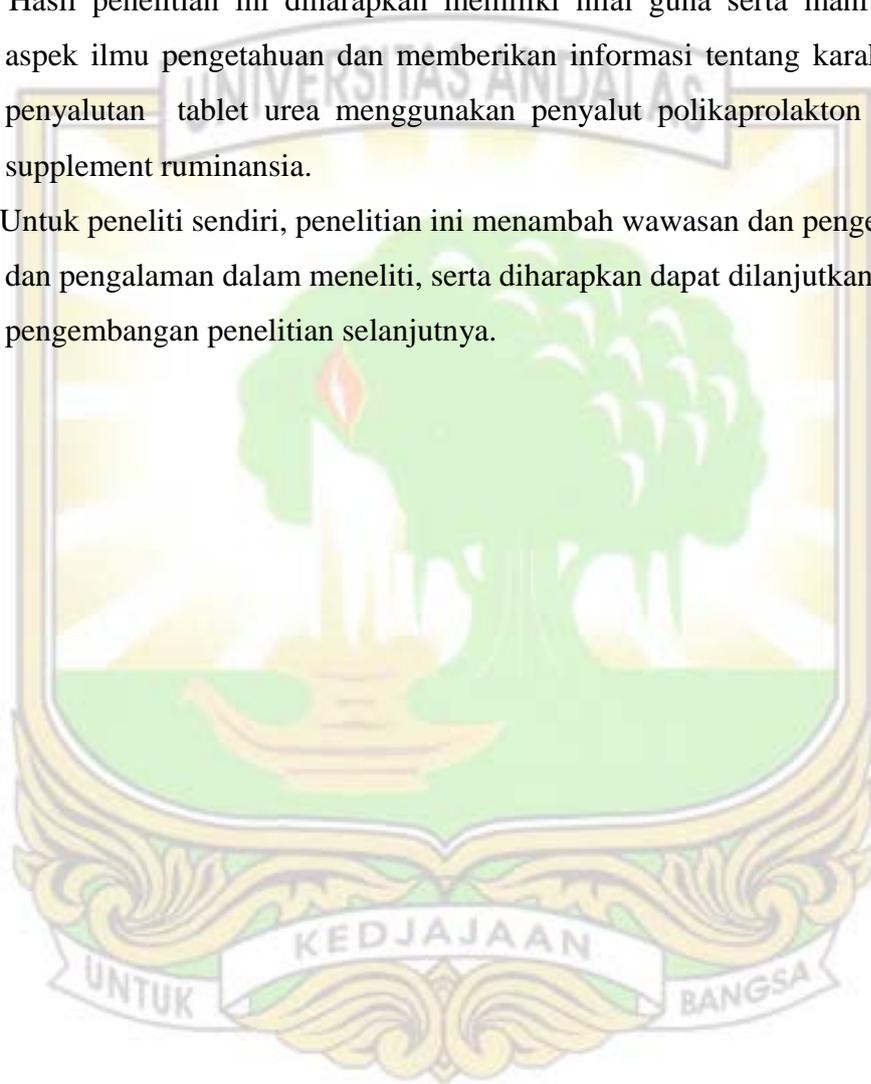
1. Manfaat Akademis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai bahan informasi bagi peneliti lain yang berkaitan dengan penelitian ini. Selain itu juga

dapat menambah referensi perpustakaan Universitas Andalas sebagai sarana ilmu pengetahuan dan teknologi.

2. Manfaat Praktis

- a. Memberikan wawasan baru dan informasi yang bermanfaat mengenai studi teknologi sediaan lepas lambat dengan teknik penyalutan semprot.
- b. Hasil penelitian ini diharapkan memiliki nilai guna serta manfaat dari aspek ilmu pengetahuan dan memberikan informasi tentang karakteristik penyalutan tablet urea menggunakan penyalut polikaprolakton sebagai supplement ruminansia.
- c. Untuk peneliti sendiri, penelitian ini menambah wawasan dan pengetahuan dan pengalaman dalam meneliti, serta diharapkan dapat dilanjutkan untuk pengembangan penelitian selanjutnya.



BAB II.

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tablet

1. Pengertian

Tablet adalah sediaan padat yang berisi zat aktif dan bahan tambahan yang sesuai, yang dibuat menjadi tablet dengan cara kempa atau cetak. Metode kempa merupakan metode yang lebih populer dibandingkan metode cetak. Metode kempa dilakukan dengan mengempa serbuk atau granul dengan tekanan tinggi dengan mesin tablet menggunakan cetakan yang disebut *punches* dan *die*. Tablet dapat dibuat dalam berbagai ukuran, bobot, bentuk dan logo di permukaannya, tergantung pada desain *punches* dan *die* (USPNF, 2018).

Tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Berdasarkan metode pembuatan, dapat digolongkan sebagai tablet cetak dan tablet kempa. Sebagian besar tablet dibuat dengan cara pengempaan dan merupakan bentuk sediaan yang paling banyak digunakan. Tablet kempa dibuat dengan memberikan tekanan tinggi pada serbuk atau granul menggunakan cetakan baja. Tablet dapat dibuat dalam berbagai ukuran, bentuk dan penandaan permukaan tergantung pada desain cetakan. Tablet berbentuk kapsul umumnya disebut kaplet. Bolus adalah tablet besar yang digunakan untuk obat hewan, umumnya untuk hewan besar. Tablet cetak dibuat dengan cara menekan massa serbuk lembab dengan tekanan rendah ke dalam lubang cetakan. Kepadatan tablet tergantung pada ikatan kristal yang terbentuk selama proses pengeringan selanjutnya dan tidak tergantung pada kekuatan tekanan yang diberikan (Depkes RI, 2020).

2. Pembuatan tablet

Tablet dibuat dengan 3 cara umum, yaitu granulasi basah, granulasi kering dan kempa langsung. Tujuan granulasi basah dan kering adalah untuk meningkatkan aliran campuran dan atau kemampuan kempa (Depkes RI, 2020).

a. Metode granulasi basah

Metode granulasi basah sering digunakan apabila zat aktif yang digunakan dalam formulasi bersifat tahan lembap dan panas, serta memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang relatif buruk. Tujuan dari pembuatan tablet dengan menggunakan metode granulasi basah yaitu agar dapat meningkatkan sifat alir dan atau kemampuan kempa yang dilakukan dengan cara mencampur zat aktif dan excipien menjadi partikel yang lebih besar dengan penambahan cairan pengikat dalam jumlah yang tepat sehingga didapatkan massa cetak yang lembap yang dapat digranulasi dan menghasilkan tablet yang tidak rapuh (Kaushik D, 2016).

b. Metode granulasi kering

Metode granulasi kering sering digunakan apabila zat aktif yang digunakan dalam formulasi bersifat termolabil atau sensitif terhadap lembap dan panas, serta memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang relatif buruk. Pembuatan tablet dengan metode granulasi kering bertujuan untuk dapat meningkatkan sifat alir dan atau kemampuan kempa massa cetak tablet. Metode granulasi kering dilakukan dengan cara menekan massa serbuk pada tekanan tinggi sehingga menjadi tablet besar (slug) yang tidak berbentuk baik, kemudian digiling dan diayak hingga diperoleh granul dengan ukuran partikel yang diinginkan. Keuntungan granulasi kering adalah tidak diperlukan panas dan kelembapan dalam proses granulasi sehingga cocok untuk zat aktif dan excipien yang sensitif terhadap panas dan lembap. Pembuatan tablet dengan metode granulasi kering juga dapat dilakukan dengan meletakkan massa cetak serbuk diantara mesin rol yang dijalankan secara hidrolis untuk menghasilkan massa padat yang tipis, selanjutnya diayak atau digiling hingga diperoleh granul dengan ukuran yang diinginkan (Kulyadi et al, 2017).

c. Metode kempa langsung

Metode Kempa Langsung yaitu pembuatan tablet dengan kecepatan tinggi. Pembuatan tablet dengan metode ini memerlukan excipien yang memungkinkan untuk pengempaan langsung tanpa tahap granulasi terlebih dahulu. Excipien ini terdiri dari zat berbentuk fisik khusus seperti

laktosa, sukrosa, dekstrosa, atau selulosa yang mempunyai sifat aliran dan kemampuan kempa yang diinginkan. Bahan pengisi untuk kempa langsung yang paling banyak digunakan adalah selulosa mikrokristal, laktosa anhidrat, laktosa semprot-kering, sukrosa yang dapat dikempa dan beberapa bentuk pati termodifikasi. Metode kempa langsung menghindari banyak masalah yang timbul pada granulasi basah dan granulasi kering. Walaupun demikian sifat fisik masing-masing bahan pengisi merupakan hal kritis, perubahan sedikit dapat mengubah sifat alir dan kempa sehingga menjadi tidak sesuai untuk dikempa langsung. Kempa langsung merupakan metode paling mudah dan murah karena pembuatannya dapat menggunakan peralatan cetak tablet konvensional, bahan tambahan yang digunakan umumnya mudah didapat, dan prosedur kerja yang singkat. Namun metode kempa langsung terbatas pada obat dengan dosis kecil dan massa cetak harus memiliki sifat alir yang baik (Suhery dkk, 2016).

3. Evaluasi sediaan tablet

a. Keseragaman ukuran

Ukuran dan bentuk tablet dapat dituliskan, dipantau, dan dikontrol. Ketebalan tablet adalah satu-satunya variabel dimensi yang berhubungan dengan proses. Pada beban kempa yang konstan, ketebalan tablet bervariasi dengan berubahnya pengisian die, dengan distribusi ukuran partikel serta kepadatan campuran partikel yang dikempa, dan dengan berat tablet, sementara pada keadaan pengisian die yang konstan, ketebalan bervariasi dengan berubahnya beban kompresi. Alat yang digunakan adalah Jangka Sorong. Ukur diameter dan tebal tablet yang dihasilkan digunakan 20 tablet. Persyaratan: diameter tablet tidak boleh lebih dari 3 kali tebal tablet dan tidak boleh kurang dari $1 \frac{1}{3}$ kali tebal tablet (Depkes RI, 2020).

b. Keseragaman bobot

Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan sebagai berikut timbang 20 tablet dan dihitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya

lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B (Depkes RI,1979).

Tabel 1. Penyimpangan Bobot Rata-Rata Tablet (Depkes RI,1979).

Bobot rata-rata	penyimpangan bobot rata-rata %	
	A	B
25 mg atau kurang	15	30
26 mg – 150mg	10	20
150mg – 300mg	7,5	15
Lebih dari 300mg	5	10

c. Keragaman bobot

Uji keseragaman sediaan berdasarkan pada penetapan kadar masing-masing kandungan zat aktif dalam sediaan untuk menentukan apakah kandungan masing-masing terletak dalam batasan yang ditentukan. Uji ini dipersyaratkan untuk semua bentuk sediaan yang tidak memenuhi kondisi pada uji keragaman bobot. Jika dipersyaratkan uji keseragaman kandungan, industri dapat memenuhi persyaratan ini dengan melakukan uji keragaman bobot jika simpangan baku relatif (SBR) kadar dari zat aktif pada sediaan akhir tidak lebih dari 2%. SBR kadar adalah simpangan baku relatif kadar per satuan sediaan (b/v atau v/v) dengan kadar tiap satuan sediaan setara dengan hasil penetapan kadar tiap satuan sediaan dibagi dengan bobot masing-masing satuan sediaan (Depkes RI, 2009).

d. Kerapuhan

Kerapuhan tablet merupakan parameter yang menggambarkan kekuatan permukaan tablet dalam melawan berbagai perlakuan yang menyebabkan abrasi pada permukaan tablet. Alat uji kerapuhan tablet antara lain *friabilator* (Handosoewignyo dan Fudholi, 2013). Uji ini dilakukan dengan cara sebanyak 20 tablet diputar dengan alat *friabilator* dengan kecepatan 25 putaran permenit selama 4 menit, maksimal kerapuhan tablet yaitu 0,5-1% (Lachman dkk, 1994). Syarat uji kerapuhan tablet yaitu tablet dianggap cukup baik bila hasilnya kurang dari 0,8% (Depkes RI,2020) dengan menggunakan rumus dibawah ini:

$$\%Kerapuhan = \frac{W_0 - W_1}{W_0}$$

Ket : W_0 = bobot tablet sebelum mendapat perlakuan

W_1 = bobot tablet setelah mendapat perlakuan

e. Kekerasan

Kekerasan tablet merupakan ketahanan tablet selama proses pengemasan, penyimpanan, pengangkutan dan pendistribusian. Kekerasan tablet diukur menggunakan *Hardness tester*. Persyaratan : Ukuran yang didapat per tablet minimal 4 kg/cm² , maksimal 10 kg/ cm² (Depkes RI,2020).

f. Waktu Hancur

Uji waktu hancur dilakukan pada 6 tablet dan menggunakan *disintegratin tester (disintegrator)*. Uji waktu hancur sesuai dengan persyaratan FI adalah kecuali dinyatakan lain, semua tablet harus tidak lebih dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut dan tidak lebih dari 60 menit untuk tablet salut gula/salut selaput. Apabila, tablet / 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya, tidak kurang 16 dari 18 yang diuji harus hancur sempurna (Depkes RI, 1979).

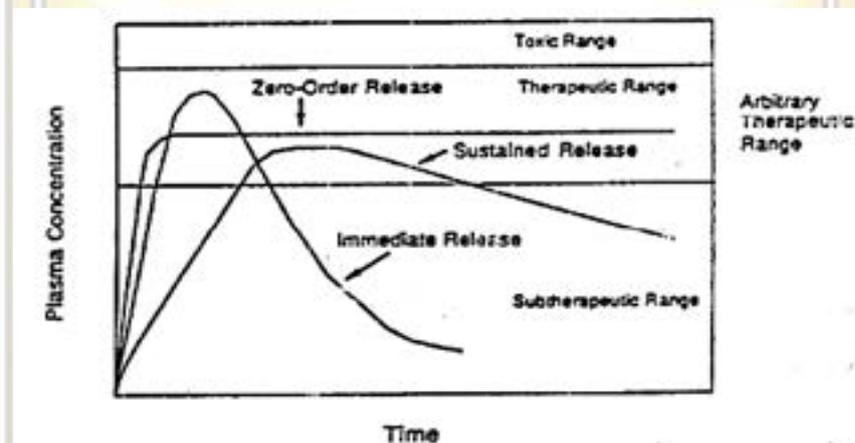
g. Disolusi

Uji disolusi dimaksudkan untuk mengetahui seberapa banyak persentase bahan aktif dalam sediaan obat yang terabsorpsi dan masuk kedalam peredaran darah untuk memberikan efek terapi. Alat yang digunakan adalah *Dissolution tester*, kriteria penerimaan uji disolusi dapat dilihat di tabel 2 (Depkes RI,2020).

B. Tablet Lepas Lambat

Tablet lepas-lambat dibuat sedemikian sehingga zat aktif akan tersedia selama jangka waktu tertentu setelah obat diberikan. Istilah efek-diperpanjang, efek-pengulangan dan lepas lambat telah digunakan untuk menyatakan kesediaan tersebut. Tetapi, istilah lepas-lambat digunakan untuk tujuan farmakope dan persyaratan pelepasan obat dijelaskan dalam masing-masing monografi (Depkes RI, 2020). Sediaan lepas lambat dirancang untuk

melepaskan obatnya secara perlahan agar pelepasannya lebih lama dan memperpanjang kerja obat. Tipe obat tersebut umumnya dikenal tablet atau kapsul yang kerjanya controlled release, delayed release, sustained release, prolonged release timed, slow release, dan extended release. Sediaan lepas lambat didesain untuk melepaskan suatu dosis terapeutik awal yang diikuti oleh suatu pelepasan obat yang lebih lambat dan konstan. Tujuan utama dari sediaan ini adalah untuk mencapai suatu efek terapi yang diperpanjang, penggunaan obat yang efisien, memperkecil efek samping yang disebabkan oleh fluktuasi kadar obat dalam plasma serta mengurangi frekuensi pemberian obat (Darandale et al., 2017).



Gambar 1. Profil kadar obat dalam plasma Vs waktu (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Gambar 1 menunjukkan perbedaan antara pelepasan terkontrol orde nol (zero-order release), pelepasan lambat orde satu (*sustained release*) dan pelepasan dari sediaan tablet atau kapsul konvensional (*immediate release*) (Siregar dan Wikarsa, 2010). Tujuan dari sediaan lepas lambat adalah melepaskan obat secara cepat untuk dosis awalnya kemudian diikuti oleh pelepasan lambat dari dosis berikutnya. Untuk formulasi sediaan lepas lambat digunakan barrier kimia atau fisika untuk mendapatkan pelepasan yang lambat dari dosis maintenance, diantaranya adalah dengan penyalutan, matrik lemak atau plastik, mikroenkapsulasi, ikatan kimia dengan resin penukar ion, dan sistem pompa osmotik. Keuntungan bentuk sediaan lepas lambat dibandingkan bentuk sediaan konvensional lainnya adalah sebagai berikut (Ansel et al., 2005) :

- a) Mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah
- b) Mengurangi frekuensi pemberian obat
- c) Meningkatkan kepuasan dan kenyamanan pasien
- d) Mengurangi efek samping yang merugikan
- e) Mengurangi biaya pemeliharaan kesehatan

Sedangkan kelemahan sediaan lepas lambat diantaranya adalah (Siregar dan Wikarsa, 2010) :

a. Biaya produksi lebih mahal

Dibandingkan sediaan konvensional adanya dose dumping yaitu sejumlah besar obat dari sediaan obat dapat lepas secara cepat mengurangi fleksibilitas pemberian dosis jika penderita mendapat reaksi samping obat atau secara tiba-tiba mengalami keracunan maka untuk menghentikan obat dari sistem tubuh akan lebih sulit dibanding sediaan konvensional tidak dapat digunakan untuk obat yang memiliki dosis besar tidak semua zat aktif sesuai dengan sediaan lepas lambat factor-faktor biologi yang mempengaruhi desain bentuk sediaan lepas lambat peroral diantaranya adalah (Siregar dan Wikarsa, 2010) :

b. Waktu paruh biologis ($t_{1/2}$)

Obat dengan $t_{1/2}$ yang pendek merupakan calon yang baik untuk diformulasi dalam sediaan lepas lambat. Namun obat dengan $t_{1/2}$ sangat pendek memerlukan dosis yang sangat besar dalam setiap unit sediaan untuk mempertahankan pelepasan terus-menerus. Secara umum obat dengan $t_{1/2}$ yang lebih kecil dari 2 jam seperti furosemid dan levodopa adalah calon yang jelek untuk sediaan lepas lambat.

c. Absorpsi

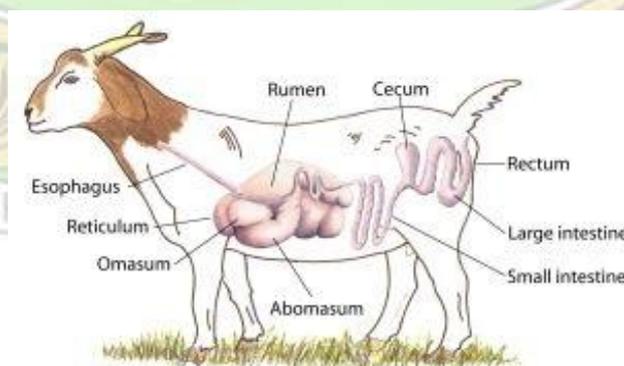
Jika kita berasumsi waktu tinggal obat dan bentuk sediaan dalam tempat absorpsi saluran gastrointestinal adalah 8-12 jam, maka $t_{1/2}$ absorpsi maksimum seharusnya sekitar 3-4 jam. Sebaliknya, sediaan obat sampai di tempat absorpsi sebelum obat dilepaskan secara menyeluruh. Hal ini berhubungan dengan konstanta kecepatan absorpsi minimum yaitu $0,17- 0,23 \text{ jam}^{-1}$. Senyawa yang mempunyai konstanta kecepatan absorpsi yang rendah merupakan calon obat yang jelek untuk sediaan lepas lambat.

d. Metabolisme

Obat yang dimetabolisme secara signifikan sebelum diabsorpsi baik di rumen atau jaringan intestinal akan menunjukkan bioavailabilitas yang rendah.

C. Ruminansia

Ruminansia merupakan hewan pemamahbiak ber lambung ganda (poligastrik) yang sistem pencernaannya memungkinkan untuk mencerna makanan lebih dari sekali. Ruminansia dapat dibagi menjadi dua kelompok diantaranya, kelompok ruminansia besar yaitu sapi dan kerbau dan kelompok ruminansia kecil yaitu kambing dan domba. Sapi Bali tergolong sebagai hewan ruminansia besar yang berasal dari Indonesia (Siregar, 2008). Hewan ruminansia memiliki empat kompartemen lambung yang turut bekerja mengolah pakan menjadi komponen-komponen terkecil. Empat kompartemen lambung tersebut yaitu rumen, retikulum, omasum dan abomasum. Rumen merupakan kompartemen lambung terbesar yang memiliki fungsi sebagai tempat penampung makanan sementara yang didalamnya terjadi proses fermentatif oleh berjuta-juta mikroorganisme hidup. Mikroorganisme atau mikroba ini memiliki peran yang penting bagi ternak karena dapat memfermentasikan nutrisi tanaman secara efisien sebagai sumber energi, baik pakan yang berkualitas rendah sekalipun. Beberapa mikroba penting yang berfungsi dalam proses fermentatif ini diantaranya bakteri, protozoa, archaea, dan fungi (Sari, 2017).



Gambar 2. Saluran pencernaan kambing (Bagus, ida GP., 2013).

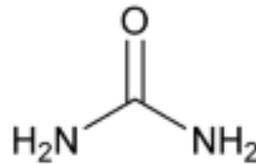
Rumen merupakan tempat pencernaan sebagian besar serat kasar serta proses fermentasi yang terjadi dengan bantuan mikroorganisme, terutama bakteri anaerob dan protozoa. Proses pencernaan di dalam rumen terjadi secara

fermentatif oleh mikrobia. Mikroba memegang peranan penting dalam pemecahan pakan. Tiga syarat sumber protein untuk ternak ruminansia yaitu protein tersebut sanggup mendukung pertumbuhan protein mikrobia yang maksimal, tahan terhadap degradasi dalam rumen, dan bernilai hayati tinggi. Ternak ruminansia memiliki mikroorganisme terutama jenis-jenis bakteri selulolitik yang merupakan bakteri yang mampu memecah selulosa dengan baik, mempengaruhi proses fermentasi dalam rumen dan seluruh aspek penyerapan zat pakan oleh ternak. Proses pencernaan enzimatik terjadi pada lambung sejati (abomasum) karena lambung ini mempunyai banyak sel-sel kelenjar yang mampu menghasilkan pepsinogen yang diaktivasi oleh HCl untuk membentuk pepsin, yang berfungsi untuk memecah protein di dalam abomasum dan mengalirkan protein ke intestinum (usus halus) (Siregar, 2008).

Lambung depan ternak ruminansia (rumen) merupakan kantung yang memiliki potensi sebagai sumber mikroba, karena mengandung bakteri sekitar 10^9 /gram cairan rumen. Jenis mikroorganisme yang terdapat dalam rumen adalah bakteri, protozoa, fungi, dan virus. Kecernaan pakan sangat tergantung dari peranan mikroba rumen. Fermentasi pakan serat dalam rumen merupakan suatu sistem yang kompleks dan dipengaruhi oleh adanya interaksi dinamik antara faktor ternak, pakan, dan populasi mikroba. Faktor pakan di antaranya struktur kimia dan fisik serat dan salah satu fraksi serat kasar yang sulit dicerna adalah lignin. Adanya perlakuan pengolahan, baik secara kimia, fisik, dan biologis terhadap pakan serat tersebut (lignin) diharapkan akan meningkatkan laju fermentasi pakan serat dalam rumen. Untuk mencerna serat, ternak ruminansia sepenuhnya tergantung pada peranan mikroba rumen. Ternak ruminansia tidak memproduksi enzim yang dapat menghidrolisis selulosa atau hemiselulosa. Spesies utama bakteri rumen adalah bakteri pencerna selulosa dan hemiselulosa. Bakteri pencerna selulosa meliputi *Ruminococcus albus*, *Ruminococcus flavefaciens*, *Fibrobacter succinogenes*, dan *Butyrivibrio fibriosolvens* sedangkan bakteri pencerna hemiselulosa adalah *Eubacterium ruminantium* dan *Bacteriodes ruminicola* (Bagus, id GP., 2013).

D. Urea

Urea mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5%, rumus kimia urea adalah $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$ dengan berat molekul 60,1, dihitung terhadap zat kering. Pemerian serbuk hablur transparan, putih atau hampir putih, agak higroskopis. Dengan kelarutan sangat mudah larut dalam air; larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam metilen klorida (Depkes RI, 2020).



Gambar 3. Rumus struktur urea (Depkes RI, 2020).

Secara fisik urea berbentuk kristal padat berwarna putih, mudah larut dalam air dan bersifat higroskopis. Sifat higroskopis tersebut mengakibatkan metode penyimpanannya harus diperhatikan untuk menghindari kerusakan. Temperatur penyimpanan urea supaya tidak mudah rusak berkisar antara $10 - 30^{\circ}\text{C}$ dengan kelembaban relatif kurang dari 70%. Dalam 1 kg urea yang terhidrolisis sempurna dapat menghasilkan 0,57 kg NH_4 . Hidrolisis urea (ureolisis) berlangsung seperti reaksi berikut:



Setelah terurai menjadi NH_3 dan CO_2 , dengan adanya molekul air, NH_3 akan mengalami hidrolisis menjadi NH_4^+ dan OH^- . Senyawa NH_3 mempunyai $\text{pK}_a = 9,26$, berarti bahwa dalam suasana netral ($\text{pH} = 7$) akan lebih banyak terdapat sebagai NH_4^+ . Urea dapat dimanfaatkan sebagai bahan tambahan pakan ternak karena gugus OH dapat memutus ikatan hidrogen antara oksigen pada karbon nomor 2 molekul glukosa satu dengan oksigen karbon nomor 6 molekul glukosa lain yang terdapat pada ikatan selulosa, lignoselulosa dan lignohemiselulosa (Yanuartono dkk, 2017).

Urea adalah sumber nitrogen non-protein yang paling sering digunakan sebagai pengganti pakan protein sejati, karena penggunaannya memungkinkan pengurangan biaya pakan ternak. Urea cepat terdegradasi oleh urease dari rumen

menjadi ammonia. Dengan adanya karbohidrat digunakan oleh mikroorganisme untuk protein mikroba sintesis. Namun, aspek merugikan pemanfaatan urea adalah kelarutannya yang cepat dan kehilangan hampir 40% nitrogen dapat terjadi, jika tidak ada keseimbangan antara pelepasan ammonia dan ketersediaan karbohidrat dalam rumen akan beresiko keracunan pada hewan (Gonçalves et al., 2015). Namun, pada perkembangannya, urea juga digunakan pada bidang peternakan sebagai bahan pakan tambahan (EFSA, 2012). Alasan digunakannya urea dalam ransum ternak ruminansia karena mudah diperoleh dengan harga yang murah (Xin et al., 2010), namun demikian, penambahan urea dalam pakan yang dilakukan dengan tidak berhati-hati dapat menimbulkan dampak negatif seperti turunnya kapabilitas pakan, terganggunya proses fermentasi dalam rumen dan keracunan (Sharma et al., 2017).

Urea bukan merupakan satu satunya sumber NPN yang dapat diberikan sebagai pakan ternak ruminansia. Salah satu sumber NPN selain urea yang sering digunakan dalam industri peternakan adalah biuret ($(\text{CONH}_2)_2\text{-NH}$) yang merupakan hasil kondensasi dari dua molekul urea. Biuret merupakan produk awal dari urea yang dilepas secara perlahan dalam rumen (*slow release urea*) yang telah diteliti dan digunakan dalam industri peternakan sekitar tahun 1970. Selanjutnya biuret biasa digunakan sebagai sumber NPN untuk ruminansia, tetapi jarang digunakan dalam industri ternak skala kecil karena mahal (Bourg et al., 2015).

Keracunan urea dapat terjadi secara berkala saat ruminansia mendapatkan sejumlah besar urea yang dicampur dengan pakan tanpa adaptasi terlebih dahulu. Hal tersebut diperparah saat pemberian pakan tidak tercampur dengan baik atau konsentrasi urea tinggi pada pakan basal dengan energi dan protein rendah serta hijauan kualitas rendah. Derajat toksisitas ammonia lebih terkait erat dengan pH rumen jika dibandingkan dengan jumlah ammonia dalam rumen. Hal tersebut disebabkan karena urea yang masuk ke dalam rumen dengan cepat akan dihidrolisis sehingga terjadi peningkatan pH rumen. Peningkatan pH rumen tersebut selanjutnya akan mempercepat absorpsi ammonia ke dalam darah. Lebih lanjut, peningkatan konsentrasi ammonia dalam darah akan mengubah metabolisme

hati dengan meningkatkan ureogenesis serta dapat juga mempengaruhi metabolisme glukosa di hati dan jaringan perifer (Shaikat et al., 2012)

Dosis urea dengan jumlah 45-50 gram /100 kg BB dalam waktu singkat akan berakibat fatal bagi ternak yang belum diadaptasikan pemberian urea secara bertahap (Thompson, 2014). Pemberian urea disarankan tidak lebih 3% dari konsentrat atau 1% dari total asupan pakan. Pada sapi, pemberian 0,3 - 0,5 g/kg BB/hari sudah bersifat toksik, sedangkan 1- 1,5 g/kg BB/hari akan berakibat fatal (EFSA, 2012).

E. Urea Lepas Lambat

Formulasi sediaan lepas lambat bertujuan untuk melepaskan obat secara cepat untuk dosis awalnya kemudian diikuti oleh pelepasan lambat dari dosis berikutnya. Untuk formulasi sediaan lepas lambat digunakan suatu barrier kimia atau fisika untuk mendapatkan pelepasan yang lambat dari dosis maintenance, diantaranya adalah dengan penyalutan, matrik lemak atau plastik, mikroenkapsulasi, ikatan kimia dengan resin penukar ion, dan sistem pompa osmotik (Salami S et al., 2021). Urea merupakan senyawa NPN yang dapat digunakan untuk mensuplai RDP (*Rumen degradable protein*) pada ransum ruminansia. Biaya ekonomis urea telah meningkatkan pemanfaatannya sebagai pengganti sebagian sumber protein nabati, seperti bungkil kedelai (SBM), untuk memasok RDP (*Rumen degradable protein*). Namun, pemanfaatan urea dalam nutrisi ruminansia terbatas karena hidrolisisnya yang cepat menjadi NH_3 dalam rumen, melebihi laju fermentasi karbohidrat dalam rumen. Ketidaksinkronan antara produksi NH_3 rumen dan energi fermentasi yang tersedia dapat memberikan efek negatif pada efisiensi sintesis MCP (*Microbial crude protein*). Akibatnya, kondisi ini mengurangi jumlah aliran keluar MCP yang dapat mengganggu ketersediaan protein yang dapat dimetabolisme untuk produksi susu. Selain itu, hidrolisis urea yang cepat di rumen dapat mengurangi efisiensi pemanfaatan N dan meningkatkan ekskresi N. Hidrolisis urea yang cepat juga dapat meningkatkan konsentrasi NH_3 darah dan meningkatkan risiko toksisitas NH_3 . Untuk mengatasi masalah yang terkait dengan *feed grade* urea, teknologi pelapisan telah digunakan untuk mengembangkan produk *slow release urea* (SRU) yang dapat mengontrol degradasi urea dan pelepasan NH_3 ke dalam rumen.

Hal ini dapat meningkatkan sinkronisasi produksi NH_3 rumen dengan pencernaan energi dan mengurangi biaya metabolisme detoksifikasi NH_3 menjadi urea di hati (Cherdthong A et al, 2010).

Urea berlapis polimer efektif untuk menurunkan konsentrasi amonia dibandingkan dengan urea konvensional. Namun, penggunaannya tidak serta merta mengurangi ekskresi N atau meningkatkan kinerja sapi jantan. Manfaat potensial dari sumber urea lepas lambat (SRU) dapat dimanifestasikan dalam pakan berkualitas rendah seperti pakan hijauan tropis. Sapi jantan yang diberikan rumput di padang rumput tropis yang dilengkapi dengan sumber protein NPN memiliki tingkat degradasi rumen yang lambat, hal ini menunjukkan kinerja produktif yang lebih baik daripada pemberian urea saja (Taylor-Edwards dkk., 2009).

Pengembangan produk urea lepas lambat, secara umum disebut *slow-release urea* (SRU), telah dipelajari sebagai alternatif untuk mengatasi kerugian dari kelarutan urea didalam rumen yang tinggi, ekskresi ginjal dan toksisitas amonia dari urea. Selain itu, pemanfaatan SRU dapat meningkatkan akseptabilitas urea biasa (Pinos-Rodriguez dkk. 2010). Ekskresi pupuk N di peternakan sapi perah semakin meningkat yang menjadi masalah lingkungan karena pengaruhnya terhadap kualitas air melalui pencucian nitrat dan eutrofikasi, dan pelepasan gas seperti NH_3 dan N_2O , yang berdampak negatif terhadap kualitas udara dan menyebabkan pemanasan global. Efek positif dari SRU untuk meningkatkan penangkapan N dalam rumen yang berguna untuk produksi susu sehingga penggunaan N dapat efisien pada sapi perah. Dengan demikian diharapkan pemberian pakan SRU dapat meningkatkan keberlanjutan susu dengan mengurangi pakan CFP dan ekskresi N pupuk kandang (Powell J, 2014).

F. Model Kinetika

Teori dan model kinetik dapat menjelaskan karakteristik pelepasan obat terkontrol, menggunakan data disolusi dan interpretasi nilai kuantitatif yang diperoleh dalam uji disolusi (Bhowmik et al., 2012). Beberapa model yang digunakan untuk mengetahui mekanisme pelepasan obat pada sistem *control release*:

1. Model kinetika orde nol

Disolusi obat pada sediaan farmasi memiliki pelepasan obat secara perlahan-lahan, pelepasan obat pada order nol dapat digunakan untuk tablet osmotik, sistem transdermal tablet matriks dan obat yang kelarutan dalam air rendah (Kakar *et al.*, 2014) seperti pada persamaan berikut:

$$Q_t = Q_0 - K_0 t$$

Dimana:

Q_t = jumlah obat yang di lepaskan dalam waktu t

Q_0 = jumlah awal obat yang terdisolusi

K_0 = Konstanta orde nol

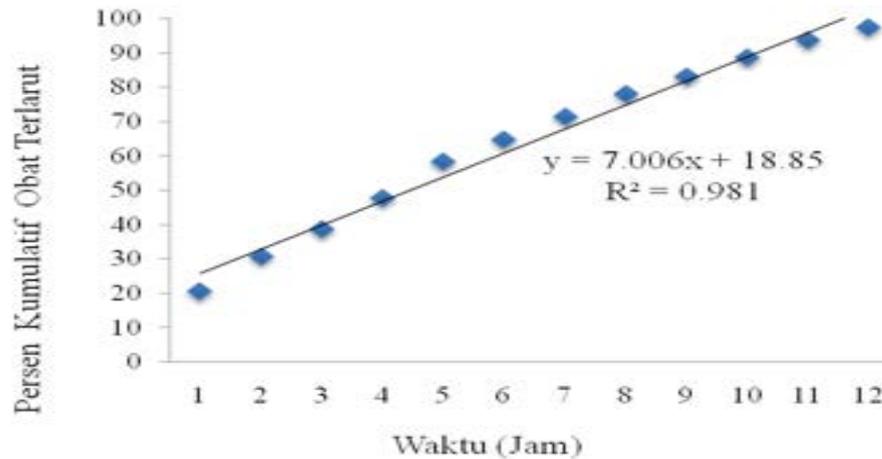
Pada saat $C_t = \frac{1}{2} C_0$ (ket : $C_t = Q_t$ atau $C_0 = Q_0$ pada persamaan diatas) maka waktu paruh ($t_{1/2}$) sediaan (Lucida H, 2015) adalah

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{C_0}{2k_0}$$

Bila umur simpan suatu senyawa adalah waktu yang dibutuhkan untuk konsentrasinya berkurang menjadi 90 % maka umur simpan ($t_{0.9}$) dapat dihitung dengan persamaan :

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{C_0}{2k_0}$$

Sediaan memiliki pelepasan orde nol akan melepaskan zat aktif dengan kecepatan konstan. Peningkatan konsentrasi obat berbanding lurus dengan waktu. Data pelepasan obat yang diperoleh secara *in vitro* diplot sebagai jumlah kumulatif obat terlepas terhadap waktu dan dihasilkan grafik linear jika kondisi yang ditetapkan terpenuhi (Lokhandwal, *et al.*, 2013). Model orde nol dapat digunakan untuk menggambarkan disolusi obat dari beberapa jenis modifikasi bentuk pelepasan sediaan obat, seperti beberapa sistem transdermal, matriks tablet dengan obat yang kelarutan rendah, sistem osmotik, dll (Ramteke, dkk., 2014).



Gambar 4. Laju pelepasan obat orde 0 (Ramteke, dkk., 2014).

2. Model kinetika orde satu

Kinetika obat model ini pertama kali dilakukan oleh Gibaldi dan Feldman di tahun 1967 dan dilanjutkan oleh Wagner pada tahun 1969. Model ini digunakan untuk mendeskripsikan absorpsi dan/atau eliminasi dari beberapa obat, meskipun secara konseptual sulit untuk dijelaskan secara teoritis. Model ini menghubungkan “log jumlah obat yang tersisa vs waktu” akan linier, ditunjukkan dalam persamaan berikut (Kakar *et al.*, 2014):

$$\text{Log } Q_t = \text{Log } Q_e + K_1 \cdot t / 2,303$$

Dimana:

Q_t = jumlah obat yang di lepaskan dalam waktu t

Q_e = jumlah awal obat yang terdisolusi

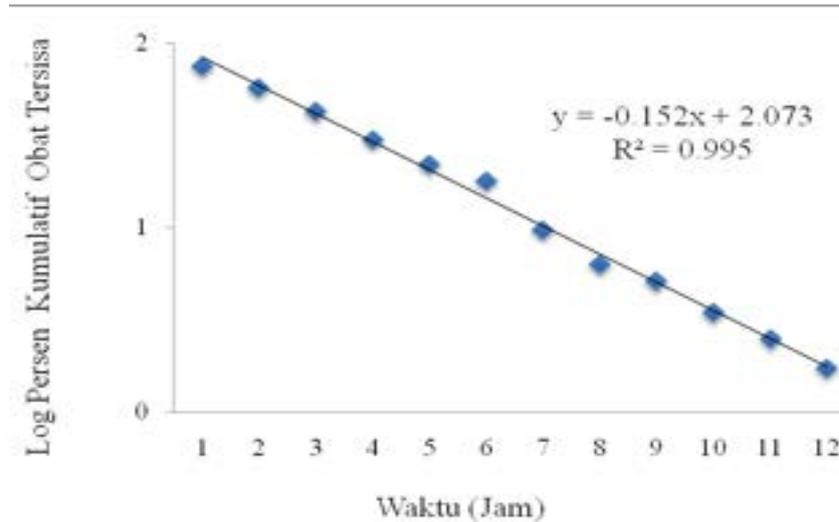
K_1 = Konstanta orde satu

Waktu paruh penguraian menurut kinetika orde pertama adalah (Lucida H, 2015)

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{0,693}{k_1}$$

Dan umur simpan :

$$t_{0,9} = \frac{0,105}{k_1}$$



Gambar 5. Laju pelepasan obat orde 1 (Kakar et al., 2014)

3. Model kinetika higuchi

Higuchi menyatakan persamaan matematis yang paling terkenal dan paling sering digunakan untuk menggambarkan pelepasan obat dari sistem matriks. Persamaan dasar model Higuchi adalah (Kakar *et al.*, 2014):

$$C = [D (2qt - C_s) C_s t]^{1/2}$$

Dimana:

C = jumlah pelepasan obat per satuan luas matriks [mg/cm^2]

D = koefisien difusi untuk obat dalam matrik [cm^2/hr]

Q_t = jumlah total obat dalam satuan volume matriks polimer [mg/cm^3]

C_s = kelarutan dimensional obat dalam matrik polimer [mg/cm^3]

t = waktu [hr]

Data yang diperoleh kemudian diplot sebagai “ % Kumulatif obat yang terlepas (% cumulative drug release) vs akar dari waktu, atau menggunakan persamaan :

$$Q_t = KH\sqrt{t}$$

Dimana:

Q_t = jumlah obat yang terlepas pada waktu ke t

KH = konstanta Higuchi

t = waktu

Model Higuchi dapat digunakan untuk mendeskripsikan disolusi dari beberapa tipe sediaan farmasi pelepasan termodifikasi (*modified release*)

seperti beberapa sistem transdermal dan tablet matriks dengan kelarutan yang rendah (Kakar *et al.*, 2014).

4. Model kinetika korsemeyer-peppas

Korsemeyer memperoleh hubungan sederhana yang menggambarkan pelepasan obat dari sistem polimer. Untuk menggambarkan mekanisme pelepasan obat, pertama 60% obat yang dilepaskan dihitung menggunakan model Korsemeyer-Peppas (Kakar *et al.*, 2014) :

$$C_t / C_\infty = kt^n$$

Dimana:

C_t/C_∞ = fraksi pelepasan obat waktu "t".

k = konstanta laju

n = eksponen pelepasan

Bentuk modifikasi dari persamaan ini dikembangkan untuk menyesuaikan *lag time* (l) pada awal pelepasan obat dari bentuk sediaan.

$$C(t-l) / C_\infty = a(t-l)^n$$

Dimana kemungkinan dapat terjadi *burst effect*, "b" persamaan ini menjadi :

$$C_t / C_\infty = at^n + b$$

Model matematis ini, yang juga dikenal dengan "Power Law". Aplikasi model ini menggambarkan pelepasan obat untuk beberapa bentuk sediaan dengan pelepasan obat yang dimodifikasi. Model ini secara umum digunakan untuk menganalisis pelepasan polimerik pada sediaan farmasi, ketika mekanisme pelepasan obat tidak diketahui atau ketika lebih dari satu tipe mekanisme pelepasan yang ditemukan.

5. Model kinetika hixson-crowell

Hixson-Crowell (1931) memahami bahwa luas permukaan partikel sebanding dengan akar kubik volume yang berasal dari persamaan yang dijelaskan dengan cara berikut:

$$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = K_s t$$

Dimana Q_0 adalah jumlah awal obat dalam bentuk sediaan farmasi. Q_t adalah jumlah sisa obat bentuk sediaan farmasi pada waktu t. K_s adalah

konstanta menggabungkan hubungan volume permukaan. Plot akar pangkat tiga fraksi obat yang tersisa terhadap waktu akan linear jika pelepasan mengikuti persamaan Hixson-Crowell (Shaikh, *et al.*, 2015).

Bila model ini digunakan, maka laju pelepasannya dibatasi oleh laju disolusi partikel obat dan bukan oleh difusi yang mungkin terjadi melalui matriks polimer. Model ini digunakan untuk menggambarkan profil pelepasan dengan permukaan partikel obat akan berkurang selama disolusi. Aplikasi model ini diterapkan pada bentuk sediaan farmasi seperti tablet yang disolusinya terjadi pada permukaan obat yang memiliki bidang yang sejajar, sehingga persen obat yang tersisa tetap konstan pada semua waktu (Patnaik, *et al.*, 2013).

Dengan memasukkan 60% pertama dari data pelepasan, mekanisme pelepasan dapat ditunjukkan menurut Korsmeyer di mana n adalah eksponen pelepasan, yang menunjukkan mekanisme pelepasan obat. Pelepasan difusi Fickian dan pelepasan relaksasi kasus-II adalah batas dari fenomena ini. Pelepasan difusi Fickian terjadi oleh difusi molekuler obat yang biasa karena gradien potensial kimia. Pelepasan relaksasi kasus-II adalah mekanisme transportasi obat yang terkait dengan tekanan dan transisi keadaan dalam polimer kaca hidrofilik yang membengkak dalam air atau cairan biologis. Istilah ini juga mencakup penguraian dan erosi polimer. Nilai n menjelaskan batasan analisis ini untuk bentuk silinder misalnya sebuah tablet. Jika nilai eksponen n akan menunjukkan mekanisme pelepasan obat yang dikendalikan difusi. Plot persen log kumulatif obat terhadap log waktu akan linear jika pelepasan memenuhi model kinetika Korsmeyer-Peppas. Persamaan ini telah digunakan untuk linierisasi pelepasan data dari beberapa formulasi mikrokapsul atau mikrosfer. Selain itu, persamaan ini umumnya digunakan untuk menganalisis pelepasan bentuk sediaan farmasi polimer, ketika mekanisme pelepasan tidak dikenal atau ketika lebih dari satu jenis fenomena yang terlibat (Djamaan A, 2017).

G. Penyalutan

Tablet dapat didefinisikan sebagai bentuk sediaan satuan padat. Ada beberapa alasan untuk pelapisan bentuk sediaan padat, alasan terpenting adalah

untuk mengontrol profil pelepasan & juga untuk mengontrol parameter bioavailabilitas API (Bahan Farmasi Aktif). Tablet yang mengandung bahan aktif farmasi (API) dapat dilapisi dengan film atau polimer tipis dengan berbagai keuntungan. Manfaat tablet penyalut adalah menyembunyikan rasa pahit bau, perlindungan fisik dan kimia, dan juga perlindungan lingkungan. Meskipun demikian, pelapisan tablet juga memainkan peran penting dalam mengontrol situs aksi. Lapisan gula, lapisan film, dan pelapisan enterik adalah beberapa dari proses pelapisan tablet konvensional. Tujuan utama untuk menciptakan teknologi pelapisan tablet adalah untuk menghilangkan banyak kerugian dari pelapis berbasis pelarut. Larutan pelapis lebih disukai diterapkan pada permukaan bentuk sediaan padat tanpa memerlukan pelarut apa pun dalam teknologi baru ini (Ganguly D, et al., 2022).

Tablet yang akan disalut harus mempunyai sifat fisik yang baik. Pada proses penyalutan, tablet-tablet bergulir didalam panci, agar mampu menahan benturan sesamanya atau benturan dengan dinding panci, tablet harus tahan terhadap abrasi dan gumpil. Permukaan tablet yang rapuh dan lunak oleh pemanasan atau rusak oleh penyalutan cenderung menjadi kasar ditahap awal penyalutan. Selain permukaan yang halus, bentuk fisik juga penting. Bentuk ideal tablet salut adalah bundar telur atau bundar bikonveks atau oral bikonveks dengan tinggi sisi yang rendah (Kaur, G., et al, 2018).

Tujuan pelapisan tablet adalah meningkatkan umur simpan obat, untuk mengurangi kehilangan bahan yang mudah menguap, Peningkatan kekuatan mekanik bentuk sediaan padat dan Laju pelepasan obat dapat dimodifikasi melalui proses ini khususnya tablet lepas lambat atau tablet salut enterik dan obat lepas lambat.

Persyaratan utama untuk bahan pelapis film adalah pemilihan larutan pelapis tergantung pada profil kelarutan bahan aktif, Pelapisan film juga bergantung pada beberapa kelarutan lain seperti kelarutan bebas yang bergantung pada pH, kelarutan air yang lambat, dan kelarutan air bebas, Sangat stabil pada kondisi lingkungan yang berbeda seperti udara, panas, kelembaban, dan cahaya, tidak berdampak pada warna, bentuk atau bau, Sangat kompatibel dengan pelapis lain, Tidak beracun, tidak mengiritasi, dan tidak ada interaksi dengan bahan aktif

farmasi, cracking dapat diatasi melalui proses ini, Masalah bridging dan filling dapat diatasi melalui proses ini dan proses pencetakan dapat dilakukan dengan mudah dengan proses pelapisan ini (Ganguly D,et al., 2022).

Penyalutan dapat digolongkan menjadi tiga macam, yaitu (Ganguly D,et al., 2022) :

1. Penyalutan gula

Penyalutan gula merupakan proses penyalutan yang pertama, yang masih digunakan dan telah mengalami modernisasi proses dan peralatan yang canggih serta otomatis. Penyalutan dengan gula didefinisikan sebagai penyalutan inti dengan banyak lapisan gula. Sejumlah besar lapisan gula disemprotkan selapis demi selapis pada permukaan inti sampai terjadi penambahan bobot $> 30\%$ dari berat tablet awal. Keuntungannya adalah bahan baku tidak mahal dan cukup tersedia, bahan baku dapat diterima secara luas dan produk salut gula menyenangkan dan diterima baik oleh konsumen. Sedangkan kerugiannya adalah ukuran dan berat produk akhir yang besar, meningkatkan biaya packing dan pengiriman, dan pencapaian kualitas estetika yang tinggi memerlukan operator penyalut dengan skill yang tinggi.

2. Penyalutan lapis tipis

Proses mencakup pelekatan lapisan polimer yang membentuk selaput seragam pada permukaan inti. Sediaan obat yang dinyatakan sebagai tablet film atau tablet lapis tipis didefinisikan sebagai inti yang diselubungi dengan lapisan yang relatif tipis dari material yang sesuai. Lapisan penyalut tidak mengubah bentuk dari inti. Lapisan yang terbentuk, tidak hanya mampu menutupi rasa atau bau yang tidak enak dari bahan obat, meningkatkan stabilitas obat terhadap pengaruh luar, serta menjamin kekompakan yang tinggi terhadap beban mekanis. Keuntungannya adalah bentuk yang dapat disalut beraneka ragam, penyalutan lebih cepat dibandingkan penyalutan gula, lokasi produksi lebih kecil, penambahan berat penyalutan kecil (2-5%) dibandingkan dengan penyalutan gula ($> 40\%$), lebih efisien dan ekonomis dalam pengerjaannya dan membutuhkan tenaga yang lebih sedikit dibandingkan penyalutan dengan gula. Sedangkan kerugiannya

adalah cara kerja dan formulasi ada yang dilindungi oleh hak paten, Polimer padat yang diperoleh sangat terbatas dan sering ada kesukaran dalam proses melarutkan polimer tersebut, Dari segi Undang-Undang, di beberapa negara ada pelanggaran penggunaan pelarut organik untuk penyalutan lapis tipis.

H. Penyalutan kempa

Tablet dengan penyalutan kempa atau kompresi yaitu, tablet yang disalut secara langsung dengan bahan pembantu tabletasi. Keuntungannya adalah tidak menggunakan air atau pelarut, dilakukan dalam satu tahap dan tidak membutuhkan banyak lapisan, jika ada bahan yang tidak tercampurkan, dapat dipisah dengan memasukkan salah satu obat kedalam tablet inti dan yang lain pada lapisan penyalut dan zat yang peka terhadap cahaya dapat dimasukkan kedalam tablet inti. Klasifikasi proses penyalutan dapat dibagi menjadi beberapa metode (Pattankude BG, et al, 2019) :

- a. *Vapour deposition coating*: proses yang digunakan untuk menyimpan lapisan materi atom ke atom lain atau molekul ke molekul lain pada permukaan padat. Proses ini berlangsung di bawah tekanan atmosfer.
Jenis *Vapour deposition coating*:
 - 1) *Physical vapour deposition*: dalam proses ini bahan yang dimasukkan ke substrat dimasukkan dalam bentuk padat. Ini didasarkan pada pemisahan atom dari permukaan dan mengumpulkan (atom atau ionik) ke permukaan sub material yang akan dilapisi, dengan menguapkan atau memiringkan material di bawah vakum.
 - 2) *Chemical vapour deposition*: dalam proses ini bahan yang dimasukkan ke substrat dimasukkan ke dalam gas.
- b. *Electro-deposition Coating* (E-coat) yang dibedakan menjadi elektro plating dan electro less plating.
- c. *Roll-to-roll coating process*: ini dapat merujuk pada proses penerapan pelapis, pencetakan, atau melakukan proses lain apa pun yang dimulai dengan gulungan bahan fleksibel dan penggulungan ulang setelah proses untuk membuat gulungan keluaran. Ketika gulungan bahan telah

dilapisi, dilaminasi atau dicetak, gulungan tersebut selanjutnya dapat dipotong ke ukuran akhirnya pada pengingat slitter.

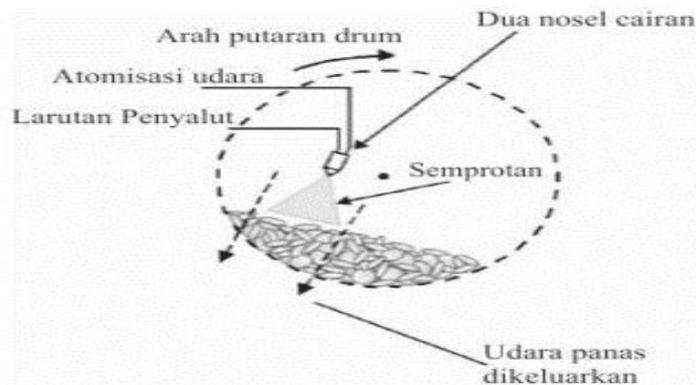
d. *Spraying process*, dibagi menjadi

- 1) *Powder coating process* : proses pelapisan bubuk sangat mirip dengan proses pengecatan kecuali bahwa "cat" adalah bubuk kering bukannya cairan. Bubuk menempel pada bagian-bagian karena pengisian elektrostatik bubuk dan pembumian bagian-bagian. Substrat apa pun dapat digunakan yang dapat mentolerir panas pengawetan bubuk dan yang dapat diarde secara elektrik untuk meningkatkan perlekatan partikel bermuatan.
- 2) *Thermal spray coating process* : proses lapisan semprot termal melibatkan pemanasan bahan dalam bentuk bubuk atau kawat ke keadaan cair atau semi-cair. Bahan didorong menggunakan aliran gas atau udara terkompresi untuk menyimpannya, menciptakan struktur permukaan pada substrat tertentu. Bahan pelapis dapat terdiri dari satu elemen, tetapi seringkali merupakan paduan atau komposit dengan sifat fisik unik yang hanya dapat dicapai melalui proses penyemprotan termal. Secara umum, pelapis yang disemprotkan termal adalah cara yang sangat hemat biaya untuk menambahkan kualitas kinerja yang unggul ke substrat tertentu.
- 3) *Plasma spraying*
Penyemprotan plasma adalah salah satu yang paling banyak digunakan teknik penyemprotan termal yang menemukan banyak aplikasi karena fleksibilitas penyemprotan berbagai bahan dari logam ke non-logam dan karenanya lebih cocok untuk penyemprotan bahan titik leleh tinggi.

I. Metode *Spray coating*

Metode *Spray Coating* memiliki beberapa mekanisme penyemprotan yang dapat diterapkan untuk penyalutan tablet, butiran atau partikel. Ada dua mekanisme penyalutan pada metode *spray coating* untuk granul, yaitu semprotan atas dan semprot bawah. Mekanisme semprot atas sangat populer di industri farmasi untuk layering aktif dan penyalutan yang bertujuan mengubah atau mengendalikan pelepasan obat. Mekanisme ini juga dapat menghasilkan film

yang lebih baik dibandingkan dengan teknik pelapisan lainnya (Srivastava, *et al.*, 2010).



Gambar 6. Skema alat rotating coating pan (Srivastava, et al., 2010).

Model *rotating coating pan* merupakan model yang sering digunakan dalam industri farmasi. Pada saat panci diputar, sebgaiian tablet atau objek yang akan disalut mula-mula berada dibagian bawah panci akan bergerak terangkat dan berada di atas dan tablet atau objek lainnya yang mula-mula berada di atas akan mengalir ke bagian bawah. Proses ini akan terjadi secara terus-menerus selama panci diputar. Tablet yang akan dilapisi ditempatkan dalam panci yang memiliki kemiringan pada sudut horizontal dan larutan penyalut disemprotkan ke dalam panci pada saat tablet jatuh. Bagian cair dari larutan penyalut kemudian diuapkan dengan melewati udara di atas permukaan tablet jatuh. Pada gambar 5 memperlihatkan gambaran elemen dasar dari alat *rotating coating pan* (Djamaan A, *et al.*, 2018).

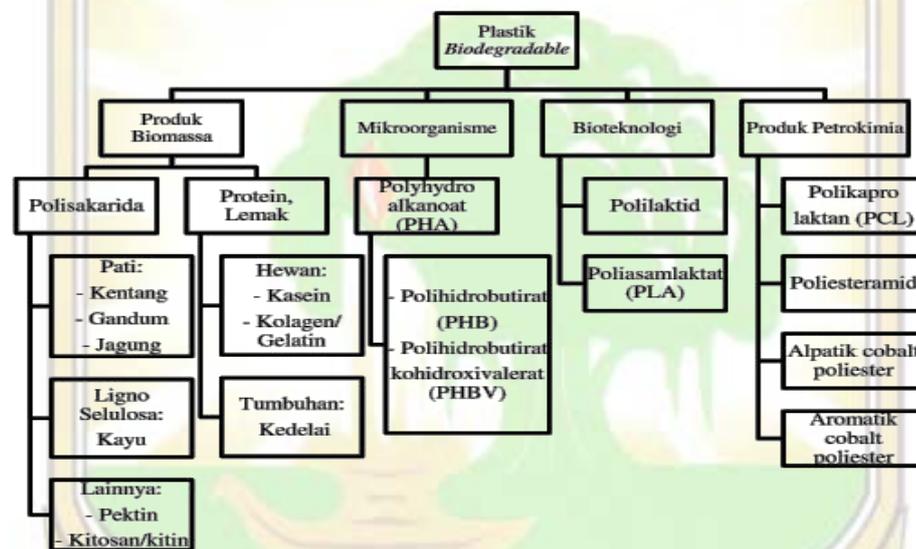
Komponen akan mendistribusikan cairan bahan penyalut (zat terlarut dan pelarut) ke tablet atau ke partikel bergerak. Dalam waktu yang bersamaan, udara panas yang disemprotkan dapat menguapkan pelarut dari tablet atau objek yang disalut. Siklus penyalutan dan pengeringan berulang akan menyebabkan terbentuknya film secara koheren di bagian permukaan padatan dari tablet atau objek yang disalut (Djamaan A, *et al.*, 2018).

J. Polimer Penyalut

Polimer menjadi semakin penting dalam bidang penghantaran obat. Penggunaan polimer di bidang farmasi dapat digunakan sebagai film pelapis untuk menyamarkan rasa tidak enak dari obat, untuk meningkatkan stabilitas obat

dan memodifikasi karakteristik pelepasan obat, terutama untuk aplikasi penghantaran obat terkontrol (Bhowmik *et al.*, 2012).

Solusi untuk masalah pembuangan yang ditemukan pada polimer konvensional adalah polimer *biodegradable*. Polimer *biodegradable* tidak perlu didaur ulang setelah digunakan dan dapat diuraikan oleh bakteri. Polimer *biodegradable* berasal dari berbagai sumber, mulai dari polimer alami hingga sintetik. Polimer alami tersedia dalam jumlah besar yang berasal dari sumber terbarukan, sementara polimer sintetik dihasilkan dari sumber daya minyak tak terbarukan. Klasifikasi polimer *biodegradable* dapat dilihat pada Gambar 6 di bawah ini (Ashter, 2016).



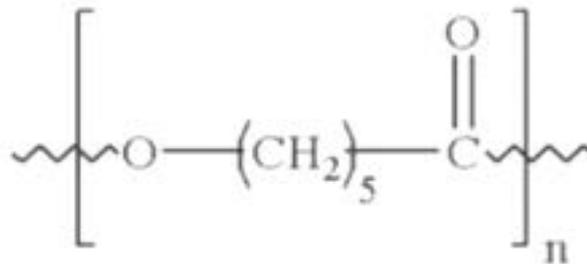
Gambar 7. Klasifikasi Polimer Biodegradable (Ashter, 2016).

Polimer *biodegradable* telah digunakan dalam berbagai aplikasi seperti kemasan, medis, pertanian dan farmasi. Selain itu polimer *bioderadable* juga digunakan untuk kosmetik, perekat, pelumas, tekstil dan elektronik. Dalam industri biomedis, polimer *biodegradable* digunakan sebagai implan besar, seperti sekrup tulang dan pelat tulang, implan kecil, seperti staples, jahitan dan pembawa untuk penghantaran obat dan struktur berpori untuk teknik jaringan (Ashter, 2016).

1. Polikaprolakton

Polikaprolakton (PCL) adalah salah satu polimer sintetik yang bersifat biokompatibel dan biodegradabel dan umumnya diaplikasikan untuk

penggunaan medis (Van Der Schueren *et al.*, 2011). PCL merupakan polimer semi kristal yang memiliki suhu transisi gelas (T_g) -60°C , mudah larut dan mempunyai titik lebur berkisar antara $59-64^{\circ}\text{C}$. Rata – rata berat molekul PCL bervariasi, dimulai dari 3000 - 8000 g/mol. PCL merupakan bahan *semi-rigid*, kekuatan tariknya rendah yaitu sekitar 23 MPa, namun memiliki persen elongasi yang sangat tinggi (lebih dari 700%) sehingga menjadi biomaterial elastis yang sangat baik. (Vroman *et al.*, 2009; Ulery *et al.*, 2011).



Gambar 8. Struktur PCL (Ulery et al., 2011).

Pada suhu kamar, PCL larut dalam kloroform, diklorometana, karbon tetraklorida, benzena, toluena, sikloheksanon dan 2-nitropropana dan memiliki kelarutan yang rendah dalam aseton, 2-butanone, etil asetat, dimetilformamida dan asetonitril dan tidak larut dalam alkohol, minyak bumi eter dan dietil eter (Woodruff *et al.*, 2010). Polikaprolakton secara alami dapat diurai oleh mikroorganisme seperti *Clostridium botulinum*, *Clostridium acetobutylicum*, *Fusarium solani*. Selain oleh mikroorganisme polikaprolakton juga dapat terdegradasi dalam lingkungan anaerob (Federle *et al.*, 2002).

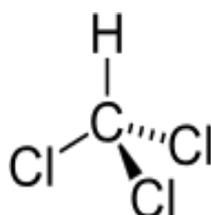
K. Pelarut Kloroform

Nama : kloroform

Nama Lain : Triklorometana, Formil triklorida, metana triklorida, metil triklorida, metenil triklorida.

Rumus Molekul : CHCl_3

Struktur Kimia :



Berat Molekul : 119,38 gr/mol

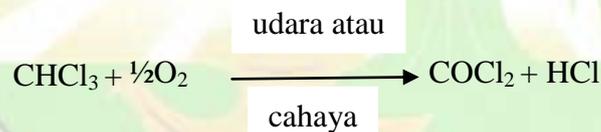
Sifat fisik :

Kloroform memiliki densitas (25 °C) 1,48 gr/ml, dengan kemurnian 99 % impuritis H₂O 1 %, Titik didih (1 atm) 61,35 °C , dengan titik lebur -63,5 °C dan tekanan uap sebesar 209 hPa pada suhu 20 °C, tegangan permukaannya 0,0271 N m⁻¹ pada 20 °C. Kelarutan kloroform sangat larut dalam aseton dan tidak larut dalam air, Kelarutan air dari kloroform sebesar 0,8 g/100 mL suhu 20 °C, dan kapasitas panasnya 0,234 kal/g.°C , pada 20°C dengan suhu kritis 264 °C, nilai koefisien partisi oktanol /air dari kloroform sebesar 1,97. Kloroform memiliki sifat tidak mudah terbakar sehingga tidak memiliki titik nyala.

Sifat Kimia :

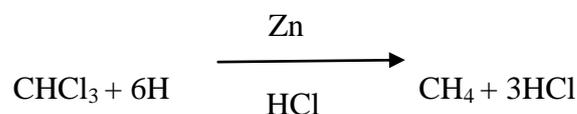
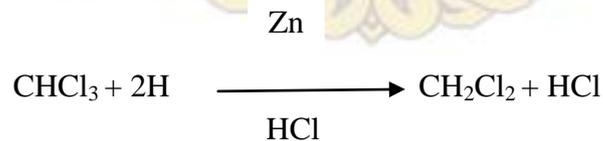
- Apabila kloroform bereaksi dengan udara atau cahaya secara perlahan-lahan akan teroksidasi menjadi senyawa beracun *phosgene* (karbonil klorida).

Reaksi :



- Kloroform direduksi dengan bantuan seng dan asam klorida akan membentuk metilen klorida. Jika proses reduksi dilakukan dengan bantuan debu seng dan air akan dapat diperoleh metana.

Reaksi :



- Kloroform dapat bereaksi dengan asam nitrat pekat untuk membentuk nitro kloroform atau kloropikrin.

Reaksi :



Kloropikrin biasanya digunakan sebagai insektisida.

- Kloroform dapat mengalami proses klorinasi dengan klorin jika terkena sinar matahari dan menghasilkan karbon tetraklorida.

Reaksi:



L. *Scanning Electron Microscope (SEM)*

Scanning electron microscope (SEM) adalah salah satu jenis mikroskop elektron yang menggunakan berkas elektron untuk menggambarkan bentuk permukaan dari sampel yang dianalisis. SEM memiliki resolusi yang lebih tinggi daripada *optical microscope* (OM). Hal ini disebabkan panjang gelombang de Broglie yang memiliki elektron lebih pendek daripada gelombang OM. Karena semakin kecil panjang gelombang yang digunakan maka semakin tinggi resolusi mikroskop. SEM memiliki resolusi yang lebih tinggi daripada OM. Resolusi yang mampu dihasilkan OM hanya 200 nm, sedangkan resolusi yang dapat dihasilkan SEM mencapai 0,1 – 0,2 nm (Mohammed A , 2019).

Prinsip kerja dari SEM adalah dengan menggambarkan permukaan benda atau material dengan berkas elektron yang dipantulkan dengan energi tinggi. Permukaan material yang disinari atau terkena berkas elektron akan memantulkan kembali berkas elektron atau dinamakan berkas elektron sekunder ke segala arah. Tetapi dari semua berkas elektron yang dipantulkan terdapat satu berkas elektron berintensitas tertinggi yang dipantulkan oleh sampel yang akan dianalisis. Pengamatan sampel dilakukan dengan menembakkan berkas elektron yang berintensitas tertinggi ke permukaan sampel, kemudian scan keseluruhan permukaan material pengamatan. sebuah pistol elektron memproduksi sinar elektron dan dipercepat dengan anoda. Lensa magnetik memfokuskan elektron menuju ke

sampel. Sinar elektron yang terfokus memindai keseluruhan sampel dengan diarahkan oleh koil pemindai. Ketika elektron mengenai sampel maka sampel akan mengeluarkan elektron baru yang akan diterima oleh detektor dan dikirim ke monitor (CRT). Ada beberapa sinyal yang penting yang dihasilkan oleh SEM. Dari pantulan inelastis didapatkan sinyal elektron sekunder dan karakteristik sinar X, sedangkan dari pantulan elastis didapatkan sinyal electron. Perbedaan gambar dari sinyal elektron sekunder adalah sebagai berikut: elektron sekunder menghasilkan topografi dari benda yang dianalisa, permukaan yang tinggi berwarna lebih cerah dari permukaan rendah. Sedangkan elektron memberikan perbedaan berat molekul dari atom – atom yang menyusun permukaan, atom dengan berat molekul tinggi akan berwarna lebih cerah daripada atom dengan berat molekul rendah (Mohammed A, 2019).

M. *Fourier Transform Infrared (FTIR)*

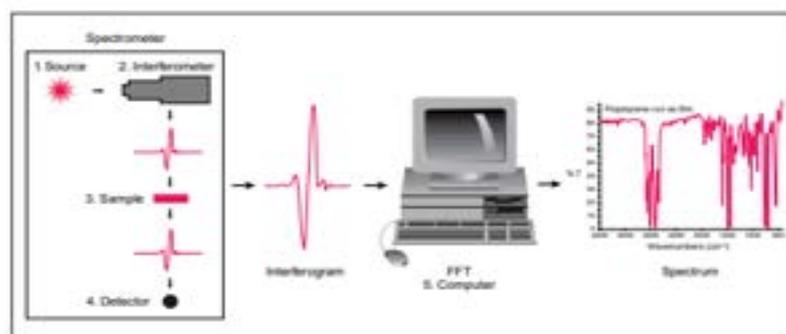
FTIR (*Fourier Transform Infrared*) merupakan metode yang menggunakan spektroskopi inframerah. Spektroskopi infra merah, radiasi inframerah dilewatkan pada sampel. Sebagian radiasi inframerah diserap oleh sampel dan sebagian lagi dilewatkan/ditransmisikan. Hasil dari spektrum merupakan besarnya absorpsi molekul dan transmisi yang membentuk sidik jari molekul dari suatu sampel. Struktur sidik jari dari spektrum inframerah yang dihasilkan tidak ada yang sama. Manfaat informasi/data yang dapat diketahui dari FT-IR untuk dianalisis adalah identifikasi material yang tidak diketahui, menentukan kualitas sampel, dan menentukan banyaknya komponen dalam suatu campuran (B. Balan et al, 2020).

Spektroskopi inframerah merupakan suatu metode yang mengamati interaksi molekul dengan radiasi elektromagnetik yang berada pada daerah panjang gelombang 0.75 – 1.000 μm atau pada bilangan gelombang 13.000 – 10 cm^{-1} . Metode spektroskopi inframerah merupakan suatu metode yang meliputi teknik serapan (*absorption*), teknik emisi (*emission*), teknik fluoresensi (*fluorescence*). Komponen medan listrik yang banyak berperan dalam spektroskopi umumnya hanya komponen medan listrik seperti dalam fenomena transmisi, pemantulan, pembiasan, dan penyerapan. Penyerapan gelombang elektromagnetik dapat menyebabkan terjadinya eksitasi tingkat-tingkat energi dalam molekul. Dapat berupa eksitasi elektronik, vibrasi, atau rotasi (Yudhapratama, 2010). Prinsip kerja

spektrofotometer inframerah adalah fotometri. Sinar dari sumber sinar inframerah merupakan kombinasi dari panjang gelombang yang berbedabeda. Sinar yang melalui interferometer akan difokuskan pada tempat sampel. Sinar yang ditransmisikan oleh sampel difokuskan ke detektor. Perubahan intensitas sinar menghasilkan suatu gelombang interferens. Gelombang ini diubah menjadi sinyal oleh detektor, diperkuat oleh penguat, lalu diubah menjadi sinyal digital. Pada sistem optik FTIR, radiasi laser diinterferensikan dengan radiasi inframerah agar sinyal radiasi inframerah diterima oleh detektor secara utuh dan lebih baik (R. Wu et al, 2021).

Instrumental FT-IR adalah sebagai berikut (Nikolic G, 2011):

1. Sumber: Inframerah dipancarkan dari sumber benda hitam yang bersinar. Sinar ini lewat melalui celah yang mengontrol jumlah energi yang disajikan ke sampel (dan, pada akhirnya, ke detektor).
2. Interferometer: Sinar memasuki interferometer di mana "pengkodean" terjadi disana. Sinyal interferogram yang dihasilkan kemudian keluar dari interferometer.
3. Sampel: Sinar memasuki kompartemen sampel di mana ia ditransmisikan atau dipantulkan dari permukaan sampel, tergantung pada jenis analisis yang dilakukan.
4. Detektor: Sinar akhirnya masuk ke detektor untuk pengukuran akhir. Detektor yang digunakan dirancang khusus untuk mengukur sinyal interferogram khusus.
5. Komputer: Sinyal yang diukur didigitalkan dan dikirim ke computer.



Gambar 9. Skema FTIR (Nikolic G, 2011)

N. Spektrofotometri UV-VIS

Spektrofotometri UV-Visible merupakan interaksi antara panjang gelombang radiasi elektromagnetik yang memiliki kesesuaian dengan panjang gelombang ultraviolet visible. Panjang gelombang pada daerah dekat uv diantara 190-350 nm, daerah visible diantara 350-800 nm. Namun daerah panjang gelombang uv mungkin dapat meluas sampai 400 nm (Cazes J. 2005).

Komponen utama spektrofotometer ada empat yaitu sumber sinar, monokromator, kuvet dan detektor. Pada prinsipnya cahaya putih dari sumber sinar akan dilewatkan melalui monokromator sehingga sinar mempunyai panjang gelombang tertentu. Lalu radiasi keluar akan difokuskan pada detektor dapat mengubah radiasi menjadi sinyal-sinyal listrik. Akhirnya, sinyal yang didapat diperkuat dan diproses sebagai sinyal analog (Skoog DA, 2007).

1. Sumber sinar

Sumber sinar atau lampu pada kenyataannya merupakan dua lampu yang terpisah, yang secara bersama-sama mampu menjangkau keseluruhan daerah spectrum ultraviolet dan tampak.

Macam-macam sumber radiasi:

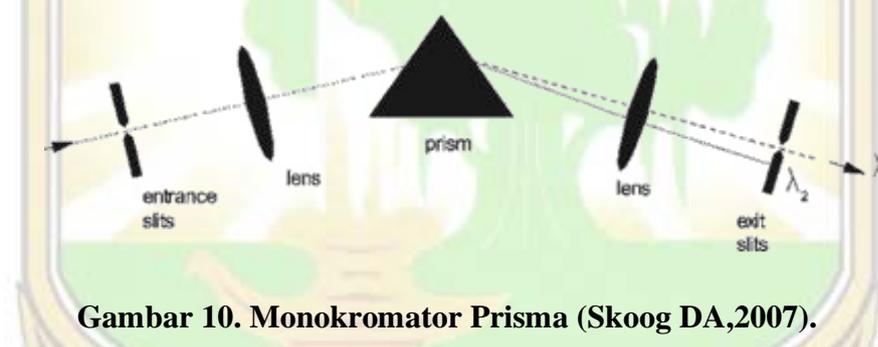
- a. Lampu deuterium atau hydrogen, digunakan pada panjang gelombang 190-350 nm pada daerah dekat ultraviolet, karena radiasi deuterium berbanding lurus dengan spectrum energy radiasi yang lurus.
- b. Lampu tungsten digunakan pada panjang gelombang 350-2000 nm, karena memberikan energy radiasi sebagai garis lengkung sehingga cocok untuk kolorimetri. Lama penggunaannya dua kali lebih lama dibandingkan lampu biasa.
- c. Lampu xenon, digunakan pada panjang gelombang 200-1000 nm. Lampu ini akan mempunyai kepekaan yang optimum pada 500 nm.

2. Monokromator

Pada kebanyakan pengukuran kuantitatif, sinar harus bersifat monokromatik, yakni sinar dengan satu panjang gelombang tertentu. Hal ini dicapai dengan melewatkan sinar polikromatik (yakni sinar dengan beberapa panjang gelombang) melalui suatu monokromator.

Terdapat beberapa jenis monokromator dalam spektrofotometer modern yaitu

- a. Filter fotometer berfungsi menyerap warna sesuai dengan filter fotometer yang digunakan. Filter berdasarkan interferensi saling menguatkan dan melemahkan interferensi optik untuk melewatkan pita sempit namun filter interferensi lebih mahal dan lebih efisien.
- b. Prisma merupakan suatu lempeng kuarsa yang membiaskan atau membelokkan sinar yang melaluinya. Banyaknya pembiasan tergantung pada panjang gelombang sinar, dengan demikian sinar putih dapat terpecah ke dalam warna penyusun-penyusunnya melalui suatu prisma. Selanjutnya prisma berputar untuk memilih panjang gelombang tertentu yang diperlukan untuk pengujian. Pengaruh ini identic dengan pembentukan pelangi jika sinar dari cahaya matahari terpecah ke dalam 7 komponen warnanya (merah, jingga, kuning, hijau, biru, nila dan violet) melalui pembiasan tetesan-tetesan air hujan.



Gambar 10. Monokromator Prisma (Skoog DA,2007).

Pada Gambar 10 terlihat sumber sinar akan masuk melalui celah dan disebarkan oleh lensa kolimator. Lalu sinar keluar dari kolimator akan mengenai prisma sehingga akan diuraikan menjadi sinar monokromatis dengan panjang gelombang tertentu. Kemudian sinar dengan panjang gelombang tertentu difokuskan dengan lensa dan dikeluarkan melalui celah yang akan dipakai untuk analisa.

- c. Kisi difraksi merupakan kepingan kecil gelas bercemin yang di dalamnya terdapat sejumlah garis yang berjarak sama yang terpotong-potong, beberapa ribu per millimeter kisi untuk memberikan struktur yang nampak seperti suatu sisir kecil. Jarak antar potongan kurang lebih sama dengan panjang gelombang sinar sehingga berkas sinar monokromatis akan terpisah ke dalam komponen-komponen panjang gelombangnya oleh

suatu kisi. Kisi selanjutnya berputar untuk memilih panjang gelombang yang diinginkan dalam pengujian.

3. Kuvet

Kuvet yang umum digunakan sebagai wadah sampel untuk analisis UV-VIS-NIR memiliki ukuran 10 mm. bentuk yang tersedia yaitu kuvet leburan silica, kuvet kaca borosilikat dan kuvet dari gelas. Kuvet dibuat dengan panjang dari 0,1-100 mm.

4. Detektor

Setelah sinar melalui sampel, maka penurunan intensitas apapun yang disebabkan oleh absorpsi diukur dengan suatu detektor. Detektor biasanya merupakan kepingan elektronik yang disebut dengan tabung penganda foton, yang bereaksi untuk mengubah intensitas berkas sinar ke dalam sinyal elektrik yang dapat diukur dengan mudah, dan juga bereaksi sebagai suatu pengganda (amplifier) untuk meningkatkan kekuatan sinyal. Beberapa jenis detektor yaitu detektor fotosel, detektor tabung foton hampa, detector tabung pengandaan foton dan detector PDA.

O. *Differential Scanning Colrimetry (DSC)*

Diferensial Scanning Calorimetry (DSC) adalah salah satu teknik analisis termo yang paling biasa, dikembangkan oleh E.S. Watson dan M.J. O'Neill pada tahun 1962 dan mengkomersialkannya pada tahun 1963 di *Pittsburgh Conference on Analytical Chemistry and Applied Spectroscopy* untuk menentukan beberapa sifat penting dari kaca diantaranya untuk menentukan indikator stabilitas terhadap kristalisasi, menentukan kecenderungan pembentukan kaca (*glassforming tendency*) dan energi aktivasi dalam proses kristalisasi pada kaca. Analisis thermal dapat dilakukan dengan menggunakan alat *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*. konsep pengoperasian *Power Compensation DSC* didasarkan pada menjaga suhu pada R dan S yang sama. Hal ini dicapai dengan menempatkan sensor suhu kedalam penghubung rangkaian. Setiap perubahan suhu baik sampel atau referensi segera diimbangi dengan jumlah yang setara dengan aliran yang diperlukan untuk mendorong pemanas untuk menjaga pada suhu yang sama. Dengan demikian, integral dari input daya selama transisi atau perubahan kapasitas panas adalah sama dengan perbedaan energi (ΔH) yang dipasok ke

sampel atau referensi selama waktu tertentu. Hal ini akan menjadi endotermik atau eksotermik tergantung pada saat perjalanan ke sampel atau panci referensi, masing masing (Singadi R et al, 2022).

Prinsip dasar dari analisa DSC adalah ketika sampel mengalami perubahan fisik seperti transisi fase, diperlukan perubahan panas yang mengalir dari referensi dan sampel untuk mempertahankan suhu referensi dan sampel agar tetap sama. Proses eksotermik atau endotermik yaitu tergantung pada lebih atau kurangnya panas yang harus mengalir ke sampel. Misalnya, sampel padat yang bertransisi menuju fase cair, akan memerlukan lebih banyak panas, karena panas yang mengalir ke sampel untuk meningkatkan suhu pada tingkat yang sama sebagai referensi diserap oleh sample, ini merupakan proses endotermik karena membutuhkan banyak panas. Proses eksotermik yaitu proses pengeluaran energi panas dari sample. Efek termal berbentuk puncak, ditandai dengan perubahan entalpi dan kisaran temperature. Kelebihan teknik DSC adalah Berbagai jenis sampel seperti cairan, bubuk, padat, film tipis dapat diuji di berbagai lingkungan (udara, vakum, gas inert, dll), teknik cepat, Penerapan DSC dapat diperluas ke berbagai bahan yang mencakup industri farmasi dan obat-obatan, polimer, kristal cair, dan ilmu pangan, DSC juga dapat digunakan untuk menentukan stabilitas oksidatif bahan dan Berbagai suhu digunakan untuk menganalisis transisi fase dalam suatu material, dan analisis kuantitatif transisi ini dapat dilakukan dengan mudah menggunakan perangkat lunak (Kasyap S. 2016).

BAB III.

METODOLOGI PENELITIAN

A. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian urea tablet lepas lambat dilakukan pada bulan Oktober 2022 hingga Maret 2023 di Laboratorium Biota Sumatera (Laboratorium Bioteknologi), Laboratorium sediaan padat Fakultas Farmasi Universitas Andalas dan Laboratorium nutrisi pakan Fakultas Peternakan Universitas Andalas

B. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat-alat yang digunakan: Alat cetak tablet manual Mks-tbl8, timbangan analitik (Shimadzu AUX 220), *spektrofotometri UV-Vis*, *fourier transform infrared spectroscopy*, oven, *Spray gun* dan pompa, *coating pan*, Kamera DSLR Canon 1100D dengan lensa makro Canon EF-S 60mm f/2,8 Macro USM Fixed Lens, *scanning electron microscopy* (SEM) JEOL-JSM-6510LV, *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), hardness tester, jangka sorong, Friability tester, pH meter, alat-alat gelas dan peralatan lainnya.

2. Bahan

Bahan-bahan yang digunakan yaitu polikaprolakton (PCL) (Sigma Aldrich), urea granul (PT. Pupuk Sriwijaya, Indonesia) diameter 2 mm, urea pembanding (Sigma Aldrich), cairan rumen kambing, kloroform (Merck), Aquades, DMAB (pdimethylaminobenzaldehida) (Merck), etanol 95% (Merck), HCL pekat (Merck), natrium bikarbonat (NaHCO_3) (Merck), kalium klorida (KCL), kalsium klorida (CaCl_2), disodium fosfat dihidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (Merck), natrium klorida (NaCl) (Merck), magnesium sulfat (MgSO_4) (Merck), asam metafosfat (Merck), natrium hipoklorit (Merck), natrium hidroksida (NaOH) (Merck).

C. Prosedur penelitian

1. Pemeriksaan bahan baku

a. Pemeriksaan urea pembanding dan urea granul.

Pemeriksaan bahan baku urea granul yang dilakukan memenuhi persyaratan yang tertera pada Farmakope Indonesia edisi VI, untuk urea pembanding (standar) meliputi pemerian (bentuk, warna dan sifat) maupun kelarutan (dalam air, methanol dan metilen klorida) dan juga telah memenuhi ketentuan Standar Nasional Indonesia (SNI) 2801:2010 untuk urea granul meliputi :

1) Kadar nitrogen

Ditimbang sebanyak 0,5 g urea dan masukkan ke dalam labu kjeldahl, lalu ditambahkan secara perlahan 25 mL H₂SO₄ pekat. Destruksi hingga ± 350°C selama ± 2 jam sampai larutan jernih. Setelah larutan dingin, diencerkan dengan air suling secara perlahan dan pindahkan ke dalam labu ukur 100 mL lalu cukupkan dengan air suling sampai tanda batas dan kocok hingga larut. Pipet 10 mL larutan tersebut ke dalam labu destilasi kjeldahl, tambahkan indikator PP, destilat ditampung ke dalam 50 mL H₃BO₃ 1% dalam erlenmeyer yang mengandung beberapa tetes indikator conway, ujung pendingin harus tercelup dalam larutan penampung, Sebelum larutan didestilasi, tambahkan larutan NaOH 40% sampai larutan berwarna merah. Penambahan larutan NaOH harus dilakukan dengan cepat sampai semua nitrogen terdestilasi (kurang lebih 100 mL destilat), lepas dan keluarkan Erlenmeyer kemudian bilas ujung pendingin dengan air suling. Titrasi dengan larutan H₂SO₄ 0,1 N standar sampai titik akhir titrasi tercapai.

2) Kadar air

Dimasukkan metanol ke dalam erlemeyer hingga elektroda platina terendam, dititrasi dengan larutan *karl fischer* sampai titik akhir tercapai. Urea sebanyak 2 gram dimasukkan ke dalam erlemeyer kemudian dititrasi dengan larutan *karl fischer* hingga titik akhir tercapai dan catat volume larutan *karl fischer* yang dipakai untuk titrasi.

3) Biuret

Ditimbang 10 gram urea dan dimasukkan ke dalam beker glass 400

mL. Tambahkan 150 mL air suling hangat (kira-kira 50 °C) dan aduk selama 30 menit hingga larut. Lalu disaring dan dimasukkan ke dalam labu ukur 250 mL, dipipet 50 mL larutan dan masukkan ke dalam labu ukur 100 mL, tambahkan 1 tetes larutan indikator merah metil dan netralkan dengan larutan asam sulfat 0.05 M hingga berwarna merah muda (pink). Ditambahkan 20 mL larutan kalium natrium tartrat dan larutan tembaga sulfat. Lalu dikocok hingga larut dan encerkan dengan air suling sampai tanda batas. Absorbansi ditetapkan dengan spektrofotometer dengan panjang gelombang 555 nm.

4) Ukuran granul

Ditimbang 100 g urea granul, dan masukkan ke dalam sieve shaker, kemudian diayak selama 5 menit untuk urea granul. Buka dan timbang urea yang tertinggal diatas masing-masing ayakan (Badan Standardisasi Nasional,2010; Depkes RI, 2020).

b. Pemeriksaan bahan baku polikaprolakton

Pemeriksaan bahan baku polikaprolakton meliputi pemerian (bentuk, warna, dan sifat) maupun kelarutan dan identifikasi melalui spektrofotometer FTIR (Woodruff, *et al.*,2010).

2. Persiapan bahan baku

Sebelum dilakukan penyalutan semua urea granul dicuci menggunakan kloroform, kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 50-60⁰C. Kemudian urea digerus menggunakan lumpang dan diayak dengan ayakan mess 100.

3. Evaluasi urea granul

a. Penentuan kadar urea

1. Penentuan panjang gelombang maksimum

Penentuan kadar urea menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis dan reagen pembentuk warna para-Dimethylamino benzaldehyde (DMAB). Menurut reaksi Ehrlich (DMAB) dapat bereaksi dengan urea membentuk warna lemon kelly (yellow-green color) yang akan menyerap cahaya tampak pada 420 nm, warna yang terbentuk akan stabil setelah 10 menit (Chen *et al.*, 2008; Xiaoyu *et al.*, 2013; Fatah, 2000). Larutan reagen dibuat dengan

melarutkan 2 gram DMAB dalam 95% etil alkohol (90 mL) dan asam klorida pekat (10 mL) (Djamaan *et al.*, 2015).

Pembuatan larutan stock urea (1200 mg/L) dengan melarutkan 300 mg urea ke dalam 250 mL aquadest. Penentuan kurva serapan dengan pipet 1 mL alikuot larutan stock ke dalam tabung reaksi (10 mL) dan ditambahkan masing-masing 1 mL larutan DMAB, volume dicukupkan dengan aquadest. Lalu dikocok tabung secara menyeluruh dan diamkan 10 menit dalam penangas air pada suhu 25°C (AOAC edisi 16, 1967). Serapan dibaca dalam sel 1 cm pada panjang gelombang 400 – 800 nm untuk mendapatkan panjang gelombang maksimum. Kurva kalibrasi dibuat dengan larutan standar urea 100, 400, 600, 800, 1000 dan 1200 ppm diukur pada panjang gelombang maksimum.

2. Penetapan kadar urea dalam granul

Ditimbang sebanyak 100 mg urea granul dimasukkan kedalam labu ukur 100 ml. kemudian ditambahkan 1 mL larutan DMAB, volume dicukupkan dengan aquadest. Lalu dikocok tabung secara menyeluruh dan diamkan 10 menit dalam penangas air pada suhu 25°C sehingga diperoleh konsentrasi 1000 µg/L. Serapan dibaca dalam sel 1 cm pada panjang gelombang maksimum.

a. Kadar air

Perhitungan kadar air atau kandungan lembab menggunakan metode gravimetri, didasarkan pada perhitungan (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016) :

$$\% \text{ Kandungan lembab} = \frac{\text{bobot awal} - \text{bobot akhir}}{\text{bobot awal}} \times 100 \%$$

Syarat kandungan lembab yang baik ialah 1-5%.

b. Daya alir dan sudut diam

Ditimbang granul sebanyak 100 g, dimasukkan ke dalam alat uji waktu alir, yang berupa corong dan dihitung waktu alirnya untuk serbuk atau granul menggunakan stopwatch. Dicatat hasilnya. Sifat alir granul dikatakan mempunyai sifat alir yang baik mempunyai waktu alir ≤ 10 detik atau mempunyai kecepatan alir 10 g/detik. Kecepatan alir granul dihitung dengan rumus :

$$\text{Kecepatan alir} = \frac{\text{bobot granul yang ditimbang (gr)}}{\text{waktu alir (detik)}}$$

Sudut diam adalah sudut maksimum yang terbentuk antara permukaan timbunan serbuk dengan bidang horizontal apabila hanya gaya gravitasi yang bekerja pada permukaan bebas timbunan serbuk tersebut. Nilai sudut diam berkisar dari 25° - 45° dengan yang rendah menunjukkan karakteristik yang lebih baik (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016).

Pengukuran sudut diam menggunakan rumus sebagai berikut :

$$\theta = \tan^{-1} \frac{\text{tinggi kerucut (h)}}{\text{jari - jari kerucut (r)}}$$

c. Kompresibilitas

Ditimbang granul sebanyak 30 g, dimasukkan ke dalam gelas ukur 100 ml dan dicatat volume awalnya. Kemudian dimampatkan dengan alat joulting volumemeter sebanyak 500 kali. Dicatat volumenya dan dihitung indeks kompresibilitasnya dengan syarat tidak lebih dari 20%. Rumusnya sebagai berikut (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016):

$$I = \frac{V_0 - V}{V}$$

Keterangan :

I = Indeks Kompresibilitas (%)

V₀ = Volume awal granul sebelum dimampatkan (mL)

V = Volume akhir granul setelah dimampatkan (mL)

4. Pembuatan sediaan urea tablet

Sediaan urea tablet dibuat dengan cara menimbang 500 mg urea, setelah itu digerus dan diayak. selanjutnya dicetak dengan metode kempa langsung dimana cara metode kempa langsung urea yang diayak dimasukkan ke dalam alat cetak tablet dan kemudian dicetak sehingga diperoleh urea tablet. (Rodríguez VG, et al, 2008).

5. Evaluasi Tablet

a. Keseragaman ukuran

Uji keseragaman ukuran dilakukan dengan cara 20 tablet diukur satu per satu. Pengujian dilakukan menggunakan jangka sorong. Tablet yang baik memiliki diameter tidak lebih dari 3 kali atau tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ tebal tablet (Depkes RI,2020).

b. Keseragaman bobot

Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan sebagai berikut timbang 20 tablet dan dihitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B (Depkes RI,2020).

c. Keragaman bobot

Diambil 10 tablet satu per satu, masing-masing tablet digerus lalu ditimbang sebanyak 500 mg urea, kemudian dimasukkan dalam labu ukur 1000 ml, ditambahkan aquades sampai tanda batas, lalu dihomogenkan. Disaring dengan kertas saring, pipet 1 mL larutan ke dalam labu ukur (10 mL) dan ditambahkan masing-masing 1 mL larutan DMAB. Diukur serapan larutan ini pada panjang gelombang maksimum (Depkes RI,1979; Djamaan *et al.*, 2015).

d. Kekerasan

Pengujian kekerasan tablet dilakukan dengan menyiapkan sebanyak 6 tablet dari masing-masing formula menggunakan alat hardness tester dimana satu buah tablet diletakkan tegak lurus pada hardness tester, kemudian ditekan dilihat pada tekanan berapa tablet tersebut pecah. Syarat kekerasan tablet umumnya 4-8 kg (Depkes RI,2020; Rodriguez VG.,et al, 2008).

e. Kerapuhan

Kerapuhan tablet merupakan parameter yang menggambarkan kekuatan permukaan tablet dalam melawan berbagai perlakuan yang menyebabkan abrasi pada permukaan tablet. Alat uji kerapuhan tablet antara lain a *friabilator* (Handosoewignyo dan Fudholi, 2013).Uji ini dilakukan dengan

cara sebanyak 20 tablet diputar dengan alat *friabilator* dengan kecepatan 25 putaran permenit selama 4 menit, maksimal kerapuhan tablet yaitu 0,5-1%. Syarat uji kerapuhan tablet yaitu tablet dianggap cukup baik bila hasilnya kurang dari 0,8% (Depkes RI,2020) dengan menggunakan rumus dibawah ini:

$$\% \text{ Kerapuhan} = \frac{W_0 - W_1}{W_0}$$

Ket : W_0 = bobot tablet sebelum medapat perlakuan

W_1 = bobot tablet setelah mendapat perlakuan

6. Pembuatan larutan penyalut

Polikaprolakton dengan jumlah sesuai dengan Tabel 2 dilarutkan dengan kloroform sebanyak 25 mL menggunakan *hot plate stirrer* hingga larut. Larutan tersebut diaduk dengan batang pengaduk diatas *hot plate stirrer* dengan kecepatan 380 rpm selama 10 menit. Prosedur pembuatan penyalutan ini juga dilakukan pada formulasi lain sesuai ketentuan formula Tabel 2.

Tabel 2. Formula Bahan Penyalut Polikaprolakton

Kode Formulasi	Produk	Urea (mg)	PCL (gr) Untuk 50 tablet
F0	Tanpa salut	500 mg	-
F1	Penyalut PCL	500 mg	0,5
F2	Penyalut PCL	500 mg	1,0
F3	Penyalut PCL	500 mg	1,5
F4	Penyalut PCL	500 mg	2,0
F5	Penyalut PCL	500 mg	2,5
F6	Penyalut PCL	500 mg	3,0

7. Penyalutan (*Coating*)

Penyalutan urea tablet dilakukan dengan menggunakan metode salut semprot, dimana urea tablet yang belum disalut disemprot dengan larutan

penyalut yang sudah dibuat. Urea tablet sebanyak 50 tablet dimasukkan kedalam *coating pan* dan larutan penyalut dimasukkan dalam wadah larutan pada *spray gun* sebanyak 25 ml larutan penyalut. Kemudian urea tablet disemprot dengan larutan penyalut dengan kecepatan putar *coating pan* 140 rpm dengan jarak penyemprotan 25 cm. Langkah terakhir, dilakukan pengeringan urea tablet selama 1 jam untuk memastikan pelarut habis menguap dan urea dikering dengan sempurna.

8. Tahap Analisa dan Karakterisasi

Tahap selanjutnya yang dilakukan analisis dan karakterisasi tablet urea. Analisa yang akan dilakukan antara lain yaitu pengukuran persen penyalutan (*coating*), uji karakterisasi produk, uji pelepasan dan penentuan kadar urea.

a. Pengukuran persen penyalutan (*Coating*)

Efisiensi penyalutan dapat ditentukan dengan melarutkan produk dengan massa yang diketahui, M_{total} (g) ke dalam 100 mL air suling pada suhu kamar ($\pm 25^{\circ}\text{C}$), harus dipastikan bahwa massa urea berada di bawah batas saturasi. Untuk mempercepat pelarutan urea tablet yang tersalut polimer terlebih dahulu digerus dan kemudian baru dilarutkan dalam air suling. Setelah urea terlarut sempurna, selanjutnya disaring menggunakan kertas saring, maka akan peroleh residu (polimer penyalut) yang terlepas dari urea tablet. Residu kemudian dicuci dengan air suling lalu dikeringkan pada suhu 120°C selama kurang lebih 4-6 jam, kemudian ditimbang, M_{residu} polimer (g). Efisiensi penyalutan dihitung dengan persamaan:

$$\% \text{ coating} = \frac{M_{residu \text{ penyalut}} (g)}{M_{total} (g)} \times 100\%$$

Dimana: % *coating* adalah persentase polimer yang disalutkan pada tablet urea, M_{residu} polimer adalah massa residu polimer dan M_{total} adalah massa total (NPN + polimer) (Costa, *et al.*, 2013; Suardi, *et al.*, 2015).

b. Karakterisasi Tablet Urea Lepas Lambat

1) Karakterisasi morfologi permukaan tablet dengan *scanning electron microscopy* (SEM)

Karakterisasi morfologi permukaan tablet dilakukan untuk melihat karakteristik dan kompatibilitas antara polimer penyalut dengan urea. Evaluasi ini dilakukan menggunakan alat *scanning electron microscopy* (SEM) JEOL-JSM- 6510LV (Suardi, *et al.*, 2015 ; Suharti, *et al.*, 2016).

2) Uji *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Differential Scanning Calorimetry (DSC) digunakan untuk mengkarakterisasi sifat fisik dari suatu polimer. DSC memungkinkan penentuan titik leleh, kristalisasi, suhu transisi mesomorfik, perubahan entalpi dan entropi yang sesuai, dan karakterisasi transisi kaca dan efek lain yang menampilkan baik perubahan kapasitas panas atau panas laten. Sehingga pengujian ini dapat menentukan kestabilan sampel pada suhu panas. Analisis dilakukan dengan alat *differential scanning calorimeter* dengan meletakkan sampel dari bahan menggunakan DSC-50H (Shimadzu Mark, Kyoto, Jepang) di bawah atmosfer inert (aliran 50 ml / menit), laju pemanasan 10 °C/menit, dan kisaran suhu antara 30 dan 400 °C, menggunakan aluminium cawan lebur kedap udara yang mengandung sekitar 2,5 mg sampel (Melo *et al.*, 2021).

3) Uji *fourier transform infrared spectroscopy* (FTIR)

Evaluasi ini dilakukan untuk menentukan kemungkinan interaksi antara komponen-komponen bahan penyalut dengan tablet urea. Analisis ini dilakukan menggunakan instrumen FTIR merek Perkin Elmer jenis Universal ATR.

4) Uji pelepasan dengan medium Air

Pengujian dilakukan dengan tablet urea disalut (sampel uji) dan tablet urea tanpa disalut (blangko) dilarutkan dalam 250 mL air suling dan diletakkan diatas shaker, pada suhu $39\pm 2^{\circ}\text{C}$ dan 50 rpm selama 12 jam pengujian dilakukan dengan 3 kali pengulangan (Rodriguez VG *et al.*, 2008). Pencuplikan dilakukan pada menit pertama, ke 15, 30, 45. 60 dan pada jam ke- 2,4,6,8,10 dan 12 jam dengan mengambil 5 mL larutan medium. Larutan pencuplikan kemudian diencerkan dengan aquades dan ditentukan serapannya dengan menggunakan *spektrofotometri* UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Setiap pengambilan 5 mL larutan ditambahkan kembali 5 mL air

suling untuk memperoleh kondisi sink. Dihitung kadar urea tablet terlepas pada tiap waktu dan dibuat kurva % pelepasan urea tablet dibanding waktu.

9. Evaluasi tablet salut secara *In situ*

a. Pengambilan cairan rumen (Wahyono, 2015)

Pengambilan cairan rumen kambing dilakukan pada pagi hari dirumah makan gulai kambing. Cairan rumen kambing diambil dan dimasukkan kedalam termos yang sebelumnya diisi air pada suhu $\pm 39^{\circ}\text{C}$ yang dibuang terlebih dahulu. Cairan rumen disaring dengan kain kasa empat lipatan untuk menyaring material pakan. Dalam proses penyaringan selalu diinkubasi pada suhu 39°C disertai aliran gas CO_2 . Sebelum digunakan sebagai media fermentor, cairan rumen dalam termos harus dialiri gas CO_2 terlebih dahulu.

b. Pembuatan larutan saliva Mc Dougall (Wahyono,2015)

Pembuatan larutan Mc Dougall diawali dengan menyiapkan reagen penyusunnya (larutan mikromineral, buffer, dan larutan makromineral). NaOHCO_3 9,80 gram, KCl 0,5 gr, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0,05 gram, Na_2HPO_4 4.62 gram, NaCl 0,47 gr dan $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0,12 gram yang dicampurkan dalam 1000 ml aquades. Larutan Mc Dougall sebelum digunakan harus dimasukkan ke dalam shakerwaterbath pada suhu yang stabil 39°C dan tetap dialiri gas CO_2 selama 30-60 detik agar dapat mempertahankan kondisi an-aerob.

c. Inkubasi Tilley and Terry (Rodriguez VG., 2008)

1 tablet lepas lambat yang disalut (sampel) dan 1 tablet tanpa disalut (blangko) masing-masing dimasukkan ke dalam tabung 50 mL inoculum saliva campuran yang terdiri dari larutan saliva Mc Dougall : cairan rumen (4 : 1 v/v). Tabung dialiri dengan CO_2 dan tabung ditutup dengan penutup karet agar kondisi dalam tabung anaerob. Kemudian diinkubasi di dalam inkubator pada temperatur $\pm 39^{\circ}\text{C}$ selama 12 jam. Botol-botol fermentor digoyang menggunakan inkubator shaker untuk mendapatkan kondisi gerakan seperti di dalam rumen. Inkubasi dipipet pada jam pertama, 2,4,6 8, 10, dan 12 jam.

d. Pengukuran pH (AOAC,2003)

pH meter dinyalakan dengan menekan tombol start dan sebelum digunakan kalibrasi alat dengan menggunakan pH standar. Pengukuran pH dilakukan setelah periode inkubasi dihentikan pH yang diukur dengan menggunakan pH

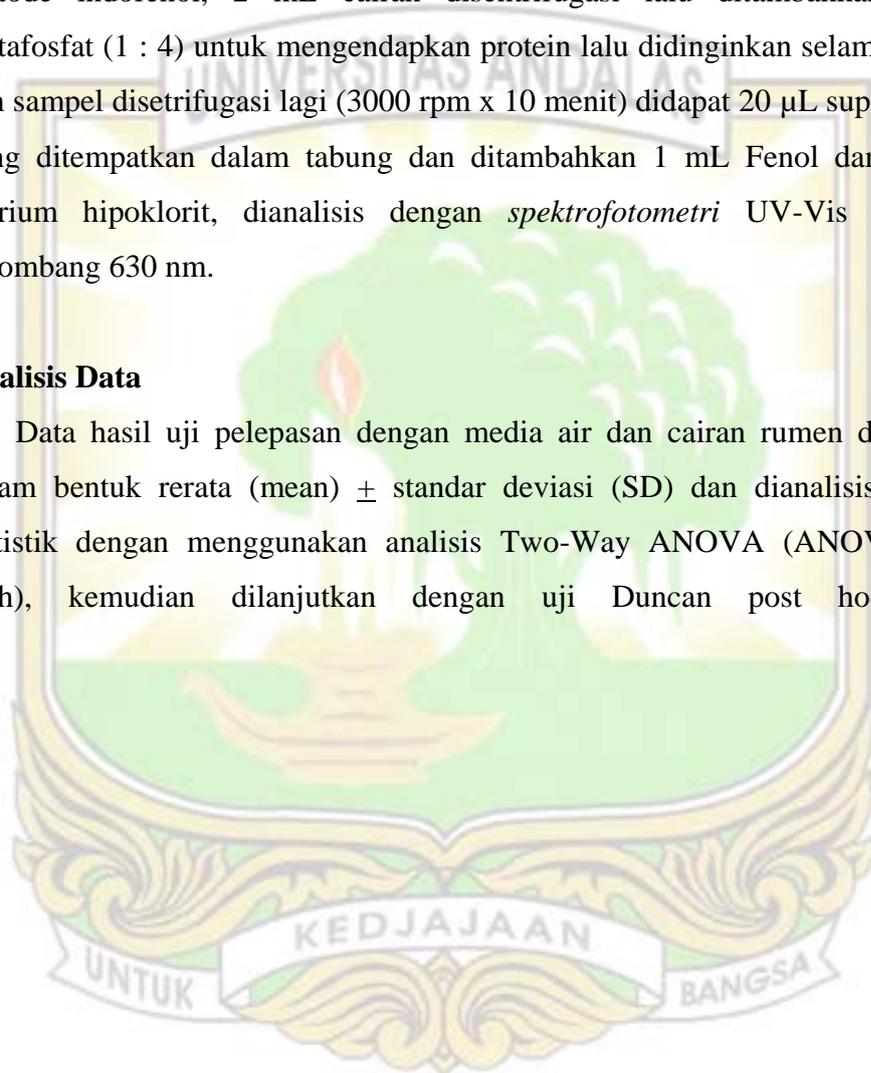
meter. Sebelum digunakan, standarisasikan pH meter dengan larutan buffer standar pH 4 dan pH 7. Nilai pada skala pH meter menunjukkan derajat keasaman dan kebasaan dari cairan rumen tersebut.

e. Pengukuran N-NH₃ (Rodriguez VG., 2008)

Untuk memperkirakan degradasi enzim oleh mikroba rumen dengan metode McCullough, pelepasan amonia N diukur N diukur dalam supernatan dengan metode indofenol, 2 mL cairan disentrifugasi lalu ditambahkan asam metafosfat (1 : 4) untuk mengendapkan protein lalu didinginkan selama 4 jam dan sampel disentrifugasi lagi (3000 rpm x 10 menit) didapat 20 µL supernatant yang ditempatkan dalam tabung dan ditambahkan 1 mL Fenol dan 1 mL natrium hipoklorit, dianalisis dengan *spektrofotometri* UV-Vis panjang gelombang 630 nm.

10. Analisis Data

Data hasil uji pelepasan dengan media air dan cairan rumen disajikan dalam bentuk rerata (mean) ± standar deviasi (SD) dan dianalisis secara statistik dengan menggunakan analisis Two-Way ANOVA (ANOVA dua arah), kemudian dilanjutkan dengan uji Duncan post hoc test.



BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Pemeriksaan Bahan Baku

a. Pemeriksaan bahan baku urea

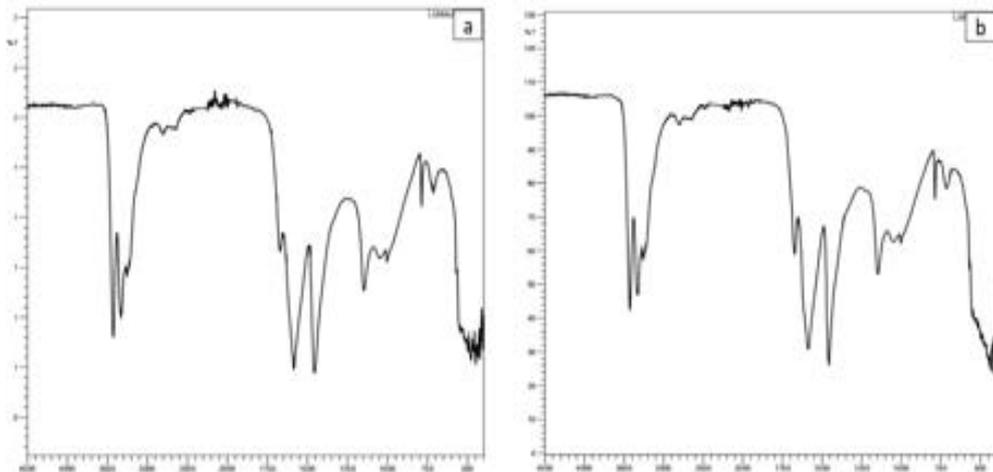
Pemeriksaan bahan baku yang telah dilakukan sesuai persyaratan yang tertera dalam Farmakope Indonesia Edisi VI meliputi pemerian dan kelarutan.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan bahan baku urea

Pemeriksaan	Persyaratan menurut FI VI	Pengamatan
1. Pemerian		
Bentuk	Serbuk hablur transparan	Serbuk hablur transparan
Warna	Putih atau hamper putih	Putih atau hamper putih
Sifat	Agak higroskopis	Agak higroskopis
2. Kelarutan		
Dalam air	Sangat mudah larut	Sangat mudah larut
Dalam methanol	Larut	Larut
Dalam metilen klorida	Praktis tidak larut	Praktis tidak larut

Tabel 4. Hasil pemeriksaan bahan baku urea granul

No.	Pengujian	Satuan	Persyaratan (SNI) 2801 : 2010	Hasil Uji
1	Kadar Nitrogen	%	Min. 46	46,92
2	Kadar Air	%	Maks. 0,5	0,50
3	Biuret	%	Maks. 1,5	0,24
4	Ukuran 1,00 – 3,35 mm	%	Min. 90	92

**Gambar 11. Spektrum FTIR (a) Urea bahan baku (b) Urea granul.**

Pada analisis spektrofotometri FTIR pada gambar 11 menunjukkan kesesuaian hasil percobaan dengan literatur (Manivan M., et al, 2011). Spektrum FTIR urea ditunjukkan pada Gambar 11 (A), Puncak karakteristik C=O terlihat pada $1672,28 \text{ cm}^{-1}$, Puncak karakteristik dan deformasi N – H masing-masing muncul pada $3427,51 \text{ cm}^{-1}$ dan $1247,65 \text{ cm}^{-1}$, Puncak karakteristik C – N muncul pada $1456,26 \text{ cm}^{-1}$ sedangkan dari hasil penelitian (B), Frekuensi ulur C=O terlihat pada $1674,21 \text{ cm}^{-1}$, Puncak karakteristik dan deformasi N – H masing-masing muncul pada $3427,51 \text{ cm}^{-1}$ dan $1247,65 \text{ cm}^{-1}$, Puncak karakteristik C – N muncul pada $1456,26 \text{ cm}^{-1}$. Hal ini menunjukkan kesesuaian bentuk spektrum

FTIR dari urea zat aktif dengan urea granul yang membuktikan bahan baku yang digunakan murni urea.

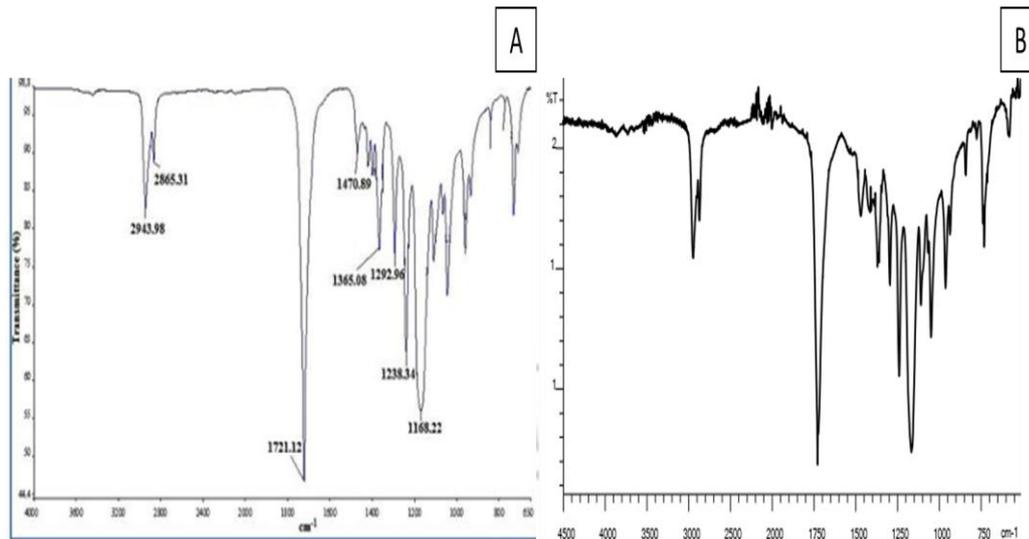
b. Pemeriksaan bahan baku polikaprolakton

Pemeriksaan polikaprolakton yang telah dilakukan memenuhi persyaratan hasil pemeriksaan menurut Woodruff, *et al.*,2010 yang dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil pemeriksaan bahan baku polikaprolakton

Pemeriksaan	Persyaratan menurut Woodruff, <i>et al.</i>,2010	Pengamatan
1. Pemerian		
Bentuk	Semi kristal	Semi kristal
Warna	Putih	Putih
Sifat	Tidak berbau	Tidak berbau
2. Kelarutan		
Dalam air	Sangat mudah larut	Sangat mudah larut
Dalam kloroform	Mudah Larut	Mudah Larut

Pada penelitian ini diawali dengan pemeriksaan bahan baku yang digunakan untuk pembuatan tablet urea lepas lambat menggunakan penyalut polikaprolakton sebagai suplememen ruminansia. Pemeriksaan bahan baku bertujuan untuk menjamin bahan baku yang digunakan sesuai standard persyaratan mutu sebagai bahan baku farmasi. Pada tabel 6 menunjukkan bahwa urea yang digunakan telah memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia Edisi IV. Sedangkan pemeriksaan bahan baku penyalut polikaprolakton telah memenuhi persyaratan hasil penelitian Woodruff, *et al.*,2010 yang meliputi pemerian maupun kelarutan.



**Gambar 12. Spektrum FTIR (A) Polikaprolakton menurut literatur
(B) Polikaprolakton berdasarkan hasil percobaan.**

Analisis spektrofotometri FTIR menunjukkan kesesuaian hasil percobaan dengan literatur (Gokalp N., et al,2016). Spektrum FTIR Polikaprolakton ditunjukkan pada Gambar 12 (A), Puncak karakteristik PCL adalah ikatan CH₂ asimetris, ikatan CH₂ simetris yang dapat dilihat pada pita IR pada 2943.98. Selanjutnya pita C-N dan N-H dapat dilihat pita IR pada 1470,89 cm⁻¹ dan 1345,08 cm⁻¹, secara terpisah (B) Puncak karakteristik PCL adalah ikatan ikatan CH₂ simetris yang dapat dilihat pada pita IR 2931,44 cm⁻¹. Selanjutnya pita C-N dan N-H dapat dilihat pita IR pada 1535,34 cm⁻¹ dan 1292,31 cm⁻¹. Hal ini menunjukkan kesesuaian bentuk spektrum FTIR dari literatur dengan hasil percobaan yang membuktikan bahan baku yang digunakan polikaprolakton.

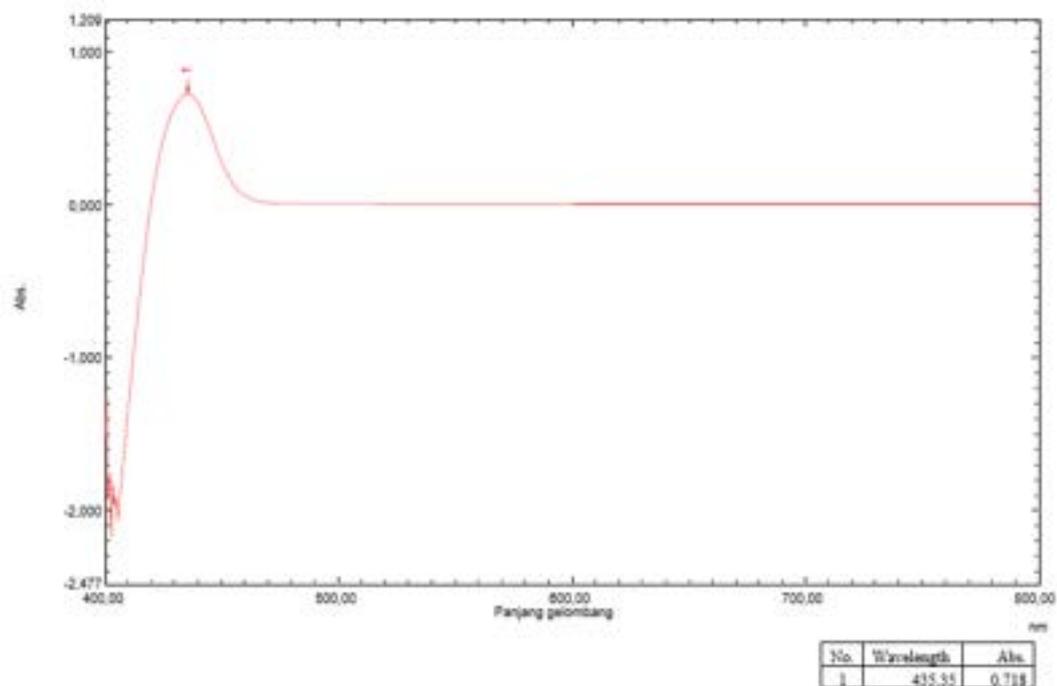
2. Evaluasi Granul

a. Penetapan kadar urea

1. Penentuan Panjang gelombang serapan maksimum dan pembuatan kurva kalibrasi urea

Sebelum melakukan penentuan kadar urea pada spektrofotometer UV-Vis, terlebih dahulu ditentukan panjang gelombang maksimum dengan tujuan agar dapat memberikan kepekaan sampel yang mengandung urea dengan maksimal, bentuk kurva absorbansi linear dan menghasilkan hasil yang cukup konstan jika

dilakukan pengukuran berulang. Kelebihan dari instrumen Spektrofotometer UV-Vis dapat digunakan untuk menganalisis banyak zat organik dan anorganik, selektif, mempunyai ketelitian yang tinggi dengan kesalahan relatif sebesar 1%-3%, analisis dapat dilakukan dengan cepat dan tepat, serta dapat digunakan untuk menetapkan kuantitas zat yang sangat kecil. Selain itu, hasil yang diperoleh cukup akurat, dimana angka yang terbaca langsung dicatat oleh detektor dan tercetak dalam bentuk angka digital ataupun grafik yang sudah diregresikan (Awwalul SA.,dkk,2021).



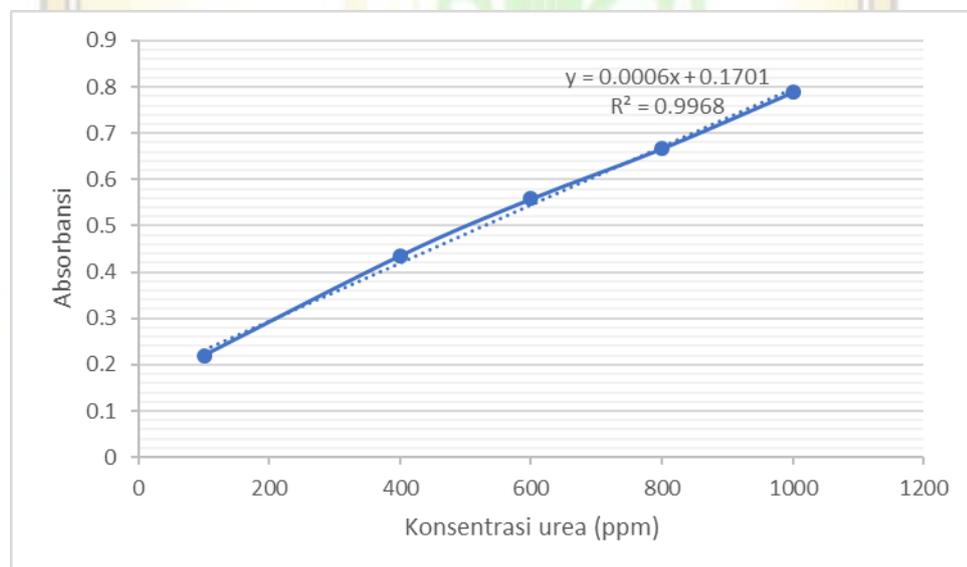
Gambar 13. Spektrum panjang gelombang serapan maksimum urea dengan penambahan pereaksi Erlich ($\lambda = 435,35$)

Panjang gelombang maksimum urea tanpa penyalut dalam aquades diperoleh panjang gelombang maksimum 435,35 nm. Kurva kalibrasi didapat persamaan garis lurus $y = 0,0006x + 0,1701$ dan $r = 0,9968$. Pengukuran panjang gelombang maksimum berguna untuk pengukuran absorbansi urea lepas lambat pada spektrofotometri uv-vis. Sedangkan persamaan dari kurva kalibrasi yang diperoleh digunakan untuk menentukan konsentrasi urea lepas lambat yang terlepas melalui absorbansi yang diperoleh. Hasil validasi metode didapatkan nilai akurasi $101,2 \pm 11,4$, slope 0,0006, intersep 0,1701, range linearitas 100 : 1000

ppm, koefisien korelasi (r) $\sqrt{r^2} = 0,9968$, SD 11,7, SE dari intersep 0,01348797, LOD 99,9, dan LOQ 333,33. Secara rinci hasil penentuan panjang gelombang serapan maksimum, kurva kalibrasi standar, dan validasi metode dapat dilihat pada hasil dibawah ini.

Tabel 18. Data absorbansi urea dalam aquades

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
100	0,219
400	0,435
600	0,558
800	0,667
1000	0,789



Gambar 14. Kurva kalibrasi urea dalam aquades dengan penambahan pereaksi Erlich

Dalam metode analisis perlu dilakukan validasi karena tempat, waktu, dan sampel yang digunakan dalam penelitian itu berbeda dengan yang sudah dilakukan peneliti lain. Selain itu, penelitian ini dikerjakan oleh analis yang

berbeda dan dengan alat yang berbeda pula sehingga validasi diperlukan untuk menjamin mutu dari suatu metode. Validasi ini juga bertujuan untuk memastikan bahwa metode yang akan digunakan telah memenuhi persyaratan untuk aplikasi analisis dan dapat dipertanggungjawabkan kebenarannya (Awwalul SA.,dkk,2021).

Tabel 19. Data parameter validasi metode analisis

Parameter	Value
Akurasi	101,25 ± 11,4
Slope (b)	0,0006
Intersep (a)	0,1701
Range linearitas	100:1000 ppm
Koefisien korelasi (r)	0,9968
Mean (n=5)	101,25
SD	11,4
SE dari intersep	0,013
LOD	99,9
LOQ	33,3

2. Penetapan kadar Urea dalam Granul

Uji kuantitatif bertujuan untuk menetapkan kadar urea dalam sampel, dengan cara mengukur absorbansi sampel pada panjang gelombang 435,35 nm, kemudian dilakukan penghitungan kadar senyawa natrium benzoat menggunakan persamaan regresi linier $y = 0,0006x + 0,1701$ dengan memasukkan nilai absorbansi sampel pada konstanta x.

Tabel 20. Penetapan kadar urea dalam urea granul

Konsentrasi	Absorbansi				% Kadar
	P1	P2	P3	rata-rata	
1000 ppm	0,765	0,760	0,763	0,762	98,65

Dilakukan penetapan kadar urea dalam urea granul, sehingga diperoleh kadar urea dalam urea granul yaitu 98,65%. Menurut FI edisi 6 tahun 2020, urea mengandung tidak kurang dari 98,5 % dan tidak lebih dari 101,5 % dihitung terhadap zat kering. Hal ini membuktikan bahwa sampel urea yang digunakan kadarnya sesuai dengan literatur farmakope Indonesia. Perhitungan mengenai penentuan kadar urea dalam urea granul dapat dilihat pada lampiran 5 .

b. Kadar air

Pengujian kelembaban granul dilakukan untuk melihat kandungan air dalam granul. Kandungan air granul yang terlalu tinggi pada granul dapat menyebabkan granul tidak dapat mengalir dengan baik pada saat pentabletan atau tablet yang dicetak dapat melekat pada punch dan die (Voight, 1995).

Tabel 6. Data hasil pengujian kandungan lembab granul

Pengulangan	Kelembaban	Syarat
1	2,79 %	Rentang kelembaban 1-5%
2	2,55 %	
3	2,56 %	
Rata-rata	2,63	
SD	0,13	

Nilai kelembaban yang tinggi menyebabkan granul akan susah untuk dikompresi karena massa akan lengket pada mesin cetak sehingga menyebabkan tablet mengalami capping. Sedangkan jika kelembaban granul terlalu rendah akan mengakibatkan tablet menjadi rapuh, karena daya ikat antar partikel di dalam tablet rendah. Dengan adanya kandungan lembab, ikatan antar partikel akan menjadi kuat, sehingga juga akan berpengaruh terhadap kekerasan tablet, kerapuhan tablet dan waktu hancur tablet yang akan dihasilkan. Dari hasil uji kelembaban pada tabel 6 terlihat bahwa granul dari ketiga formula memiliki kelembaban yang memenuhi persyaratan, yaitu antara 1 - 5% (Voight, 1995).

c. Daya Alir dan sudut diam

Laju alir granul berperan dalam pengisian granul ke dalam die (ruang kompresi). Granul yang tidak dapat mengalir dengan baik tidak bisa mengisi ruang cetak secara maksimal dan konstan sehingga tablet yang dihasilkan akan memiliki keseragaman bobot yang kurang baik. Laju alir granul yang baik adalah berkisar antara 4-10 gram/detik.

Tabel 7.Data hasil laju alir dan sudut diam

Sifat alir granul	Rata-rata \pm SD	Persyaratan
Laju alir (g/detik)	8,49 \pm 0,1499	4-10 gram/detik
Sudut diam ($^{\circ}$)	35,24 \pm 0,833	25 $^{\circ}$ -40 $^{\circ}$

Granul yang mengalir baik akan dapat mengisi ruang cetak secara terus menerus, konstan dan maksimal sehingga tablet yang dihasilkan dapat memenuhi keseragaman bobot yang baik. Laju alir granul sangat dipengaruhi oleh kandungan lembab dari granul itu sendiri, bila kandungan lembabnya tinggi maka ikatan (gaya tarik) antar partikel granul menjadi lebih kuat karena kontak permukaan naik. Karena gaya tarik antar partikel besar akibatnya granul semakin cepat mengalir. Dari tabel 7 dapat dikatakan bahwa granul dari ketiga formula telah memenuhi persyaratan laju alir yang baik yaitu berkisar antara 4-10 gram/detik. Pada evaluasi granul terhadap sudut diam didapat hasil penelitian telah memenuhi persyaratan sudut diam granul yang baik yaitu memiliki sudut diam kurang dari 30 $^{\circ}$ dan tidak lebih dari 40 $^{\circ}$. Menurut Sheth et.al., (1980) granul akan mengalir dengan baik bila memiliki sudut diam antara 25 $^{\circ}$ -40 $^{\circ}$. Sudut diam granul dipengaruhi oleh kandungan lembab. Bila kandungan lembab granul tinggi, maka sudut diam granul menjadi semakin kecil. Hal ini disebabkan karena dengan adanya lembab maka ikatan antar partikel menjadi kuat sehingga granul yang dihasilkan semakin cepat untuk bergerak turun (Sri OS.,dkk,2018).

d. Kompresibilitas

Kompresibilitas merupakan salah satu faktor penting dalam menentukan kemampuan serbuk atau granul untuk menjadi bentuk yang lebih stabil jika mendapat tekanan, yaitu mudah menyusun diri pada saat memasuki ruang cetak kemudian mengalami deformasi menjadi bentuk yang mampat dan akhirnya menjadi massa yang kompak dan stabil. Nilai kompresibilitas dibawah 20% biasanya memberikan sifat alir yang baik dan diatas 20% menunjukkan kemampuan alir yang buruk. Untuk itu, semakin rendahnya nilai kompresibilitas, maka granul mudah menyusun diri saat memasuki ruang cetak kemudian mengalami deformasi menjadi bentuk yang mampat (Sri OS.,dkk,2018).

Tabel 8. Data hasil % kompresibilitas

Pengulangan	% Kompresibilitas	Persyaratan
1	9,52	Granul dengan sifat alir yang baik akan memiliki nilai % Kompresibilitas < 20 %.
2	8,89	
3	9,30	
Rata-rata	9.23	
SD	0.31	

Dari ketiga formula pada tabel 8 yang diuji hasil indeks pengetapannya lebih kecil dari 20% sehingga granul dari ketiga formula memiliki sifat alir yang baik.

3. Persiapan bahan baku dan pembuatan sediaan tablet urea

Pengeringan granul dilakukan pada suhu 50°C sampai dihasilkan granul kering. Tujuan dari proses pengeringan yaitu untuk menghilangkan pelarut yang digunakan pada saat proses granulasi dan mengurangi kelembapan. Granul kering yang dihasilkan diayak dengan menggunakan ayakan mesh nomor 100 dengan tujuan agar granul memiliki ukuran yang sama untuk mengisi rongga cetakan tablet secara merata (Rahmatullah ST.,dkk, 2021).

4. Pembuatan sediaan urea tablet

Urea memiliki titik lebur menurut literatur $136,141^{\circ}\text{C}$ dari hasil percobaan, dicetak menjadi tablet dengan metode kempa langsung. Pembuatan urea dengan metode kempa langsung karena karena sifatnya yang tidak tahan terhadap pemanasan dan memiliki sifat alir yang baik. Syarat metode kempa langsung meliputi sifat alir dan kompresibilitas yang baik (Siregar dan Wikarsa, 2010), dari hasil pengujian terhadap granul urea didapat sifat alir maupun kompresibilitas yang baik sehingga dapat dilakukan pencetakan urea dengan metode kempa langsung terlihat dari tabel 7 dan 8.

5. Evaluasi Tablet

a. Keseragaman Ukuran

Evaluasi keseragaman ukuran dilakukan untuk menguji ukuran tablet yang dilihat dari diameter dan tebalnya tablet sehingga dapat dihasilkan tablet yang ukurannya memenuhi syarat. Keseragaman ukuran ini salah satu parameter untuk kualitas dari tablet.

Tabel 9. Hasil uji keseragaman ukuran

Pengulangan	Rata-rata Diameter (mm)	Rata-rata Ketebalan (mm)
	\pm SD	\pm SD
1	8,116 \pm 0,013	11,126 \pm 0,016
2	8,118 \pm 0,014	11,124 \pm 0,018
3	8,115 \pm 0,016	11,123 \pm 0,018

Keseragaman suatu tablet dipengaruhi oleh besarnya tekanan yang ditentukan. Semakin besar tekanan yang diberikan maka semakin besar pula ukuran yang dihasilkan. Ketebalan tablet dipengaruhi oleh beberapa hal yaitu tekanan pada saat mencetak tablet, jumlah massa yang diisikan pada ruang cetak tablet dan kerapatan massa tablet yang dicetak sedangkan diameter tablet dapat dipengaruhi oleh ukuran ruang cetak tablet (Rori dkk., 2016). Syarat keseragaman ukuran diameter tablet tidak lebih dari 3 kali tebal tablet dan tidak kurang dari 4/3 tebal tablet. Hasil yang diperoleh pada tabel 10 sediaan tablet sudah memenuhi syarat karena diameter tablet tidak lebih dari tiga kali tebal tablet yaitu 8,116 mm

$< 3 \times 8,116 \text{ mm} = 24,348 \text{ mm}$ dan tidak kurang dari $\frac{4}{3}$ tebal tablet yaitu $11,126 > \frac{4}{3} \times 11,126 \text{ mm} = 14,83 \text{ mm}$.

b. Keseragaman Bobot

Uji keseragaman bobot dapat dipengaruhi oleh distribusi ukuran rata-rata granul dan waktu alir granul, sebab distribusi ukuran granul yang tidak normal akan menyebabkan granul mengalir kurang bebas dan menyebabkan kecenderungan partikel yang berbeda selama mengalir melalui hopper pada proses pencetakan tablet (Rori dkk., 2016).

Tabel 10. Hasil uji keseragaman bobot

Pengulangan	Rata-rata (mg)	Batas Bawah A 5% (mg)	Batas Atas A 5% (mg)	Batas Bawah B 10% (mg)	Batas Atas B 10% (mg)
1	502,7	477,56	527,835	452,43	552,97
2	504,05	478,85	529,25	453,65	554,45
3	504,9	479,7	530,1	454,4	555,3

Berdasarkan hasil yang diperoleh dari uji keseragaman bobot pada tabel 11 menunjukkan bahwa, tidak terdapat tablet yang bobotnya melebihi batas penyimpangan kolom A maupun kolom B sehingga dapat disimpulkan bahwa tablet urea yang ditimbang telah memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan.

Keseragaman bobot merupakan salah satu metode keseragaman sediaan sebagai derajat keragaman jumlah zat aktif dalam satuan sediaan. Metode lain dalam menentukan keragaman sediaan adalah keragaman sediaan. Uji keragaman sediaan berdasarkan pada penetapan kadar kandungan zat aktif dalam sediaan untuk menentukan kandungan berada dalam batas yang ditentukan. Penggunaan uji keragaman kandungan dilakukan pada tablet dengan dosis kurang dari 25 mg atau perbandingan zat aktif pada bobot total tablet kurang dari 25% dan uji keragaman bobot dilakukan pada tablet dengan dosis besar dari 25 mg atau perbandingan zat aktif pada bobot total tablet besar dari 25% (DepKes RI, 2023).

c. Keragaman bobot

Tablet urea yang akan digunakan untuk proses selanjutnya, diuji keragaman bobot dengan prosedur yang telah ditetapkan oleh Farmakope

Indonesia edisi 6. Hal ini dimaksudkan untuk memastikan bobot urea dalam formula tablet dapat seragam. Data keragaman bobot yang diperoleh sesuai dengan farmakope Indonesia edisi 6 dimana urea mengandung tidak kurang dari 98,5 % dan tidak lebih dari 101,5 %.

Tabel 11. Hasil uji keragaman bobot

Formula	Pengulangan 1	% Kandungan	Pengulangan 2	% Kandungan	Pengulangan 3	% Kandungan
1	493,66 ± 0,52	100,08	493,08 ± 0,61	99,97	493,75 ± 0,66	100,1
2	493,58 ± 0,62	100,07	493,17 ± 0,63	99,98	493,42 ± 0,59	100,03
3	493,08 ± 0,66	99,97	492,75 ± 0,50	99,9	494,25 ± 0,62	100,2
4	493,83 ± 0,64	100,12	493,75 ± 0,52	100,1	494,50 ± 0,47	100,25
5	494,33 ± 0,60	100,22	494,58 ± 0,63	100,27	494,08 ± 0,67	100,17
6	494,50 ± 0,62	100,25	494,33 ± 0,58	100,22	493,83 ± 0,58	100,32

Dari tabel 11 untuk uji keragaman bobot memenuhi syarat bobot urea yang telah ditetapkan farmakope Indonesia edisi 6.

d. Kekerasan

Evaluasi kekerasan tablet diuji untuk menentukan kompaksibilitas dari tablet selama proses produksi dari tablet.

Tabel 12. Hasil uji kekerasan

Pengulangan	Rata-rata kekerasan (kg/cm ²) ± SD
1	6,716+0,545
2	6,451+0,597
3	6,471+0,539

Dari hasil diperoleh pada tabel 13 bahwa hasil uji kekerasan 6,716, 6,451 dan 6,471 sehingga memenuhi persyaratan kekerasan tablet 4-10 kg/cm². Kekerasan dipengaruhi oleh ukuran partikel dan adanya fines. Ukuran partikel yang berbeda menyebabkan ruang antar granulnya akan semakin besar dan dapat terisi oleh udara sehingga pada saat pengempaan terjadi penurunan kekuatan ikatan antar granul, sedangkan adanya jumlah fines/ debu-debu kecil yang banyak dapat menyebabkan tablet rapuh karena tersusun dari serbuk yang sangat halus sehingga kekerasannya rendah (Hadisoewignyo dan Fuhdoli, 2013).

e. Kerapuhan

Kerapuhan tablet merupakan parameter yang menggambarkan kekuatan permukaan tablet dalam melawan berbagai perlakuan yang menyebabkan abrasi pada permukaan tablet.

Tabel 13. Hasil uji kerapuhan

Pengulangan	Rata-rata bobot hilang (mg)	% kerapuhan
1	88,667	0,886
2	89,333	0,893
3	90,000	0,900

Hasil dari uji kerapuhan pada tabel 13 didapatkan bahwa tablet yang dibuat telah memenuhi persyaratan yaitu kurang dari 1%. Kerapuhan tablet menunjukkan ketahanan tablet terhadap tekanan mekanik terutama guncangan dan pengikisan. Uji kerapuhan berhubungan dengan kehilangan bobot akibat abrasi yang terjadi pada permukaan tablet. Semakin besar masa tablet yang hilang maka semakin tinggi kerapuhannya. Kerapuhan yang tinggi akan mempengaruhi konsentrasi atau kadar zat aktif yang masih terdapat pada tablet (Hadisoewignyo & Fudholi, 2013).

6. Pembuatan Larutan Penyalut

Polikaprolakton yang dilarutkan dengan kloroform menggunakan *hot plate stirrer* dimana kelarutan dari polikaprolakton sangat baik untuk berbagai pelarut organik. Penggunaan *hot plate stirrer* berguna mempercepat proses penghomogenkan larutan penyalut (Altuna E., et al, 2022). Larutan tersebut diaduk dengan batang pengaduk diatas *hot plate stirrer* dengan kecepatan 380 rpm suhu 60°C selama 10 menit, bertujuan agar polikaprolakton dengan pelarut dapat tercampur secara homogen dimana titik lebur polikaprolakton 60 °C (Nair NR., et al, 2017).

7. Penyalutan (Coating)

Penyalutan urea tablet dilakukan dengan menggunakan metode salut semprot, dimana urea tablet yang belum disalut disemprot dengan larutan penyalut yang sudah dibuat. Kemudian urea tablet disemprot dengan larutan penyalut jarak 70 cm dari tablet dengan kecepatan putar *coating pan* 140 rpm

(Luis JS., et al,2019). Langkah terakhir, dilakukan pengeringan urea tablet selama 1 jam untuk memastikan pelarut habis menguap dan urea dikering dengan sempurna.

8. Tahap Analisa dan Karakterisasi

a. Pengukuran Persen Penyalutan

Penyalutan pada tablet urea berfungsi untuk menjaga kualitas tablet dari pengaruh kelembaban. Penyalutan tablet urea dengan selaput akan melindungi zat inti yang bersifat higroskopis sehingga diharapkan kualitas dan kadar zat inti urea akan stabil dalam jangka waktu yang lama (Yunarto., et al, 2017). Pada pengukuran persen penyalutan didapat hasil untuk formula tablet urea disalut dengan polimer polikaprolakton sesuai tabel 14.

Tabel 14. Data pengukuran persen penyalutan

No	Formula	Berat urea (gram)	Persen Penyalutan Teoritis (%)	Persen Penyalutan (%)	Efisiensi Penyalutan (%)
1	Formula 1	25	1,96	1,29	66,26
2	formula 2	25	3,84	2,59	67,44
3	Formula 3	25	5,60	3,91	69,88
4	Formula 4	25	7,40	5,31	71,82
5	Formula 5	25	9,09	7,04	77,44
6	Formula 6	25	10,71	8,37	78,16

Banyaknya massa dari polimer yang digunakan untuk membuat larutan penyalut akan mempengaruhi persen penyalutan yang didapat. Konsentrasi larutan penyalut sangat mempengaruhi pengoperasian mekanisme pembentukan film pada permukaan urea tablet, hal ini menyebabkan peningkatan pembentukan kiralinitas pada permukaan tablet urea. Semakin banyak massa polimer penyalut semakin tinggi persen penyalut sehingga tingkat kejenuhan selama proses pengeringan dapat mencapai maksimal (Muslim et al.,2015).

Untuk pengukuran persen penyalutan dari formula 1 sampai formula 6 mengalami peningkatan, karena semakin banyak penggunaan massa polimer penyalut yang digunakan maka semakin meningkat nilai persen penyalutan yang berkaitan dengan lapisan permukaan tablet urea. Selain itu, jumlah penyalut sangat berpengaruh terhadap pelepasan zat aktif dan jumlah zat aktif yang terkandung. Hal yang sangat tidak diinginkan pada proses pelapisan urea adalah terjadinya debu (*ductiness*), *dustiness* menyebabkan sejumlah material yang hilang selama proses pelapisan, penyimpanan maupun pada saat digunakan. Debu terjadi dikarenakan material pelapis tidak bisa berikatan kuat dengan permukaan urea. Semakin besar konsentrasi pelapis yang digunakan semakin banyak partikel pelapis. Terbentuknya debu disebabkan karena permukaan urea yang tidak kuat untuk mengikat partikel pelapis dengan sempurna. Seperti yang dijelaskan dalam penelitian sebelumnya dengan menggunakan pelapis *Phospogypsum*. Selain itu, debu juga dapat terbentuk karena pengoperasian alat yang kurang tepat. Terutama saat mengalirkan udara panas, semakin cepat panas yang diberikan maka akan mempercepat proses pengeringan, semakin cepat proses pengeringan maka menyebabkan ikatan penyalut permukaan urea dengan polimer penyalut akan berkurang (tidak terbentuk), sehingga pada akhirnya juga akan mengurangi efisiensi penyalutan (Vashishtha, 2010).

Dari hasil penelitian pada tabel 14 yang telah dilakukan, terlihat formula 6 memiliki persentase penyalutan yang lebih besar dibandingkan formula yang lainnya, hal ini dikarenakan banyaknya massa polimer yang digunakan. Untuk itu semakin banyak jumlah urea yang digunakan mempengaruhi banyak massa polimer yang digunakan dan semakin banyak pula polimer penyalut yang berikatan dengan permukaan tablet urea, disamping itu juga semakin banyak debu (*dustiness*) yang dihasilkan akibat proses pelapisan urea.

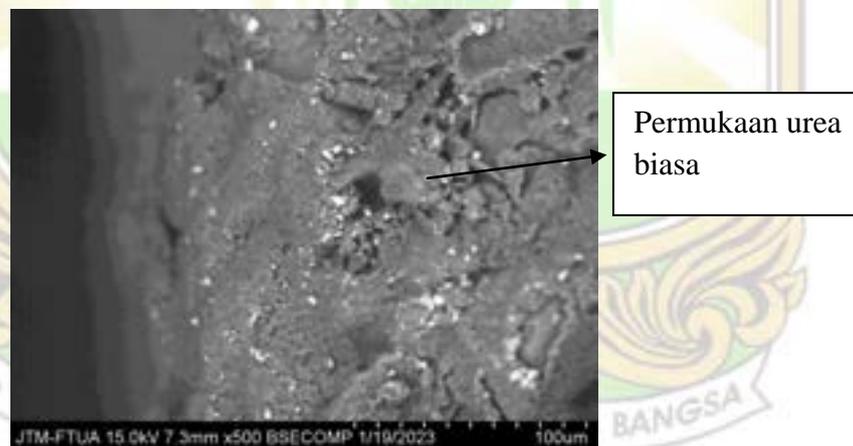
b. Karakterisasi Tablet Urea Lepas Lambat

1. Karakterisasi morfologi permukaan tablet dengan *scanning electron microscopy* (SEM)

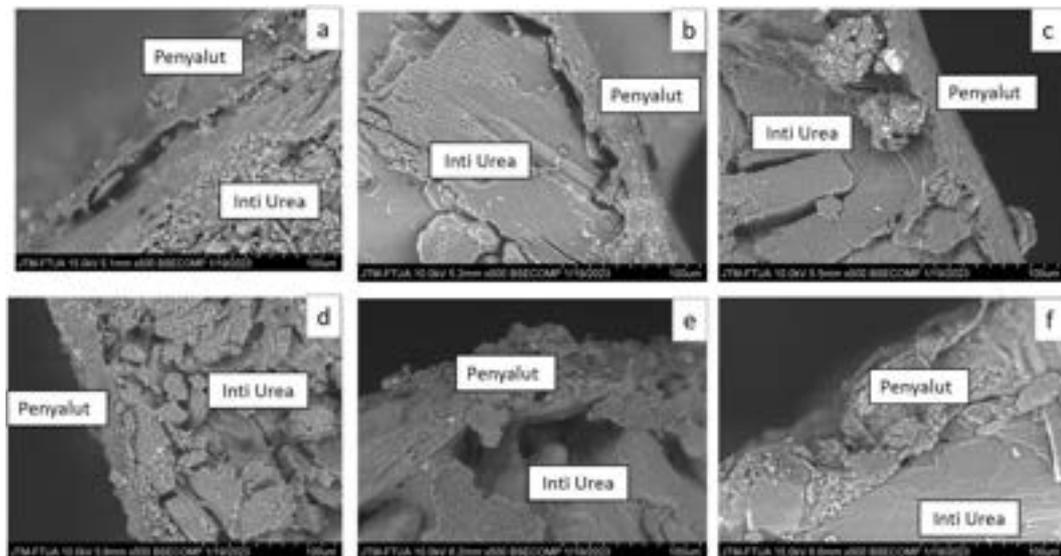
Tujuan analisa dengan menggunakan SEM adalah untuk mempelajari morfologi partikel yang terjadi baik pada urea tanpa pelapisan, urea terlapis

polikaprolakton. Lapisan luar urea maupun urea menggunakan pelapis diamati di bawah mikroskop optik dengan perbesaran 500x.

Dari hasil pemeriksaan morfologi menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) untuk tablet urea biasa dan tablet urea lepas lambat dengan penyalutan polikaprolakton pada urea tanpa salut, formula 1,2,3,4,5, dan 6 dengan perbesaran 500 kali, terlihat terbentuk lapisan permukaan penyalut yang menyatu dan seragam akan tetapi ada juga butiran partikel penyalut yang tidak menyatu akibat salut yang terlalu tipis. Penyalutan oleh polimer pada bagian luar berfungsi sebagai penghalang fisik untuk transfer massa sehingga dapat mengurangi tingkat difusi air ke dalam inti dan difusi nitrogen ke luar inti (Salman, 2015). Pada gambar 13. terlihat permukaan kulit penyalut yang halus, kompak, dan seragam. Namun, pada beberapa gambar morfologi permukaan granul terlihat kulit penyalut yang tipis dan butiran kecil seperti tidak menyatu mungkin ini disebabkan oleh efek pengeringan yang terlalu cepat sehingga ada bagian penyalut yang kurang merata dan halus. Penyebab lainnya adalah terlalu sedikit berat penyalut yang digunakan sehingga salut yang terbentuk terlalu tipis.



Gambar 15. Mikrograf SEM urea biasa (tanpa penyalut) dengan perbesaran 500 kali.



Gambar 16. Mikrograf SEM urea lepas lambat (a) formula 1 (0,5 gram), (b) formula 2 (1 gram), (c) formula 3 (1,5 gram), (d) formula 4 (2 gram), (e) formula 5 (2,5 gram) dan (f) formula 6 (3 gram) dengan perbesaran 500 kali.

Setelah melihat bentuk mikrograf dari SEM, ketebalan dari *film* penyalut yang dihasilkan dapat dihitung menggunakan software imagej versi 1.48v.

Tabel 15. Data Pengukuran Ketebalan Film Penyalut

No.	Formula	Ketebalan <i>film</i> penyalut(μm)
1	Formula 1	13,74
2	Formula 2	15,63
3	Formula 3	13,97
4	Formula 4	18,32
5	Formula 5	22,58
6	Formula 6	25,17

Urea lepas lambat dengan penyalut polikaprolakton diamati dengan penampang melintang sehingga dihitung ketebalan penyalutan pada formula 1, 2, 3, 4, 5 dan 6. Tebal penyalutan masing-masing formula secara berurutan yaitu 13,74, 15,63, 13,97, 18,32, 22,58 dan 25,17 μm . Hasil yang diperoleh dapat menjelaskan bahwa setiap urea yang disalut memiliki ketebalan penyalutan yang bervariasi setiap formula. Pada tabel 8 dapat dilihat bahwa formula 5 dan formula 6 memiliki penyalut yang lebih tebal dibandingkan formula yang lainnya, karena

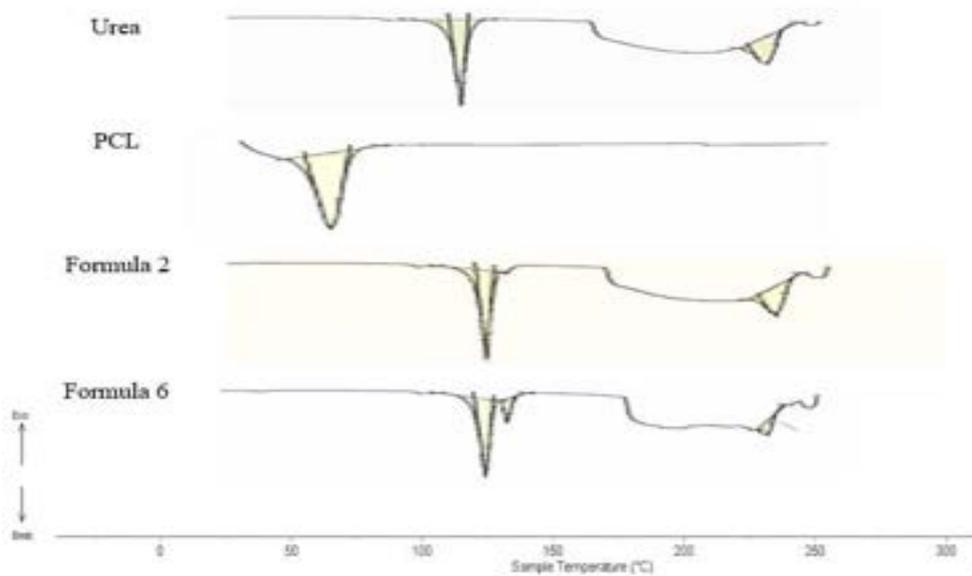
memiliki persentase penyalut yang lebih besar. Untuk pengujian SEM digunakan satu tablet urea saja sebagai acuan dari tiap formula.

2. Uji *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Analisis thermal digunakan untuk menentukan beberapa sifat penting dari kaca diantaranya untuk menentukan indikator stabilitas terhadap kristalisasi, menentukan kecenderungan pembentukan kaca dan energi aktivasi dalam proses kristalisasi pada kaca. Analisis thermal dapat dilakukan dengan menggunakan alat *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) atau *Differential Thermal Analyzer* (DTA). Prinsip kerjanya adalah mendeteksi perubahan panas yang meningkat selama transformasi eksotermik dan penyerapan panas selama transformasi endotermik (Rosmawati, 2008). Analisis DSC dilakukan pada temperatur 25°C sampai 200°C dengan laju pemanasan 10°C/menit (Peponi, L.,2018). Dari hasil pengamatan didapat titik lebur urea (136,141 °C) sedangkan diliteratur urea (132,7°C), polikaprolakton (64,057°C) sedangkan diliteratur titik lebur polikaprolakton (59,5°C), formula 2 (136,135°C) dan formula 6 (136,083°C). Berdasarkan termogram kedua formula tidak memperlihatkan titik lebur dari penyalut karena penyalut tidak melebur, dan tidak terjadi kristalisasi. Sehingga data yang diperoleh menunjukkan tidak adanya peleburan antara penyalut ke inti urea saat terjadi peningkatan suhu.

Tabel 6. Hasil termogram urea, polikaprolakton, formula 2 dan formula 6.

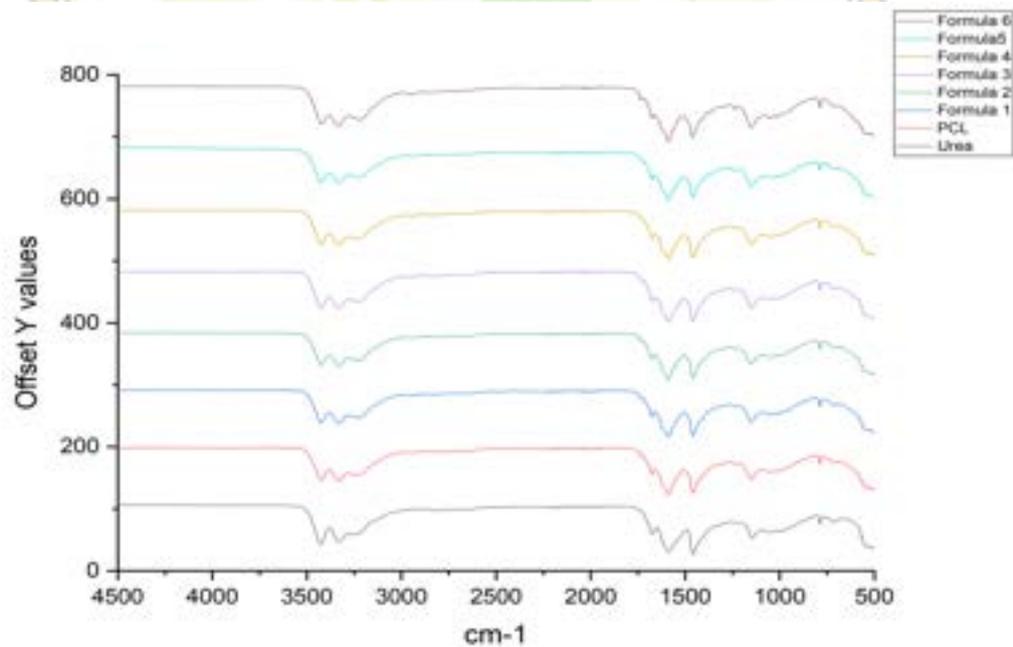
Sampel	Titik Lebur (°C)
Urea	136,141°C
Polikaprolakton	64,057°C
Formula 2	136,135°C
Formula 6	136,083°C



Gambar 17. Termogram (A) urea, (B) polikaprolakton, (C) formula 2 dan (D) formula 6.

3. Uji *fourier transform infrared spectroscopy* (FTIR)

Pengujian FTIR dari tablet urea yang disalut menggunakan polimer Polikaprolakton didapatkan hasil seperti gambar berikut ini



Gambar 18. Spektrum FTIR, overlay urea, polikaprolakton dan formula 1 sampai formula 6.

Tabel 17. Data hasil pembacaan spektrum FTIR (Kong, J., et al,2007)

Jenis Amida	Bilang Gelombang (cm ⁻¹)									Gugus Fungsi
	Urea	PCL	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Rentang Standar	
Amida A	3427,51	*	3425,58	3425,58	3423,65	3425,58	3425,58	3421,72	3500-3300	Peregangan N-H
Amida B	2900,64	2931,44	2945,30	2933,02	2956,87	2949,16	2941,44	2951,09	3100 -2800	Peregangan asimetris CH ₂
Amida I	1674,21	*	1672,28	1676,14	1674,21	1674,21	1674,21	1674,21	1690-1600	Peregangan C=O
Amida II	1456,26	1535,34	1456,26	1458,18	1462,04	1462,04	1462,04	1462,04	1560-1335	Peregangan C-N dan Pembekokan N-H
Amida III	1247,65	1292,31	1236,37	1236,37	1236,37	1236,37	1236,37	1236,37	1301-1229	Peregangan O-C-N
Amida IV	715,59	773,46	709,80	709,80	717,52	715,66	711,73	711,73	767-625	Peregangan O-C-N

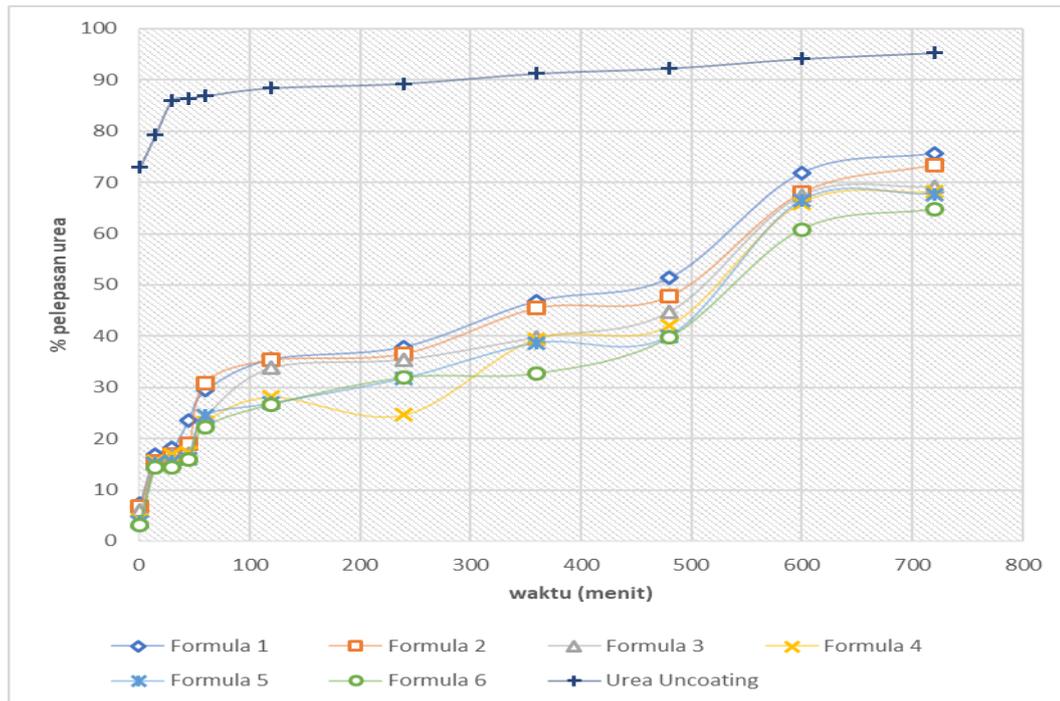
Seperti terlihat pada tabel 17, spektrum FTIR urea, polikaprolakton maupun formula tablet urea 1 sampai 6 memperlihatkan semua pita berada pada rentang standar terlihat pada amida A semua formula ataupun urea tanpa salut mempunyai gugus N-H yang terikat dengan ikatan hidrogen dalam rantai peptida. Amida I menunjukkan adanya gugus karbonil (O=C-H) yang berada disepanjang polipeptida dan merupakan ciri khas dari struktur protein. Pada amida II serapan daerah 1560-1335 cm⁻¹ menunjukkan dari pembekokan NH ditambah dengan peregangan CN protein. Amida III menunjukkan serapan pada urea, PCL dan formula 1-6 secara berturut-turut 1246,65, 1292,31, 1236,37 yang diberikan oleh gugus peregangan CN dan pembekokan NH. Amida IV menunjukkan adanya ikatan O-C-N pada urea, polikaprolakton maupun formula 1 sampai 6. Dengan peningkatan kapasitas urea lepas lambat dengan penyalut polikaprolakton tidak terbentuk gugus fungsi yang baru, dimana gugus fungsi yang terdapat pada setiap formula masih terdapat pada gugus fungsi urea dan polikaprolakton.

4. Uji Pelepasan Medium Air



Tabel 21. Data pelepasan urea media air

Formula	Rata-rata % pelepasan urea pada media air±SE											Rata-rata±SE
	Menit pertama	Menit 15	Menit 30	Menit 40	Menit 60	Menit 120	Menit 240	Menit 360	Menit 480	Menit 600	Menit 720	
Formula 1	7,31 ± 0,024	16,85 ± 0,024	18,14 ± 0,024	23,55 ± 0,024	29,40 ± 0,024	35,52 ± 0,024	37,95 ± 0,024	46,88 ± 0,024	51,35 ± 0,024	71,87 ± 0,024	75,69 ± 0,024	37,68 ± 0,007 ^f
Formula 2	6,79 ± 0,024	15,55 ± 0,024	16,85 ± 0,024	19,04 ± 0,024	30,89 ± 0,024	35,31 ± 0,024	36,55 ± 0,024	45,42 ± 0,024	47,69 ± 0,024	67,94 ± 0,024	73,44 ± 0,024	35,95 ± 0,007 ^a
Formula 3	5,91 ± 0,024	15,13 ± 0,024	16,67 ± 0,024	17,09 ± 0,024	24,17 ± 0,024	33,81 ± 0,024	35,44 ± 0,024	39,79 ± 0,024	44,73 ± 0,024	67,45 ± 0,024	69,21 ± 0,024	33,58 ± 0,007 ^d
Formula 4	4,03 ± 0,024	15,55 ± 0,024	16,80 ± 0,024	17,20 ± 0,024	23,22 ± 0,024	28,08 ± 0,024	24,62 ± 0,024	39,48 ± 0,024	41,73 ± 0,024	65,98 ± 0,024	68,17 ± 0,024	31,35 ± 0,007 ^b
Formula 5	3,66 ± 0,024	15,22 ± 0,024	15,62 ± 0,024	16,15 ± 0,024	24,48 ± 0,024	26,93 ± 0,024	31,82 ± 0,024	38,68 ± 0,024	39,99 ± 0,024	66,47 ± 0,024	67,71 ± 0,024	31,52 ± 0,007 ^c
Formula 6	3,20 ± 0,024	14,39 ± 0,024	14,34 ± 0,024	15,84 ± 0,024	22,28 ± 0,024	26,65 ± 0,024	31,91 ± 0,024	32,71 ± 0,024	39,69 ± 0,024	60,81 ± 0,024	64,78 ± 0,024	29,69 ± 0,007 ^a
Tablet Uncoating	72,88 ± 0,024	79,24 ± 0,024	85,91 ± 0,024	86,40 ± 0,024	86,8 ± 0,024	88,38 ± 0,024	89,24 ± 0,024	91,22 ± 0,024	92,23 ± 0,024	94,07 ± 0,024	95,21 ± 0,024	87,41 ± 0,007 ^d
Rata-rata±SE	14,82 ± 0,007 ^b	24,56 ± 0,007 ^f	26,33 ± 0,007 ⁱ	27,89 ± 0,007 ^a	34,46 ± 0,007 ⁱ	39,24 ± 0,007 ^m	41,07 ± 0,007 ⁿ	47,74 ± 0,007 ^a	51,06 ± 0,007 ^p	70,65 ± 0,007 ^a	73,45 ± 0,007 ^r	
Keterangan : [a-g] Data rata-rata dengan superscript berbeda pada kolom menunjukkan perbedaan yang nyata [h-r] Data rata-rata dengan superscript berbeda pada baris menunjukkan perbedaan yang nyata												



Gambar 19. Kurva pelepasan urea terhadap waktu pada media air

Hasil dari penelitian ini menunjukkan terdapat pengaruh pelepasan dengan formula yang disalut dengan polikaprolakton, dari menit pertama pengamatan dan interaksi antar keduanya yang bermakna ($p < 0,05$) terhadap persen pelepasan urea. Untuk pengaruh formula masing-masing formula saling berbeda secara nyata. Untuk rata-rata pelepasan paling tinggi ada pada formula pertama dengan angka $37,68 \pm 0,007$ sedangkan rata-rata pelepasan untuk formula yang paling rendah pada formula 6 dengan nilai $29,69 \pm 0,007$ sedangkan untuk pengamatan permenit rata-rata pelepasan semakin meningkat dengan lamanya waktu pengamatan dimana masing-masing hari pelepasannya saling berbeda nyata. Untuk formula 1 sampai formula 6 dan juga tablet tidak disalut mengalami peningkatan pelepasan seiring dengan lamanya waktu pengamatan.

Pada gambar 19 terlihat urea yang terlepas tanpa salut maupun dengan salut dimedium air suling . Pelepasan urea tanpa penyalut lebih cepat disebabkan karena urea bersifat sangat mudah larut dalam air (farmakope indonesia, 2020). Profil pelepasan urea tanpa salut memiliki kecepatan pecah lebih cepat dibandingkan dengan urea yang disalut baik dari formula 1,2,3,4,5, dan 6. Hal ini terlihat pada awal dimasukkan urea tablet tanpa salut kedalam air mulai terurai

sebanyak 70 % dan setelah 12 jam terlepas sebanyak 95 % sedangkan untuk urea tablet dengan salut pada 1 jam pertama lepas kurang dari 30 % hal ini dipengaruhi oleh tebalnya salut. Semakin tebal salut polikaprolakton maka semakin sulit tablet urea untuk lepas dan sebaliknya semakin tipis salut yang digunakan semakin mudah urea terlepas dari salutnya. Urea memiliki sifat mudah larut dan terurai menjadi NH_4^+ dan NH_3 apabila tercampur dengan air sedangkan urea dihidrolisis dengan cepat di dalam rumen hewan ruminansia (Lizarazo ,et al,2014).

Tabel 22. Data perhitungan nilai r dari beberapa kinetika pelepasan tablet urea disalut dengan polikaprolakton

Formula	Model Kinetika			
	r			
	Orde 0	Orde 1	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
Formula 1	0,9667	0,8639	0,9677	0,9438
Formula 2	0,9640	0,8612	0,9620	0,9423
Formula 3	0,9644	0,8601	0,9682	0,9438
Formula 4	0,9676	0,8182	0,9764	0,9156
Formula 5	0,9700	0,8238	0,9674	0,9153
Formula 6	0,9620	0,8017	0,9596	0,8983

Model kinetika pelepasan zat aktif ditentukan dengan melihat nilai koefisien regresi (r) yang diperoleh. Jika suatu pelepasan zat aktif mengikuti model kinetika orde nol berarti pelepasan zat aktif terjadi secara konstan dari awal sampai akhir. Pelepasan yang mengikuti model kinetika orde satu, mekanisme pelepasan terjadi secara difusi pada matriks berpori. Model kinetika pelepasan higuchi menggambarkan mekanisme pelepasan zat aktif dimana pelarut masuk ke dalam inti zat aktif, lalu melarutkan zat aktif dan setelah terjadi pelepasan dari zat aktif. Sedangkan untuk model kinetika pelepasan korsemyer-peppas menggambarkan pelepasan zat aktif yang kompleks, dimana terjadi berbagai mekanisme pelepasan pada teori ini. Biasanya teori ini digunakan untuk mengetahui mekanisme pelepasan zat aktif. Untuk formula 1,2,3,4,5, dan 6 yang paling mendekati adalah

model kinetika Higuchi dengan nilai koefisien regresi (r) berturut-turut adalah 0,9677, 0,9620, 0,9682, 0,9764, 0,9674, dan 0,9596. Hal ini dapat dilihat dilampiran

9. Evaluasi Tablet Salut secara *In situ*

Nitrogen lepas lambat merupakan suatu mekanisme pelepasan nitrogen secara berkala mengikuti pola sintesis protein mikroba rumen. Beberapa mekanisme yang dapat diterapkan untuk nitrogen lepas lambat yaitu

1. Pelapisan dengan membran semipermeabel yaitu pelapisan urea dengan suatu jenis membran polimerik yang memungkinkan molekul atau ion tertentu melewatinya dengan proses difusi oleh air akan menembus lapisan polimer menuju inti urea sehingga urea yang ada didalam akan melarut melewati pori dari lapisan polimer.
2. Peleburan nitrogen dalam suatu bahan pembawa (carrier) bertujuan untuk menghambat interaksi molekuler sehingga nitrogen tidak mudah lepas ke lingkungan, seperti zeolite yang diinkubasi dengan urea dapat dengan cepat menukar NH_4^+ yang terbentuk dari dekomposisi senyawa urea dan menahannya beberapa jam sampai dilepaskan kembali secara perlahan oleh Na^+ saliva yang memasuki rumen (Taylor et al. 2016).

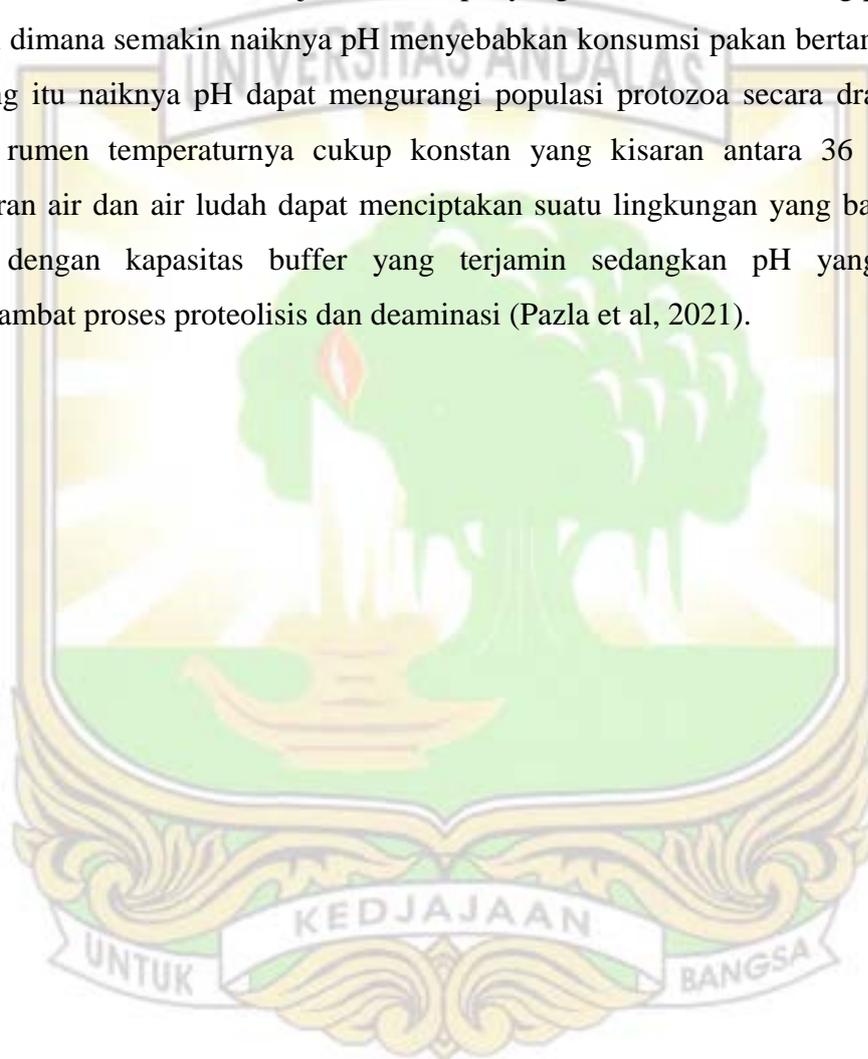
a. Pengukuran pH

Nilai pH adalah salah satu faktor yang mendukung keberhasilan dari proses fermentasi. Nilai pH normal yang dihasilkan oleh aktivitas cairan rumen berkisar 5,5-7,5, sedangkan untuk pH yang optimal bagi aktivitas pencernaan dalam rumen adalah 6,5 – 7. Nilai pH kisaran 6,5-7 mempertahankan proses fermentasi dalam rumen tetap berjalan (Indrayanto, 2013). Mikroba didalam rumen tidak akan berkerja dengan baik dalam melakukan proses pencernaan apabila tidak berada pada pH yang optimum untuk kelangsungan hidupnya.

Tabel 23. Pengukuran pH

	Urea tanpa disakut	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6
Rata-rata	7,37	7,35	7,33	7,32	7,32	7,30	7,29
SD	0,138	0,145	0,123	0,118	0,146	0,121	0,154

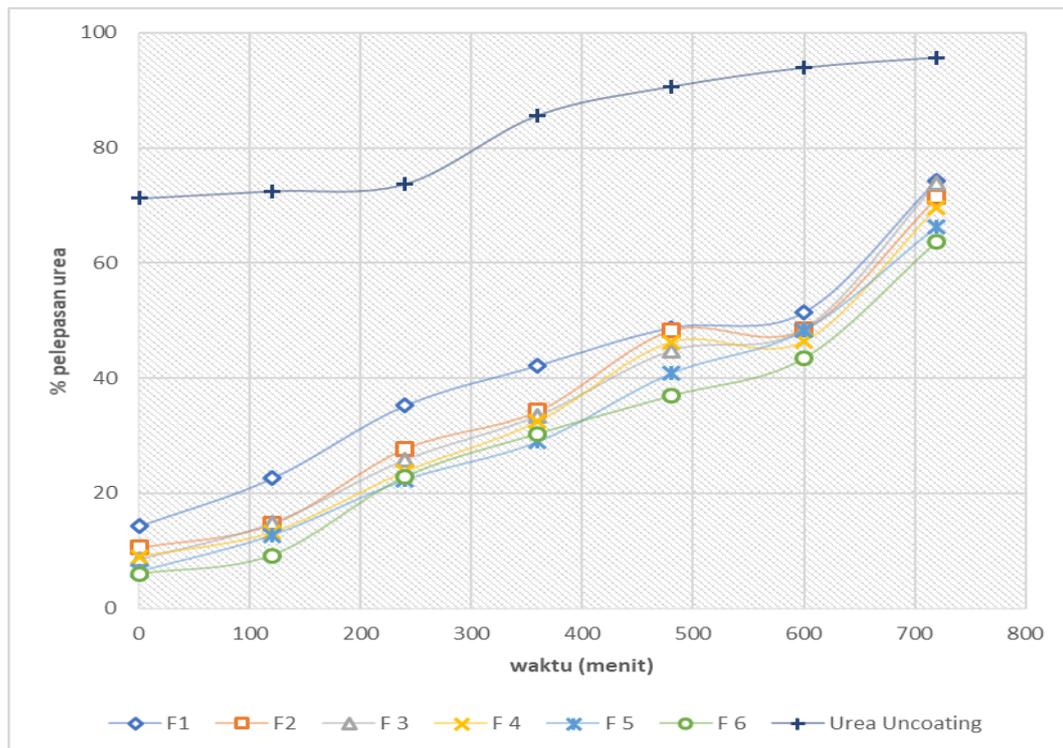
Tabel 23 diatas menunjukkan nilai pH yang masuk dalam rentang pH yang normal dimana semakin naiknya pH menyebabkan konsumsi pakan bertambah, di samping itu naiknya pH dapat mengurangi populasi protozoa secara drastis. Di dalam rumen temperaturnya cukup konstan yang kisaran antara 36 - 40°C, kehadiran air dan air ludah dapat menciptakan suatu lingkungan yang basah dan netral dengan kapasitas buffer yang terjamin sedangkan pH yang dapat menghambat proses proteolisis dan deaminasi (Pazla et al, 2021).



b. Pelepasan cairan rumen

Tabel 24. Data pelepasan pada medium cairan rumen

Formula	Rata-rata % pelepasan urea pada media cairan rumen ±SE							Rata-rata±SE
	Menit pertama	Menit 120	Menit 240	Menit 360	Menit 480	Menit 600	Menit 720	
Formula 1	14,27 ± 0,015	22,57 ± 0,015	35,21 ± 0,015	42,17 ± 0,015	48,74 ± 0,015	51,41 ± 0,015	74,31 ± 0,015	41,24 ± 0,006 ^f
Formula 2	10,51 ± 0,015	14,58 ± 0,015	27,69 ± 0,015	34,28 ± 0,015	48,28 ± 0,015	48,51 ± 0,015	71,46 ± 0,015	36,47 ± 0,006 ^e
Formula 3	8,48 ± 0,015	14,82 ± 0,015	25,78 ± 0,015	33,46 ± 0,015	44,76 ± 0,015	48,54 ± 0,015	73,94 ± 0,015	35,68 ± 0,006 ^d
Formula 4	8,93 ± 0,015	13,17 ± 0,015	23,70 ± 0,015	32,45 ± 0,015	46,21 ± 0,015	46,38 ± 0,015	69,69 ± 0,015	34,36 ± 0,006 ^c
Formula 5	6,42 ± 0,015	12,71 ± 0,015	22,29 ± 0,015	28,91 ± 0,015	40,77 ± 0,015	48,23 ± 0,015	66,30 ± 0,015	32,23 ± 0,006 ^b
Formula 6	5,97 ± 0,015	9,19 ± 0,015	22,81 ± 0,015	30,33 ± 0,015	36,89 ± 0,015	43,45 ± 0,015	63,77 ± 0,015	30,34 ± 0,006 ^a
Tablet Uncoating	71,22 ± 0,015	72,46 ± 0,015	73,70 ± 0,015	85,64 ± 0,015	90,60 ± 0,015	93,90 ± 0,015	95,66 ± 0,015	83,31 ± 0,006 ^g
Rata-rata±SE	17,97 ± 0,006 ^h	22,78 ± 0,006 ⁱ	33,02 ± 0,006 ^j	41,03 ± 0,006 ^k	50,89 ± 0,006 ^l	54,34 ± 0,006 ^m	73,59 ± 0,006 ⁿ	
Keterangan : Keterangan : (a-g) Data rata-rata dengan superscript berbeda pada kolom menunjukkan perbedaan yang nyata (h-n) Data rata-rata dengan superscript berbeda pada baris menunjukkan perbedaan yang nyata								



Gambar 20. Kurva pelepasan tablet urea terhadap waktu dalam media cairan rumen

Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat pengaruh waktu pengamatan, formula dan interaksi antar keduanya terhadap pelepasan urea tablet yang disalut dan tablet urea yang tidak disalut pada media cairan rumen. Rata-rata sisa pelepasan yang paling rendah ada pada formula 6 sedangkan untuk rata-rata sisa pelepasan yang paling tinggi ada pada tablet urea tidak disalut. Untuk setiap formula memiliki rata-rata yang berbeda nyata satu sama lain. Sementara itu berdasarkan waktu pengamatan pelepasan tablet urea yang disalut dan tablet urea yang tidak disalut dengan media cairan rumen semakin meningkat dengan bertambahnya waktu pelepasan dimana antar menit memiliki perbedaan nyata. Untuk masing-masing formula 1 sampai 6 dan tablet urea yang tidak disalut mengalami penurunan sisa setiap hari pengamatan seperti yang terlihat pada gambar.

Pada Gambar 20 menunjukkan profil pelepasan urea disalut dengan polikaprolakton dalam media cairan rumen. Medium cairan rumen berisi campuran cairan rumen dengan Mc Doughall (1:4). Pelepasan tablet urea tanpa

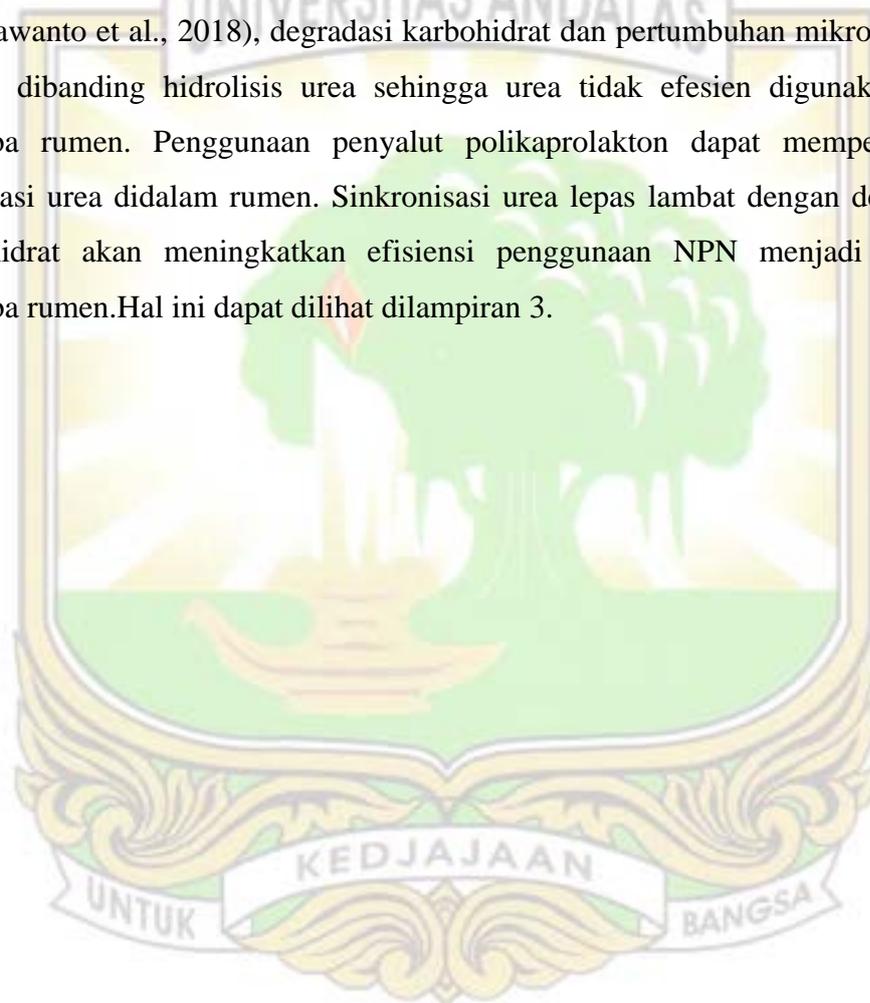
disalut lebih cepat dibandingkan dengan urea yang disalut yang akan berdampak ke populasi mikroba rumen. Pelepasan tablet urea tanpa disalut lebih cepat dibanding dengan urea yang disalut pada formula 1 sampai 6 terlihat pada urea yang disalut pada waktu 10 jam baru urea terlepas sebanyak 50 % sedangkan urea biasa telah lepas dijam pertama. Setelah 12 jam urea pada formula 1,2,3,4,5 dan 6 secara berurutan lepas sebanyak 73,821 %, 71,091 %, 73,085 %, 69,292 %, 65,847 % dan 63,638 %. Data profil pelepasan pada Cairan rumen dapat dilihat pada lampiran 3. Dengan urea yang dilapisi membran seperti polimer polikaprolakton pemanfaatan nitrogennya dilepaskan amonia yang lambat dan efisiensi sintetik mikroba menjadi lebih tinggi dalam rumen. Adanya pelepasan urea yang diperlambat menyebabkan amonia yang diproduksi di dalam rumen menjadi banyak untuk digunakan dalam pertumbuhan mikroba, hal ini bergantung juga pada ketersediaan energi, maka laju produksi amonia dalam rumen harus dikoordinasikan dengan laju pencernaan karbohidrat sehingga menghasilkan konsentrasi VFA rumen yang lebih besar (terutama asam propionat) (Xin.,et al,2010).

Tabel 25. Data perhitungan nilai r dari beberapa kinetika pelepasan urea dengan penyalut campur polikaprolakton dalam media cairan rumen

Formula	Model Kinetika			
	r			
	Orde 0	Orde 1	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
Formula 1	0,9664	0,9619	0,9162	0,9819
Formula 2	0,9788	0,9744	0,9098	0,9725
Formula 3	0,9774	0,9761	0,9052	0,9874
Formula 4	0,9780	0,9783	0,9039	0,9755
Formula 5	0,9887	0,9758	0,9153	0,9933
Formula 6	0,9807	0,9628	0,9102	0,9751

Profil kinetika pelepasan pada media cairan rumen untuk semua formula mengikuti model kinetika pelepasan Korsmeyer-Peppas. Pelepasan urea model kinetika pelepasan korsemeyer-peppas menggambarkan pelepasan zat aktif yang

kompleks, dikembangkan untuk menggambarkan kinetika pelepasan obat dari matriks polimer. Biasanya teori ini digunakan untuk mengetahui mekanisme pelepasan zat aktif. Untuk formula 1,2,3,4,5, dan 6 yang paling mendekati adalah model kinetika korsemeyer-peppas dengan nilai koefisien regresi (r) berturut-turut adalah 0,9819, 0,9725, 0,9874, 0,9755, 0,9933, dan 0,9751. Pemberian non protein nitrogen (NPN) sebagai sumber RDP terutama urea dapat menyediakan amonia, namun urea cepat terhidrolisis oleh urease yang diproduksi mikroba rumen menjadi amonia. Kecepatan hidrolisis urea antara 30 – 120 menit (Rimbawanto et al., 2018), degradasi karbohidrat dan pertumbuhan mikroba lebih lambat dibanding hidrolisis urea sehingga urea tidak efisien digunakan oleh mikroba rumen. Penggunaan penyalut polikaprolakton dapat memperlambat degradasi urea didalam rumen. Sinkronisasi urea lepas lambat dengan degradasi karbohidrat akan meningkatkan efisiensi penggunaan NPN menjadi protein mikroba rumen. Hal ini dapat dilihat dilampiran 3.



BAB V.

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Penggunaan penyalut polikaprolakton sebagai penyalut tablet urea memiliki kesesuaian untuk produksi tablet urea lepas lambat sebagai supplement ruminansia, dimana formula tablet terbaik yang memiliki pelepasan yang lama setelah 12 jam adalah formula 6 baik dalam medium air sebanyak 64,62 % dan cairan rumen sebanyak 63,63 %.
2. Peningkatan jumlah salut urea lepas lambat dengan penyalut polikaprolakton tidak mempengaruhi karakteristik urea lepas lambat secara signifikan seperti efisiensi penyalutan, morfologi permukaan granul, kompatibilitas dan pelepasan urea secara signifikan. Profil pelepasan tablet urea disalut dengan polikaprolakton pada medium air mengikuti pelepasan model kinetika higuchi dan medium cairan rumen mengikuti model kinetika korsmeyer-peppas.

5.2 Saran

Disarankan pada penelitian selanjutnya perlu dilakukan evaluasi bahan baku polikaprolakton, dan peningkatan kapasitas produksi urea lepas lambat penyalut polikaprolakton dengan skala yang lebih besar.

DAFTAR PUSTAKA

- Alfarisa IS, Purnamaningsih, dan Rahardjo SY. 2017. Urea: Manfaat pada ruminansia. *Jurnal Ilmu-Ilmu Peternakan* 28 (1): 10 – 34 ISSN : 0852-3681
- Ansel HC. 2005. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, diterjemahkan oleh Ibrahim Edisi IV, 605-619. Jakarta: UI Press.
- AOAC. 2005. Urea in animal feed. Colorimetric method. Association of Official Analytical Chemists. Maryland.
- Ashter SA. 2016. Introduction to Bioplastics Engineering, Introduction to Bioplastics Engineering. doi: 10.1016/B978-0-323-39396-6.00005-1.
- Aris ER., Bambang H. 2021. Degradasi protein ransum basal yang disuplementasi undegraded dietary protein dan rumen degradable protein secara invitro. Prosiding Seminar Teknologi dan Agribisnis Peternakan VIII–Webinar: “Peluang dan Tantangan Pengembangan Peternakan Terkini untuk Mewujudkan Kedaulatan Pangan” Fakultas Peternakan Universitas Jenderal Soedirman, 24-25 Mei 2021, ISBN: 978-602-52203-3-3.
- Altuna E., Ahmad J., Onur MA., Harker A., Edirisinghe M. 2022. Pengaruh pelarut dan tekanan pada larutan polikaprolakton untuk pembentukan partikel dan serat. *Jurnal Polimer Eropa* Jilid173. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2022111300>
- Awwalul SA., Muadifah A., Diyan R. 2021. Validasi Metode Penetapan Kadar Pengawet Natrium Benzoat pada Sari Kedelai di Beberapa Kecamatan di Kabupaten Tulungagung Menggunakan Spektrofotometer Uv-Vis. *J. Sains Kes.* Vol 3. No 2. p-ISSN: 2303-0267, e-ISSN: 2407-6082
- Balan AS., Dhaulaniya R., Jamwal et al.. Application of attenuated total reflectance-fourier transform infrared (ATRFTIR) spectroscopy coupled with chemometrics for detection and quantification of formalin in cow milk,” *Vibrational Spectroscopy*, vol. 107, article 103033, 2020.
- Bagus, Ida GP. 2013. *Nutrisi dan Pakan Ternak Ruminansia*. Udayana university press: Bali
- Behnam, S., Karimi, K., Zamani, A., Mehrabani Zeinabad, A. 2015. A Study on Biosorption of Copper Ions by Fungal Chitosan: An Alternative to Shrimp Chitosan, *Biological Journal of Microorganism*, 3rd Year, Vol. 3, No. 12
- Bhowmik, D., Gopinath, H., Kumar, B. P., Duraivel, S. and Kumar, K. P. S. 2012. ‘Controlled Release Drug Delivery Systems’, the *Pharma Innovation*, 1(10), pp. 24–32.
- Bourg, B. M., Tedeschi, L.O., Wickersham, T.A. and Tricarico, J.M. 2015. Effects of a slow-release urea product on performance, carcass characteristics, and nitrogen balance of steers

- [BSN] Badan Standardisasi Nasional. 2013. Kitosan – Syarat Mutu dan Pengolahan. SNI No. 7949 . 2013. Dewan Standardisasi Nasional. Jakarta.
- Cazes J. 2005. Analytical Instrumentation Handbook. third edit. USA: Marcel Dekker; 127-139 p
- Cherdthong A, Wanapat M. Development of urea products as rumen slow-release feed for ruminant production: a review. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*. 2010; 4(8):2232–41.
- Casas RL., Efren JRB., Hilda AZM., Claudia HM., Rosy GCM., Maria MCG., Miguel AMR dan Ignacio ADV. 2019. Designing and evaluation of urea microcapsules in vitro to improve nitrogen slow release availability in rumen. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. doi:10.1002/jsfa.9464.
- Chairunnisa dan Gozali, D. 2018. Pengaruh Ekspien Penyalut Terhadap Stabilitas Obat. *Jurnal Farmaka : Suplemen Volume 16 Nomor 1*.
- Casas RL., Efren JRB., Hilda AZM., Claudia HM., Rosy GCM., Maria MCG., Miguel AMR dan Ignacio ADV. 2019. Designing and evaluation of urea microcapsules in vitro to improve nitrogen slow release availability in rumen. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. doi:10.1002/jsfa.9464.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. Farmakope Indonesia. Edisi III. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Indonesia. Edisi VI. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan;2020. p. 1756.
- Delfino GC., Rodrigo G , Beatriz C V , José EDF, Júnior , Thiago HAV , Caio ST , Heraldo NDS , Francisco PR. 2015. Effects of polymer-coated slow-release urea on performance, ruminal fermentation, and blood metabolites in dairy cows. *R. Bras. Zootec.*, 44(9):327-334.
- Darandale, A.S., Ghule P.J., Aher, A.A., Narwate B.M. 2017. Sustained Release Dosage Form: A Concise Review, *International Journal of Pharmaceutics and Drug Analysis*, 153: 153-160
- Djamaan A, Suardi M, Yahdian Rasyadi. Pupuk Lepas Lambat NPK dengan Penyalut Bioblend Polistiren. 2018. Yogyakarta : Gre Publishing.
- EFSA, 2012. Scientific Opinion on the safety and efficacy of Urea for ruminants EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). *EFSA Journal* 10(3): 1-12. doi:10.2903/j.efsa.2012.2624.
- Federle, T. W., Barlaz, M. A., Pettigrew, C. A., Kerr, K. M., Kemper, J. J., Nuck, B. A. and Schechtman, L. A. 2002. ‘Anaerobic Biodegradation of Aliphatic Polyesters : Poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyoctanoate) and Poly (E-caprolactone)’, pp. 813–822.
- Ganguly D, Soumyadip G, Pubali C , Sumit M , Shounak C , Sarmistha P , Ananta. 2022. A Brief Review On Recent Advancement Of Tablet Coating Technology. *Journal of Applied Pharmaceutical Research Volume 10*,

Issue 1, Year of Publication 2022, Page 07 – 14 DOI: 10.18231/J.JOAPR.2022.7.14

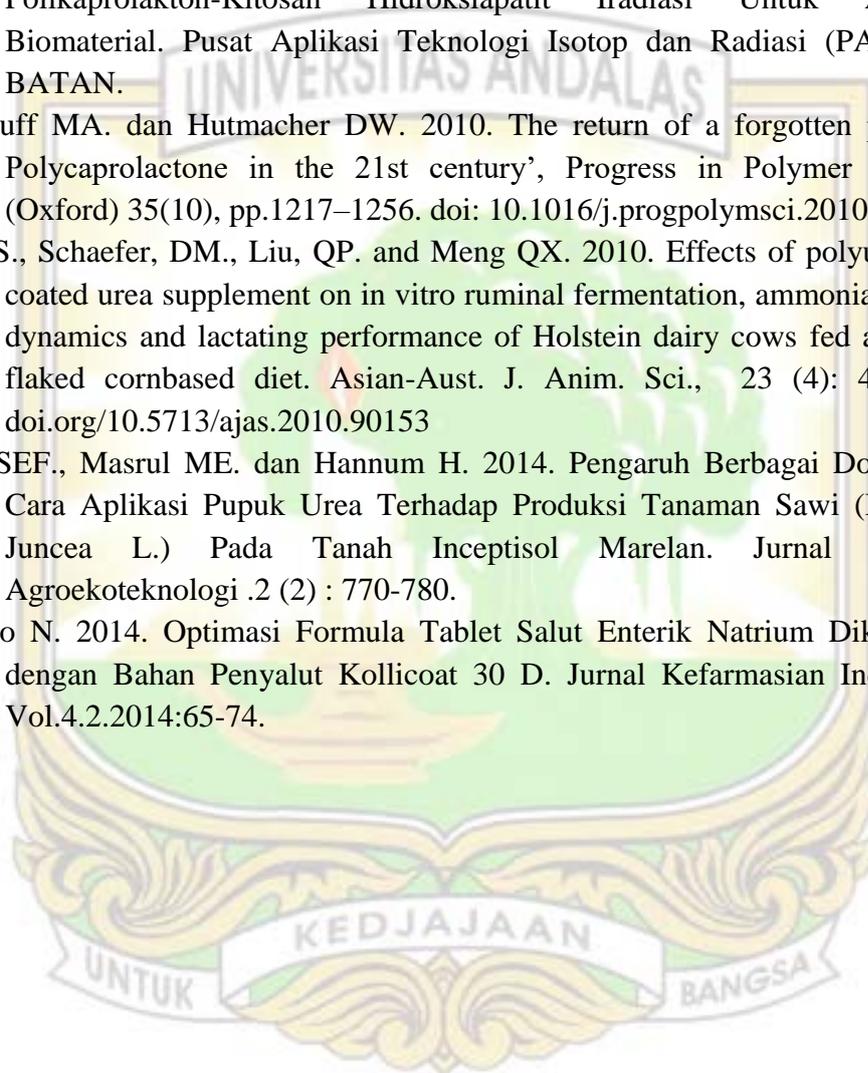
- Gonçalves AP., Moysés N, Ferreira FA., Rodrigo G., Marcelo de Queiroz, M., Marino CT., Abreu D. 2015. Slow-release Urea in Supplement Fed to Beef Steers. *Braz. Arch. Biol. Technol.* 58 (1): 22-30. doi.org/10.1590/S1516-8913201502162.
- Gyliene O, Razmute I, Tarozaitė R dan Nivinskiene O. 2003. Chemical Composition and Sorption Properties of chitosan Produced from Fly larva Shells. *Chemija (Vilnius)*, T.14 Nr.3: 121-127.
- Hopson, M..2017. Urea poisoning SA Mohair Growers Association. <https://www.angoras.co.za/article/urea-poisoning>
- Hadisoewignyo L. dan Fudholi A. 2013. *Sediaan Solida*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta.
- Kakar S., Singh R., dan Semwal A. Drug release characteristic of dosage forms : a review. *Journal of Coastal Life Medicine*, 2014, Vol: 2(4). p: 332– 336.
- Hillery AM., Lloyd AW., Swarbrick J. 2005. *Drug Delivery and Targeting for Pharmacists and Pharmaceutical Scientists*. Taylor & Francis Inc. New York
- Kong J., dan Shaoning, Y. 2007. Fourier Transform Infrared Spectroscopic Analysis of Protein Secondary Structures. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*,. 39(8), 549–559
- Kasyap S. 2016. Study of structure, thermodynamics and phase transformation in Zr-Based amorphous alloys. Maharaja Sayajirao University of Baroda
- Kaur, G.; Grewal, J.; Jyoti, K.; Jain, U.K.; Chandra, R.; Madan, J. Chapter 15: Oral controlled and sustained drug delivery systems: Concepts, advances, preclinical, and clinical status, in *Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems*; Grumezescu, A.M., Ed.; William Andrew Publishing: Norwich, UK, 2018; pp. 567–626
- Kaushik, Dinesh. Solid Dosage Form: Tablet/ Granulation Method/ Different Types of Tablet Defect. *International Journal of Latest Trends in Engineering and Technology*; 2016, 8 (2): pp.427-432.
- Kristiyani E., Harjanti DW. dan Santoso AB. 2014. Pengaruh Berbagai Kandungan Urea Dalam Pakan Terhadap Fungsi Hati Kambing Peranakan Etawa Laktasi . *Animal Agriculture Journal* 3(1): 95-105
- Kulyadi GP., Divya D., Vamshi KT. A review on Manufacturing of Tablets by Using Various Granulation Techniques. *Journal of Global Pharma Technology*; 2017, 10(9): pp. 05-10.
- Lachman L., Lieberman, HA., and Kanig JL. 1986. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 2nd ed., Lea and Febiger, Philadelphia. 648 – 659
- Lokhandwala H., Deshpande A., and Deshpande S. 2013. Kinetic Modeling and Dissolution Profil Comparison: An Overview. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* 4(1): 728 – 737.

- Lizarazo AC., Mendoza GD., Melgoza LM., Crosby M., 2014. Effects of slow-release urea and molasses on ruminal metabolism of lambs fed with low-quality tropical forage. *Small Ruminant Research* 116 (2014) 28–3.
- Lucida, H. 2015. *Buku Ajar Farmasi Fisika Ionisasi Asam-Basa & Stabilitas Obat*. Padang: CV. Aduil.
- Melo M, André DS , Edson SF , Ronaldo O , Jarbas SJ , Juliana PO , Antônio V , José M , José PF dan Leilson B. Polymeric Microparticles of Calcium Pectinate Containing Urea for Slow Release in Ruminant Diet. *Polymers* 2021, 13, 3776. <https://doi.org/10.3390/polym13213776>.
- Moghibi, Humid Reza. 2009. *Veterinary Pharmacy, a Dismissed Necessity*. Iran: Shaheed Behesti University of Medical Science and Health Services
- Mohammed A , Abdullah A. 2019. Scanning Electron Microscopy (SEM): A Review. *Proceedings of 2018 International Conference on Hydraulics and Pneumatics - HERVEX November 7-9, Băile Govora, Romania*
- Muslim S., Salman, Fitriani L., Netty Suharti1, Erizal Z., Febriyenti, Aldi Y. Akmal D . 2015. Use of bioblend polystyrene/starch for coating urea granules as slow release fertilizer. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2015, 7(11):478-484.
- Nair NR., Sekhar VC., Nampoothiri MK., Pandey A. 2017. Biodegradation polymers: Current Developments in Biotechnology and Bioengineering Production, Isolation and Purification of Industrial Products, Pages 739-755. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63662-1.00032-4>
- Nikolic G. 2011. Fourier Transforms – New Analytical Approaches and FTIR strategies. Rijeka : In Tech Europe, pp 1-520
- Orthmer, Kirk. 1961. *Encyclopedia of Chemical Technology*. 3th edition. Volume 5 dan 19. John Wiley & Son, Inc. New York
- Patnaik, N.A., Nagarjuna1, T and Thulasiramaraju, T.V. 2013. Sustained Release Drug Delivery System: A Modern Formulation Approach. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*. 2(5): 586- 601.
- Taylor MA, Coop RL, Wall RL. 2016 *Veterinary parasitology*. 4th ed. West Sussex. John Wiley and Sons. Hlm. 352-435.
- Pazla, R., Jamarun, N., Zain, M., Yanti, G., and Chandra, R.H. 2021. Quality Evaluation of Tithonia (*Tithonia diversifolia*) with Fermentation Using *Lactobacillus Plantarum* And *Aspergillus Ficum* At Different Incubation Times. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 22(9).
- Rodríguez JM, González-Muñoz SS, Bárcena R, Salem A. Effects of a slow-release coated urea product on growth performance and ruminal fermentation in beef steers. *Ital. J Anim Sci*. 2010; 9:16-19.
- Powell JM. Feed and manure use in low-N-input and high-N-input dairy cattle production systems. *Environmental Research Letters*. 2014; 9(11):115004.

- R. Wu., J. Chen., L. Zhang and X. Ren.2021. “LC/ MS-based metabolomics to evaluate the milk composition of human, horse, goat, and cow from China,” *European Food Research and Technology*, vol. 247, no. 3, pp. 663–675.
- Rahayu S, Anisah N. Pengaruh Variasi Konsentrasi Amprotab Sebagai Desintegrant Terhadap Sifat Fisik Tablet Ekstrak Buah Pare (*Momordica Charantia L.*). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 6(1), Maret 2021, 39-48 p-ISSN: 2502-647X; e-ISSN: 2503-1902
- Rahmad F, Febri S. 2018. Pra Rancangan Pabrik Chloroform Dari Aceton Dan Sodium Hypochlorite Kapasitas Produksi 10.000 Ton/Tahun. Universitas Islam Indonesia Yogyakarta.
- Ramteke K.H., Dighe P.A., Kharat A. R and Patil, S.V. (2014). *Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review*. *Sch. Acad. J. Pharm.*, 3(5): 388-396.
- Rodriguez VG., Melgoza LM., Plata. F, Buendia G. dan Mendoza GD. 2008. In vitro Evaluation of Three Sources of non Protein Nitrogen for Prolonged Release in the Rumen. *Journal of Animal and Veterinary Advances* 7(4).
- Rimbawanto, EA., Suhermiyati S. dan Hartoyo B. 2017. Effects of Slow Release Urea Supplementation of Sheep Protein Source Feed Protected with Condensed Tannin from *Leucaena* on Protein Degradation in Rumen and Post-rumen In Vitro. *Animal Production*. 19 (2): 11-126.
- Salami SA., Moran CA., Warren HE. Meta-analysis and sustainability of feeding slow-release urea in dairy production. *PLoS ONE* 2021, 16, e0246922.
- Sarasam A, Krisnashwamy et al. 2006., Blending Chitosan with Polycaprolactone: Effects on physicochemical and antibacterial properties”. *Biomacromolecules* 7.:1131-1138
- Sarasam A, Sudararajan. 2005., Characterization of chitosan polycaprolactone blends for tissue engineering applications”. *Biomaterials* 26.:5500-5508
- Shaikat AH., Hassan MM., Khan SA., Hoque A., Islam N and Hossain MB. 2012. Non-protein nitrogen compound poisoning in cattle. *Univ. j. zool*.
- Shaikh HK., Kshirsagar RV. dan Patil SG. 2015. Mathematical Model for Drug Release Characterization: A Review. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 4(4): 324-338.
- Sharma SK., Joshi M., Kumar K. dan Parmjeet. 2017. Acute Urea Poisoning in Buffaloes: Case Study. *Research & Reviews: Journal of Veterinary Sciences*. 3 (1): 1-5.
- Singadi R , Gharge S , Pote S , Shailendra S. Suryawanshi , Meenaxi M, Koli R. 2022. Application of differential scanning calorimetry to study the interpretation on herbal medicinal drugs: a review. *TMR Pharmacology Research* 2022;2(2):6. <https://doi.org/10.53388/PR202202006>
- Siregar CJP., dan Wikarsa S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. 54 – 55, 98 – 115.

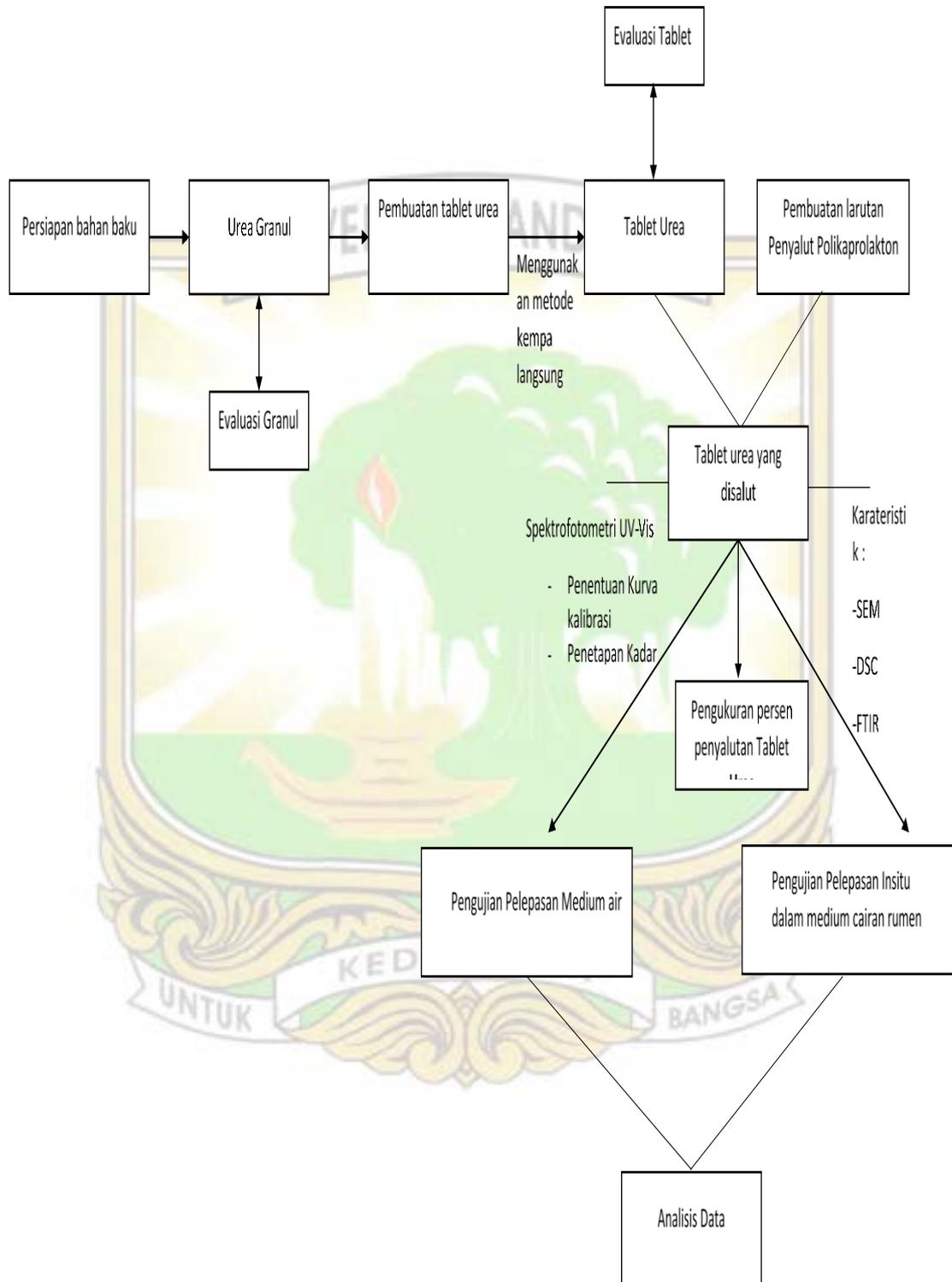
- Sari, NF. 2017. Mengenal Keragaman Mikroba Rumen pada Perut Sapi Secara Molekuler. *Bio Trends*. 8(1): 5-9.
- Siregar BS. 2008. *Penggemukan Sapi*. Edisi Revisi. Jakarta: Penerbit swadya. Pp: 1-29.
- Skoog DA, James FH SR. 2007. *Principles of instrumental analysis*. sixth edit. USA: Thomson higher edition.
- Sry A, I MS, dan Nyoman S. 2015. Isolasi Kitin, Karakteristik, dan sintesis Kitosan dari Kulit Udang. Program Magister Kimia Terapan, Universitas Udayana, Bali. Diakses tanggal 22 Mei 2020.
- Subramani M., Vekatahwaramurthy N., Sambathkumar R. 2021. A Novel Approach on Role of Polymers Used In Sustained Release Drug Delivery System- A Review. *Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences* Abbreviated Saudi ISSN 2413-4929
- Suharti N, Sulaiman S, Febrienti, Zaini E, Suardi M, Ben ES, et al. Effect of Bioblend Polystyrene/Polycaprolactone and Polystyrene/Starch Utilization toward Coating Thickness and Release of Active Substance from Urea Granule. *Der Pharma Chemica*. 2016;8(11): 83–87.
- Suhery, Wira N., Armon F., Buddy G. Perbandingan Metode Granulasi Basah dan Kempa Langsung Terhadap Sifat Fisik dan Waktu Hancur Orally Disintegrating Tablets (ODTs) Piroksikam. *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*; 2016, 2 (2) : pp. 138-144.
- Taylor ECC., Hibbard, G., Kitts SE., McLeod KR., Van-zant ES. 2009. Effects of slow-release urea on ruminal Digesta characteristics and growth performance in beef steers. *J. Anim. Sci.* 87, 200–208.
- Urea poisoning in cattle. Department of Industry, Tourism and Trade , 26 November 2021
- Yang YC, Zhang M, Li Y, Fan X, Geng Y. 2012. Improving the Quality of Polymer-Coated Urea with Recycled Plastic, Proper Additives, and Large Tablets. *J Agric Food Chem* 2012; 60: 11229-37.
- Thompson LJ. 2014. Overview of nonprotein nitrogen poisoning. *The Mercks Veterinary Manual*. Merck & Co., Inc. White house station, N.J., U.S.A.
- Ulery BD., Nair LS dan Laurencin CT. 2011. Biomedical applications of biodegradable polymers', *Journal of Polymer Science*, 49(12), pp. 832–864. doi: 10.1002/polb.22259.
- USP-NF. 2018. *The United States Pharmacopeia and the National Formulary*, USP 41–NF 36, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, USA p.7011
- Van DSL., De Schoenmaker B., Kalaoglu ÖI. and De Clerck. 2011..An alternative solvent system for the steady state electrospinning of polycaprolactone, *European Polym J*. Elsevier Ltd, 47(6), pp. 1256–1263. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2011.02.025.
- Vashishtha M., Dongara P., D. Singh. 2010. Improvement in properties of urea

- by phosphogypsum coating, *Int. J. of ChemTech Research*, Vol.2, No.1, pp 36-44.
- Vroman I. and Tighzert L. 2009. Biodegradable polymers; *Materials*, 2(2), pp.307–344. doi: 10.3390/ma2020307.
- Wahyono T. 2015. Evaluasi fermentabilitas ransum kerbau yang mengandung sorgum dengan pendekatan in sacco, in vitro dan rusitec. [Tesis]. Program Pasca Sarjana. Institut Pertanian Bogor. Bogor.
- Warastuti Y., Abbas, B dan Suryani, N. 2013. Pembuatan Komposit Polikaprolakton-Kitosan Hidroksiapatit Iradiasi Untuk Aplikasi Biomaterial. Pusat Aplikasi Teknologi Isotop dan Radiasi (PATIR) – BATAN.
- Woodruff MA. dan Hutmacher DW. 2010. The return of a forgotten polymer Polycaprolactone in the 21st century', *Progress in Polymer Science (Oxford)* 35(10), pp.1217–1256. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2010.04.002.
- Xin HS., Schaefer, DM., Liu, QP. and Meng QX. 2010. Effects of polyurethane coated urea supplement on in vitro ruminal fermentation, ammonia release dynamics and lactating performance of Holstein dairy cows fed a steam-flaked cornbased diet. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.*, 23 (4): 491-500. doi.org/10.5713/ajas.2010.90153
- Yanti SEF., Masrul ME. dan Hannum H. 2014. Pengaruh Berbagai Dosis Dan Cara Aplikasi Pupuk Urea Terhadap Produksi Tanaman Sawi (*Brassica Juncea L.*) Pada Tanah Inceptisol Marelán. *Jurnal Online Agroekoteknologi* .2 (2) : 770-780.
- Yunarto N. 2014. Optimasi Formula Tablet Salut Enterik Natrium Diklofenak dengan Bahan Penyalut Kollicoat 30 D. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. Vol.4.2.2014:65-74.



LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema kerja



Lampiran 2. Gambar alat *coating pan* skala laboratorium dan hasil tablet urea



Gambar 21. Coating pan kecil untuk urea 25 gr



Gambar 22. Hasil tablet urea tanpa disalut dan urea disalut dari formula 1,2,3,4,5, dan 6



Lampiran 3. Data perhitungan hasil evaluasi, pengukuran persen penyalutan, penetapan kadar dan pelepasan tablet urea

1. Data hasil evaluasi granul dan tablet

A. Evaluasi Granul

Tabel 26. Data uji kelembapan

Pengulangan	Kelembaban	Syarat
1	2,79 %	Rentang kelembaban 1-5%
2	2,55 %	
3	2,56 %	
Rata-rata	2,63	
SD	0,13	

Persentase perhitungan kadar kelembapan:

$$\% \text{ Kelembapan} = \frac{w_0 - w_1}{w_0} \times 100\%$$

$$\% \text{ Kelembapan pengulangan 1} = \frac{5,011 \text{ gr} - 4,871 \text{ gr}}{5,011 \text{ gr}} \times 100\% = 2,79 \%$$

$$\% \text{ Kelembapan pengulangan 2} = \frac{5,015 \text{ gr} - 4,887 \text{ gr}}{5,015 \text{ gr}} \times 100\% = 2,55 \%$$

$$\% \text{ Kelembapan pengulangan 3} = \frac{5,027 \text{ gr} - 4,898 \text{ gr}}{5,027 \text{ gr}} \times 100\% = 2,56 \%$$

Tabel 27. Data laju alir

Sifat alir granul	Rata-rata \pm SD	Persyaratan
Laju alir (g/detik)	8,49 \pm 0,1499	4-10 gram/detik
Sudut diam (°)	35,24 \pm 0,833	25°-40°

Perhitungan laju alir dan sudut diam

$$\text{Laju alir pengulangan 1} = \frac{100 \text{ gr}}{11,55} = 8,658 \text{ gram/detik}$$

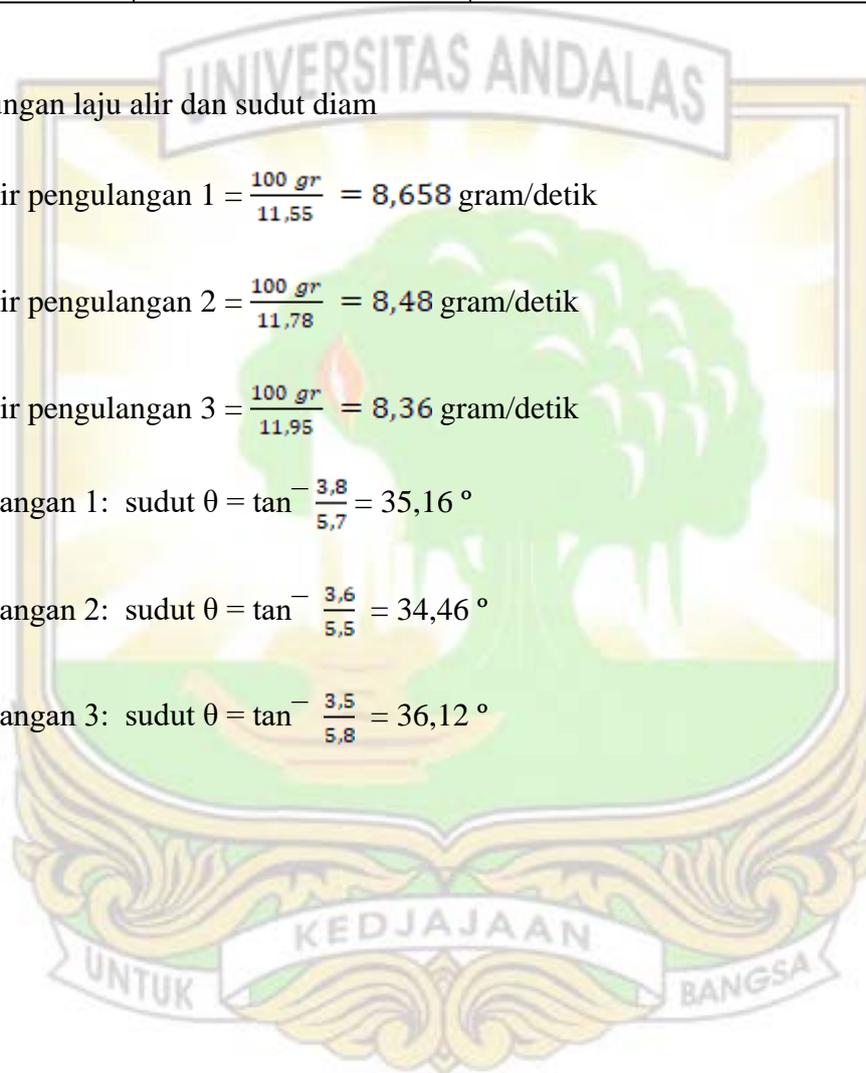
$$\text{Laju alir pengulangan 2} = \frac{100 \text{ gr}}{11,78} = 8,48 \text{ gram/detik}$$

$$\text{Laju alir pengulangan 3} = \frac{100 \text{ gr}}{11,95} = 8,36 \text{ gram/detik}$$

$$\text{Pengulangan 1: sudut } \theta = \tan^{-1} \frac{3,8}{5,7} = 35,16^\circ$$

$$\text{Pengulangan 2: sudut } \theta = \tan^{-1} \frac{3,6}{5,5} = 34,46^\circ$$

$$\text{Pengulangan 3: sudut } \theta = \tan^{-1} \frac{3,5}{5,8} = 36,12^\circ$$



Tabel 28. Data pengujian kompresibilitas

Pengulangan	% Kompresibilitas	Persyaratan
1	9,52 %	Granul dengan sifat alir yang baik akan memiliki nilai % Kompresibilitas < 20 %.
2	8,89 %	
3	9,30 %	
Rata-rata	9.23	
SD	0.319	

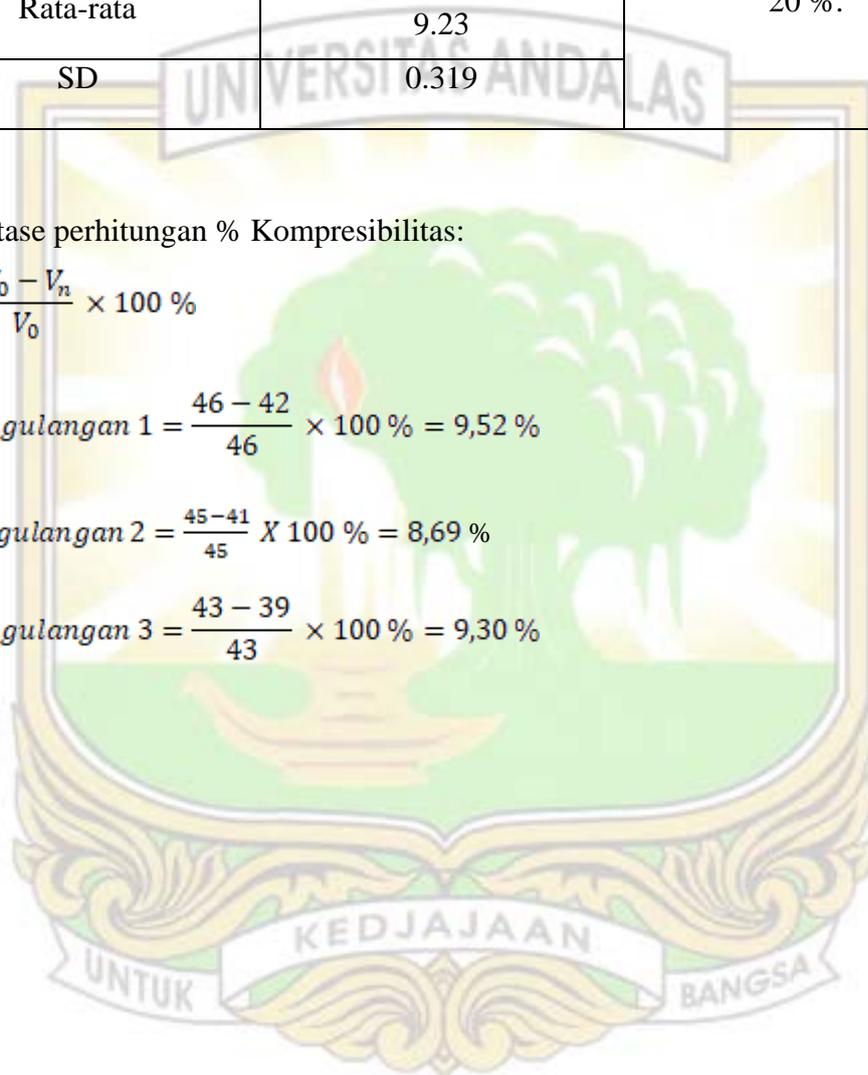
Persentase perhitungan % Kompresibilitas:

$$K_p = \frac{V_0 - V_n}{V_0} \times 100 \%$$

$$K_p \text{ Pengulangan 1} = \frac{46 - 42}{46} \times 100 \% = 9,52 \%$$

$$K_p \text{ Pengulangan 2} = \frac{45 - 41}{45} \times 100 \% = 8,69 \%$$

$$K_p \text{ Pengulangan 3} = \frac{43 - 39}{43} \times 100 \% = 9,30 \%$$



B. Evaluasi tablet

Tabel 29. Data keseragaman ukuran

Tablet	Diameter (mm)	Ketebalan (mm)	Diameter (mm)	Ketebalan (mm)	Diameter (mm)	Ketebalan (mm)
1	8,13	11,15	8,12	11,12	8,1	11,1
2	8,1	11,12	8,12	11,15	8,13	11,15
3	8,12	11,12	8,14	11,16	8,1	11,13
4	8,11	11,14	8,11	11,11	8,11	11,11
5	8,1	11,12	8,11	11,1	8,14	11,12
6	8,1	11,14	8,1	11,15	8,11	11,1
7	8,11	11,1	8,12	11,12	8,1	11,15
8	8,14	11,15	8,12	11,11	8,12	11,16
9	8,13	11,16	8,14	11,13	8,1	11,11
10	8,12	11,1	8,11	11,14	8,1	11,13
11	8,11	11,13	8,15	11,12	8,12	11,1
12	8,1	11,12	8,13	11,14	8,1	11,13
13	8,13	11,12	8,11	11,1	8,11	11,13
14	8,14	11,11	8,11	11,1	8,14	11,12
15	8,12	11,12	8,1	11,13	8,1	11,12
16	8,11	11,14	8,13	11,12	8,1	11,14
17	8,1	11,11	8,1	11,1	8,1	11,11
18	8,12	11,14	8,11	11,13	8,1	11,15
19	8,12	11,13	8,12	11,11	8,12	11,11
20	8,12	11,13	8,1	11,1	8,1	11,1
Rata-rata	8,11	11,12	8,11	11,12	8,11	11,12
SD	0,013	0,016	0,014	0,018	0,013	0,018

Tabel 30. Data perhitungan keragaman bobot

Pengulangan 1 :	
A 5% = $\frac{5}{100} \times 502,7 \text{ mg}$ = 25,135	B 10% = $\frac{10}{100} \times 502,7 \text{ mg}$ = 50,27
Batas atas A = 502,7 + 25,135 = 527,835 mg	Batas atas B = 502,7 + 50,27 = 552,97 mg
Batas bawah A = 502,7 - 25,135 = 477,56 mg	Batas bawah B = 502,7 - 50,27 = 452,43 mg
Pengulangan 2 :	
A 5% = $\frac{5}{100} \times 504,05 \text{ mg}$ = 25,20	B 10% = $\frac{10}{100} \times 504,05 \text{ mg}$ = 50,40
Batas atas A = 504,05 + 25,20 = 529,25 mg	Batas atas B = 504,05 + 50,40 = 554,45 mg
Batas bawah A = 504,05 - 25,20 = 478,85 mg	Batas bawah B = 504,05 - 50,40 = 453,65 mg
Pengulangan 3 :	
A 5% = $\frac{5}{100} \times 504,9 \text{ mg}$ = 25,245	B 10% = $\frac{10}{100} \times 504,9 \text{ mg}$ = 50,49
Batas atas A = 504,9 + 25,2 = 530,1 mg	Batas atas B = 504,9 + 50,4 = 555,3 mg
Batas bawah A = 504,9 - 25,2 = 479,7 mg	Batas bawah B = 504,9 - 50,4 = 454,4 mg

Tabel 31. Data keseragaman bobot

Tablet	Pengulangan 1 (mg)	Pengulangan 2 (mg)	Pengulangan 3 (mg)
1	0,499	0,507	0,502
2	0,503	0,504	0,503
3	0,505	0,507	0,509
4	0,489	0,504	0,501
5	0,502	0,498	0,506
6	0,503	0,509	0,503
7	0,501	0,504	0,507
8	0,504	0,506	0,513
9	0,505	0,502	0,514
10	0,504	0,491	0,505
11	0,501	0,503	0,507
12	0,508	0,509	0,501
13	0,511	0,501	0,508
14	0,509	0,511	0,504
15	0,502	0,504	0,505
16	0,498	0,501	0,509
17	0,504	0,508	0,504
18	0,509	0,504	0,498
19	0,502	0,503	0,509
20	0,496	0,505	0,495
Rata-rata	0,502	0,504	0,504
SD	0,0049	0,0043	0,0046

Tabel 32. Data keragaman bobot

misal pada: Formula 1

Formula	Pengulangan 1		Pengulangan 2		Pengulangan 3	
	Bobot tiap tablet (mg)	% Kadar	Bobot tiap tablet (mg)	% Kadar	Bobot tiap tablet (mg)	% Kadar
1	496,58	100,67	497,42	100,84	489,92	99,32
2	492,41	99,83	495,75	100,51	489,08	99,16
3	495,75	100,5	489,92	99,32	494,08	100,17
4	490,75	99,49	490,75	99,49	490,75	99,49
5	494,08	100,16	495,75	100,51	495,75	100,51
6	489,91	99,32	492,42	99,83	496,58	100,68
7	490,75	99,49	492,42	99,83	496,58	100,68
8	495,75	100,51	496,58	100,68	490,75	99,49
9	496,58	100,67	489,92	99,32	496,58	100,68
10	494,08	100,16	489,92	99,32	497,42	100,84
Rata-rata	493,66	100,08	493,08	99,97	493,75	100,10
SD	0,52		0,61		0,66	

Tabel 33. Data kekerasan Tablet

Tablet	Pengulangan 1 (kg/cm ³)	Pengulangan 2 (kg/cm ³)	Pengulangan 3 (kg/cm ³)
1	6,72	6,85	7,04
2	5,64	7,11	6,68
3	6,89	5,79	6,42
4	6,94	5,83	5,5
5	7,16	6,98	6,36
6	6,95	6,15	6,83
Rata-rata	6,71	6,45	6,471
SD	0,54	0,597	0,539



Tabel 34. Data kerapuhan tablet

Tablet	Pengulangan 1			Pengulangan 2			Pengulangan 3			
	Bobot awal (mg)	Bobot akhir (mg)	Bobot hilang (mg)	Bobot awal (mg)	Bobot akhir (mg)	Bobot hilang (mg)	Bobot awal (mg)	Bobot akhir (mg)	Bobot hilang (mg)	
1	10.969	10.878	91	10.986	10.896	90	10.928	10.839	89	
2	10.917	10.829	88	10.978	10.888	90	10.958	10.866	92	
3	10.948	10.861	87	10.964	10.876	88	10.935	10.846	89	
Rata-rata			88,66667	Rata-rata			89,33333	Rata-rata		90
SD			2,081666				1,154701			1,732051

$$\% \text{ kerapuhan} = \frac{W_0 - W_f}{W_0} \times 100\%$$

Syarat: kehilangan bobot $\leq 1\%$ (DepKes RI, 2020).

Penggulangan 1 :

$$1. \% \text{ kerapuhan} = 10.969 - 10.878 / 10.969 \times 100\% = 0,829 \%$$

$$2. \% \text{ kerapuhan} = 10.917 - 10.829 / 10.917 \times 100\% = 0,806 \%$$

$$3. \% \text{ kerapuhan} = 10.948 - 10.861 / 10.948 \times 100\% = 0,794 \%$$

Penggulangan 2 :

$$1. \% \text{ kerapuhan} = 10.986 - 10.896 / 10.986 \times 100\% = 0,819 \%$$

$$2. \% \text{ kerapuhan} = 10.978 - 10.888 / 10.978 \times 100\% = 0,819 \%$$

$$3. \% \text{ kerapuhan} = 10.964 - 10.876 / 10.964 \times 100\% = 0,802 \%$$

Penggulangan 3 :

$$1. \% \text{ kerapuhan} = 10.928 - 10.839 / 10.928 \times 100\% = 0,814 \%$$

$$2. \% \text{ kerapuhan} = 10.958 - 10.866 / 10.958 \times 100\% = 0,839 \%$$

$$3. \% \text{ kerapuhan} = 10.935 - 10.846 / 10.935 \times 100\% = 0,813 \%$$

2. Pengukuran persen penyalutan

Formula 1

$$\begin{aligned} \% \text{ Penyalutan teoritis} &= \frac{\text{Berat penyalut}}{\text{Berat urea} + \text{berat penyalut}} \times 100\% \\ &= \frac{0,5 \text{ gram}}{25 + 0,5 \text{ (gram)}} \times 100\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &= 1,96\% \\ \% \text{ Penyalutan} &= \frac{\text{Berat residu polimer}}{\text{Berat total}} \times 100\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &= \frac{0,134 \text{ gram}}{10,317 \text{ gram}} \times 100\% \\ &= 1,29\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ Efisiensi penyalutan} &= \frac{\% \text{ Penyalutan}}{\% \text{ Penyalutan teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{1,29\%}{1,96\%} \times 100\% \\ &= 66,26\% \end{aligned}$$

Formula 2

$$\begin{aligned} \% \text{ Penyalutan teoritis} &= \frac{\text{Berat penyalut}}{\text{Berat urea} + \text{berat penyalut}} \times 100\% \\ &= \frac{1 \text{ gram}}{25 + 1 \text{ (gram)}} \times 100\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &= 3,84\% \\ \% \text{ Penyalutan} &= \frac{\text{Berat residu polimer}}{\text{Berat total}} \times 100\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &= \frac{0,269 \text{ gram}}{10,382 \text{ gram}} \times 100\% \\ &= 2,59\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ Efisiensi penyalutan} &= \frac{\% \text{ Penyalutan}}{\% \text{ Penyalutan teoritis}} \times 100\% \end{aligned}$$

$$= \frac{2,69\%}{3,84\%} \times 100\%$$

$$= 67,44\%$$

Formula 3

$$\begin{aligned} \% \text{ Penyalutan teoritis} &= \frac{\text{Berat penyalut}}{\text{Berat urea} + \text{berat penyalut}} \times 100\% \\ &= \frac{1,5 \text{ gram}}{25 + 1,5 \text{ (gram)}} \times 100\% \\ &= 5,60\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ Penyalutan} &= \frac{\text{Berat residu polimer}}{\text{Berat total}} \times 100\% \\ &= \frac{0,407 \text{ gram}}{10,399 \text{ gram}} \times 100\% \\ &= 3,91\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ Efisiensi penyalutan} &= \frac{\% \text{ Penyalutan}}{\% \text{ Penyalutan teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{3,91\%}{5,6\%} \times 100\% \\ &= 69,88\% \end{aligned}$$

Formula 4

$$\begin{aligned} \% \text{ Penyalutan teoritis} &= \frac{\text{Berat penyalut}}{\text{Berat urea} + \text{berat penyalut}} \times 100\% \\ &= \frac{2 \text{ gram}}{25 + 2 \text{ (gram)}} \times 100\% \\ &= 7,40\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ Penyalutan} &= \frac{\text{Berat residu polimer}}{\text{Berat total}} \times 100\% \\ &= \frac{0,554 \text{ gram}}{10,423 \text{ gram}} \times 100\% \\ &= 5,31\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ Efisiensi penyalutan} &= \frac{\% \text{ Penyalutan}}{\% \text{ Penyalutan teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{5,31\%}{7,40\%} \times 100\% \\ &= 71,82\% \end{aligned}$$

Formula 5

$$\begin{aligned} \% \text{ Penyalutan teoritis} &= \frac{\text{Berat penyalut}}{\text{Berat urea} + \text{berat penyalut}} \times 100\% \\ &= \frac{2,5 \text{ gram}}{25 + 2,5 \text{ (gram)}} \times 100\% \\ &= 9,09 \% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ Penyalutan} &= \frac{\text{Berat residu polimer}}{\text{Berat total}} \times 100\% \\ &= \frac{0,738 \text{ gram}}{10,475 \text{ gram}} \times 100\% \\ &= 7,04 \% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ Efisiensi penyalutan} &= \frac{\% \text{ Penyalutan}}{\% \text{ Penyalutan teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{7,38 \%}{9,09 \%} \times 100\% \\ &= 77,44 \% \end{aligned}$$

Formula 6

$$\begin{aligned} \% \text{ Penyalutan teoritis} &= \frac{\text{Berat penyalut}}{\text{Berat urea} + \text{berat penyalut}} \times 100\% \\ &= \frac{3 \text{ gram}}{25 + 3 \text{ (gram)}} \times 100\% \\ &= 10,71\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ Penyalutan} &= \frac{\text{Berat residu polimer}}{\text{Berat total}} \times 100\% \\ &= \frac{0,879 \text{ gram}}{10,498 \text{ gram}} \times 100\% \\ &= 8,37 \% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ Efisiensi penyalutan} &= \frac{\% \text{ Penyalutan}}{\% \text{ Penyalutan teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{8,37 \%}{10,71 \%} \times 100\% \\ &= 78,16 \% \end{aligned}$$

3. Penentuan kadar urea

Tabel 35. Data analisa regresi linear dengan menggunakan *microsoft excel*

SUMMARY OUTPUT

<i>Regression Statistics</i>	
Multiple R	0,998403208
R Square	0,996808966
Adjusted R Square	0,995745287
Standard Error	0,014302499
Observations	5

ANOVA					
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>
Regression	1	0,191701516	0,191701516	937,1340092	7,65777E-05
Residual	3	0,000613684	0,000204561		
Total	4	0,1923152			

	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	<i>Lower 95%</i>	<i>Upper 95%</i>	<i>Lower 95,0%</i>	<i>Upper 95,0%</i>
Intercept	0,170077869	0,013487979	12,6095889	0,001075527	0,1271531	0,213002637	0,1271531	0,213002637
X Variable 1	0,000626762	2,0474E-05	30,6126446	7,65777E-05	0,000561605	0,00069192	0,000561605	0,00069192

- a) Perhitungan % kadar urea dalam urea granul yang digunakan dalam penelitian Absorbansi :

- 0,762

Berat urea granul yang ditimbang adalah: 300 gram

Sebanyak 300 gram urea di larutkan kedalam 250 mL air dengan konsentrasi 1200 ppm, lalu diencerkan menjadi 1000 ppm.

Persamaan regresi yang diperoleh dari kurva kalibrasi: $y = 0,0006x + 0,1701$

$$0,762 = 0,0006x + 0,1701$$

$$X = \frac{0,762 - 0,1701}{0,0006}$$

$$= 986,5 \text{ ppm} \approx 0,9865 \text{ mg/mL}$$

Maka bobot urea adalah

$$= 0,9865 \text{ mg/mL} \times 250 \text{ mL} \times \left(\frac{1200}{1000}\right)$$

$$= 295,95 \text{ mg}$$

$$\% \text{ kadar urea dalam urea granul} = \frac{295,95}{300} \times 100\%$$

$$= 98,65 \%$$

- b) Perhitungan LOD dan LOQ

- SE dari intersep = 0,011

- SD dari intersep = SE dari intersep x

$$= 0,01 \times \sqrt{n}$$

$$= 0,01 \times \sqrt{5}$$

$$= 0,02$$

- LOD = $3 \times \frac{SD \text{ dari intersep}}{Slope (b)}$

$$= 3 \times \frac{0,02}{0,0006}$$

$$= 99,9$$

$$\text{- LOQ} = 10 \times \frac{SD \text{ dari intersep}}{Slope (b)}$$

$$= 10 \times \frac{0,02}{0,0006}$$

$$= 333,3$$

c) Rumus untuk Perhitungan Pelepasan

Jumlah urea dalam sampel = (Berat sampel – (Persen penyalut x Berat sampel)
x kadar urea dalam granul

$$\text{Konsentrasi Urea yang lepas (ppm)} = \frac{(\text{Absorbansi rata2} - 0,1701)}{0,0006}$$

Jumlah urea yang terlarut (mg) = Konsentrasi urea yang lepas (ppm) × 0,25
(jumlah media cair) × FP

$$\text{Faktor korekasi} = \frac{\text{Media cair yang diambil}}{\text{Jumlah media cair}} \times \text{Jumlah urea yang terlarut (mg)}$$

Jumlah urea sisa

$$= \text{Jumlah urea dalam sampel (mg)} - \text{Jumlah urea yang terlepas (mg)}$$

$$\text{Persen urea terlepas} = \frac{\text{jumlah urea yang terlarut} + \text{FK (mg)}}{\text{jumlah urea dalam sampel (mg)}} \times 100$$

4. Uji pelepasan dalam medium air dan cairan rumen

Tabel 2. Data uji pelepasan dan penentuan kadar urea pada media air

t (menit)	Log t	√Waktu	% urea terlepas						
			Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Urea <i>Uncoating</i>
0	-	0	7,261	6,761	5,847	4,006	3,64	3,209	72,887
15	1,17609	3,87298	16,732	15,511	14,949	15,454	15,118	14,363	79,247
30	1,47712	5,47723	18,015	16,763	16,469	16,703	15,509	14,307	85,921
45	1,65321	6,7082	23,389	18,939	16,896	17,102	16,037	18,577	86,409
60	1,77815	7,74597	28,086	30,723	23,882	23,087	24,858	22,253	86,836
120	2,07918	10,9545	35,264	35,113	33,409	33,170	26,743	26,588	88,369
240	2,38021	15,4919	37,685	36,348	35,015	34,408	31,597	31,845	89,249
360	2,5563	18,9737	40,334	45,168	39,319	39,234	38,403	32,632	91,228
480	2,68124	21,9089	50,942	47,428	44,194	47,279	43,868	39,595	89,84
600	2,77815	24,4949	71,364	67,562	66,646	65,633	66,032	60,674	90,671
720	2,85733	26,8328	75,161	79,554	68,382	67,754	67,220	64,628	94,340

t (menit)	Log t	√Waktu	Log % urea terlepas						
			Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Urea <i>Uncoating</i>
0	-	0	0,86	0,83	0,77	0,60	0,56	0,51	1,86
15	1,17609	3,87298	1,22	1,19	1,17	1,19	1,18	1,16	1,90
30	1,47712	5,47723	1,26	1,22	1,22	1,22	1,19	1,16	1,93
45	1,65321	6,7082	1,37	1,28	1,23	1,23	1,21	1,27	1,94
60	1,77815	7,74597	1,45	1,49	1,38	1,36	1,40	1,35	1,94
120	2,07918	10,9545	1,55	1,55	1,52	1,52	1,43	1,42	1,95
240	2,38021	15,4919	1,58	1,56	1,54	1,54	1,50	1,50	1,95
360	2,5563	18,9737	1,61	1,65	1,59	1,59	1,58	1,51	1,96
480	2,68124	21,9089	1,71	1,68	1,65	1,67	1,64	1,60	1,95
600	2,77815	24,4949	1,85	1,83	1,82	1,82	1,82	1,78	1,96
720	2,85733	26,8328	1,88	1,90	1,83	1,83	1,83	1,81	1,97

Orde 0

t (menit)	% urea terlepas						
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Urea Uncoating
1	7,313	6,799	5,918	4,032	3,666	3,217	72,887
15	16,851	15,559	15,132	15,551	15,228	14,399	79,247
30	18,143	16,858	16,67	16,808	15,622	14,344	85,921
45	23,556	19,046	17,102	17,209	16,153	15,844	86,409
60	29,400	30,897	24,174	23,231	24,482	22,282	86,836
120	35,527	35,312	33,816	28,084	26,932	26,656	88,389
240	37,954	36,554	35,442	24,62	31,827	31,927	89,249
360	46,886	45,424	39,798	39,48	38,683	32,716	91,228
480	51,368	47,697	44,733	42,002	40,012	39,697	92,234
600	71,873	67,946	67,459	65,988	66,471	60,829	94,074
720	75,697	73,449	69,216	68,178	67,71	64,794	95,218

Orde 1

t (menit)	Log % urea terlepas						
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Urea Uncoating
1	0,86	0,83	0,77	0,61	0,56	0,51	1,86
15	1,23	1,19	1,18	1,19	1,18	1,16	1,90
30	1,26	1,23	1,22	1,23	1,19	1,16	1,93
45	1,37	1,28	1,23	1,24	1,21	1,20	1,94
60	1,47	1,49	1,38	1,37	1,39	1,35	1,94
120	1,55	1,55	1,53	1,45	1,43	1,43	1,95
240	1,58	1,56	1,55	1,39	1,50	1,50	1,95
360	1,67	1,66	1,60	1,60	1,59	1,51	1,96
480	1,71	1,68	1,65	1,62	1,60	1,60	1,96
600	1,86	1,83	1,83	1,82	1,82	1,78	1,97
720	1,88	1,87	1,84	1,83	1,83	1,81	1,98

Orde Higuchi

√Waktu	% urea terlepas						
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Urea Uncoating
1	7,313	6,799	5,918	4,032	3,666	3,217	72,887
3,87298	16,851	15,559	15,132	15,551	15,228	14,399	79,247
5,47723	18,143	16,858	16,67	16,808	15,622	14,344	85,921
6,7082	23,556	19,046	17,102	17,209	16,153	15,844	86,409
7,74597	29,400	30,897	24,174	23,231	24,482	22,282	86,836
10,9545	35,527	35,312	33,816	28,084	26,932	26,656	88,389
15,4919	37,954	36,554	35,442	24,62	31,827	31,927	89,249
18,9737	46,886	45,424	39,798	39,48	38,683	32,716	91,228
21,9089	51,368	47,697	44,733	42,002	40,012	39,697	92,234
24,4949	71,873	67,946	67,459	65,988	66,471	60,829	94,074
26,8328	75,697	73,449	69,216	68,178	67,71	64,794	95,218

Orde Korsmeyer-peppas

√Waktu	Log % urea terlepas						
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Urea Uncoating
1	0,86	0,83	0,77	0,61	0,56	0,51	1,86
3,8729833	1,23	1,19	1,18	1,19	1,18	1,16	1,90
5,4772256	1,26	1,23	1,22	1,23	1,19	1,16	1,93
6,7082039	1,37	1,28	1,23	1,24	1,21	1,20	1,94
7,7459667	1,47	1,49	1,38	1,37	1,39	1,35	1,94
10,954451	1,55	1,55	1,53	1,45	1,43	1,43	1,95
15,491933	1,58	1,56	1,55	1,39	1,50	1,50	1,95
18,973666	1,67	1,66	1,60	1,60	1,59	1,51	1,96
21,908902	1,71	1,68	1,65	1,62	1,60	1,60	1,96
24,494897	1,86	1,83	1,83	1,82	1,82	1,78	1,97
26,832816	1,88	1,87	1,84	1,83	1,83	1,81	1,98

Tabel 37. Data uji pelepasan dan penentuan kadar urea dalam media cairan rumen

t (menit)	Log t	√Waktu	% urea terlepas						
			Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Urea Uncoating
0	-	0	14,180	10,457	8,382	8,886	6,381	5,960	71,257
120	2,079181	10,954451	22,421	14,509	14,652	13,096	12,630	9,178	74,750
240	2,380211	15,491933	34,975	27,553	25,487	23,567	22,141	22,774	72,609
360	2,556303	18,973666	41,888	34,103	33,078	32,264	28,721	30,265	85,680
480	2,681241	21,908902	42,884	48,034	44,243	45,948	40,444	36,813	90,638
600	2,778151	24,494897	51,069	48,256	47,983	46,114	47,909	43,091	93,939
720	2,857332	26,832816	73,821	71,091	73,085	69,292	65,847	63,638	95,708
t (menit)	Log t	√Waktu	Log % urea terlepas						
			Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Urea Uncoating
0	-	0	1,15167623	1,01940711	0,923347656	0,94870631	0,80488874	0,77524626	1,852827534
120	2,079181	10,954451	1,35065498	1,16163748	1,16589691	1,11713867	1,10140335	0,962748053	1,873611197
240	2,380211	15,491933	1,54375772	1,44016889	1,406318719	1,3723043	1,34519723	1,357439316	1,860990456
360	2,556303	18,973666	1,62208962	1,53279259	1,519539243	1,50871821	1,45819956	1,480940678	1,932879458
480	2,681241	21,908902	1,63229529	1,68154875	1,645844568	1,66226661	1,6068541	1,566001211	1,957310314
600	2,778151	24,494897	1,70815735	1,68355132	1,681087398	1,6638328	1,68041711	1,634386573	1,972845933
720	2,857332	26,832816	1,86817992	1,85181462	1,863828251	1,8406831	1,81853599	1,803716522	1,980948241

Orde 0

t (menit)	% urea terlepas						
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Urea Uncoating
1	14,276	10,512	8,481	8,938	6,425	5,973	71,228
120	22,571	14,586	14,825	13,173	12,717	9,198	72,467
240	35,21	27,698	25,788	23,704	22,293	22,823	73,706
360	42,17	34,282	33,467	32,453	28,919	30,33	85,645
480	48,74	48,287	44,764	46,216	40,772	36,892	90,601
600	51,412	48,511	48,548	46,384	48,238	43,455	93,901
720	74,318	71,466	73,946	69,698	66,3	63,775	95,669

Orde 1

t (menit)	Log % urea terlepas						
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Urea Uncoating
1	1,154606539	1,021685352	0,928447063	0,95124035	0,807873132	0,776192515	1,85265075
120	1,353550801	1,163936209	1,170994702	1,119684692	1,104384671	0,963693405	1,860140283
240	1,546666025	1,442448411	1,411417662	1,374821638	1,348168516	1,35837273	1,867502843
360	1,625003601	1,535066151	1,524616784	1,51125485	1,461183271	1,48187241	1,932702014
480	1,687885525	1,683830224	1,650928887	1,664792355	1,610362016	1,5669322	1,957132991
600	1,711064499	1,685840227	1,686171343	1,666368198	1,683389293	1,638039754	1,972670217
720	1,871094014	1,854099475	1,868914686	1,843220316	1,821513528	1,804650467	1,980771234

Orde Higuchi

√Waktu	% urea terlepas						
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Urea Uncoating
1	14,276	10,512	8,481	8,938	6,425	5,973	71,228
10,9545	22,571	14,586	14,825	13,173	12,717	9,198	72,467
15,4919	35,21	27,698	25,788	23,704	22,293	22,823	73,706
18,9737	42,17	34,282	33,467	32,453	28,919	30,33	85,645
21,9089	48,74	48,287	44,764	46,216	40,772	36,892	90,601
24,4949	51,412	48,511	48,548	46,384	48,238	43,455	93,901
26,8328	74,318	71,466	73,946	69,698	66,3	63,775	95,669

Orde Korsmeyer-peppas

√Waktu	Log % urea terlepas						
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Urea Uncoating
1	1,154606539	1,021685352	0,92844706	0,95124035	0,807873132	0,77619251	1,85265075
10,9545	1,353550801	1,163936209	1,1709947	1,11968469	1,104384671	0,96369341	1,860140283
15,4919	1,546666025	1,442448411	1,41141766	1,37482164	1,348168516	1,35837273	1,867502843
18,9737	1,625003601	1,535066151	1,52461678	1,51125485	1,461183271	1,48187241	1,932702014
21,9089	1,687885525	1,683830224	1,65092889	1,66479235	1,610362016	1,5669322	1,957132991
24,4949	1,711064499	1,685840227	1,68617134	1,6663682	1,683389293	1,63803975	1,972670217
26,8328	1,871094014	1,854099475	1,86891469	1,84322032	1,821513528	1,80465047	1,980771234

Lampiran 4. Uji statistik

Tabel 38. Hasil uji normalitas data persentase pelepasan kadar urea pada media air

Tests of Normality							
	Jenis Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statis tic	df	Sig.	Statis tic	df	Sig.
Standardized Residual	Formula 1	.341	33	.070	.680	33	.500
	Formula 2	.218	33	.072	.812	33	.130
	Formula 3	.208	33	.081	.836	33	.240
	Formula 4	.194	33	.093	.923	33	.072
	Formula 5	.200	33	.102	.870	33	.091
	Formula 6	.184	33	.076	.898	33	.065
	Tablet Urea Uncoating	.161	33	.099	.905	33	.067
a. Lilliefors Significance Correction							

Tests of Normality							
	Waktu Pelepasan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statis tic	df	Sig.	Statis tic	df	Sig.
Standardized Residual	M1	.225	21	.077	.813	21	.111
	M15	.218	21	.081	.811	21	.201
	M30	.240	21	.093	.797	21	.200
	M45	.199	21	.079	.823	21	.200
	M60	.184	21	.061	.862	21	.077
	M120	.156	21	.200*	.894	21	.067
	M240	.213	21	.084	.860	21	.066
	M360	.143	21	.200*	.932	21	.153
	M480	.140	21	.200*	.918	21	.079
	M600	.157	21	.194	.925	21	.107
	M720	.164	21	.144	.928	21	.125
*. This is a lower bound of the true significance.							
a. Lilliefors Significance Correction							

Tabel 39. Hasil uji homogenitas data persentase pelepasan urea pada media air

Levene's Test of Equality of Error Variances ^{a,b}					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Pelepasan Urea Disalut Polikaprolakton pada Media Air	Based on Mean	5.718	76	154	.000
	Based on Median	.590	76	154	.995
	Based on Median and with adjusted df	.590	76	5.061	.855
	Based on trimmed mean	4.873	76	154	.000
Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.					
a. Dependent variable: Pelepasan Urea Disalut Polikaprolakton pada Media Air					
b. Design: Intercept + Jenis Formula + Waktu Pelepasan + Jenis Formula * Waktu Pelepasan					

Tabel 40. Hasil uji anova dua arah persen pelepasan urea pada media air

Tests of Between-Subjects Effects					
Dependent Variable: Pelepasan Urea Disalut Polikaprolakton pada Media Air					
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	163932.690 ^a	76	2157.009	1284198.703	.000
Intercept	388869.621	1	388869.621	231517738.134	.000
Jenis_Formula	84382.490	6	14063.748	8373004.766	.000
Waktu_Pelepasan	72819.379	10	7281.938	4335380.540	.000
Jenis_Formula * Waktu_Pelepasan	6730.822	60	112.180	66787.791	.000
Error	.259	154	.002		
Total	552802.569	231			
Corrected Total	163932.949	230			
a. R Squared = 1.000 (Adjusted R Squared = 1.000)					

Tabel 41. Hasil uji duncan persentase pelepasan urea pada media air

Pelepasan Urea Disalut Polikaprolakton pada Media Air								
Duncan ^{a,b}								
Jenis Formula	N	Subset						
		1	2	3	4	5	6	7
Formula 6	33	29.694 2						
Formula 4	33		31.353 0					
Formula 5	33			31.521 2				
Formula 3	33				33.582 1			
Formula 2	33					35.952 4		
Formula 1	33						37.683 3	
Tablet Urea Uncoating	33							87.420 0
Sig.		1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
Means for groups in homogeneous subsets are displayed. Based on observed means. The error term is Mean Square(Error) = .002.								
a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 33.000.								
b. Alpha = ,05.								

Tabel 42. Hasil uji normalitas data persentase pelepasan kadar urea pada media cairan rumen

Tests of Normality							
	Jenis Formula Rumen	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Standardized Residual	Formula 1	.226	21	.077	.898	21	.072
	Formula 2	.159	21	.175	.903	21	.051
	Formula 3	.337	21	.200	.709	21	.100
	Formula 4	.223	21	.088	.886	21	.099
	Formula 5	.266	21	.200	.743	21	.200
	Formula 6	.158	21	.181	.901	21	.137
	Tablet Urea	.143	21	.200*	.936	21	.185
	Uncoating						
*. This is a lower bound of the true significance.							
a. Lilliefors Significance Correction							

Tests of Normality							
	Waktu Pelepasan Rumen	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Standardized Residual	M1	.205	21	.222	.812	21	.071
	M120	.220	21	.089	.857	21	.066
	M240	.153	21	.200*	.887	21	.099
	M360	.187	21	.054	.869	21	.089
	M480	.127	21	.200*	.924	21	.106
	M600	.156	21	.195	.897	21	.131
	M720	.226	21	.056	.881	21	.115
*. This is a lower bound of the true significance.							
a. Lilliefors Significance Correction							

Tabel 43. Hasil uji homogenitas data persentase pelepasan urea pada media cairan rumen

Levene's Test of Equality of Error Variances ^{a,b}					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Pelepasan Urea Disalut Polikaprolakton pada Media Cairan Rumen	Based on Mean	.040	48	98	1.000
	Based on Median	.008	48	98	1.000
	Based on Median and with adjusted df	.008	48	97.078	1.000
	Based on trimmed mean	.036	48	98	1.000
Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.					
a. Dependent variable: Pelepasan Urea Disalut Polikaprolakton pada Media Cairan Rumen					
b. Design: Intercept + Waktu_Pelepasan_Rumen + Jenis_Formula_Rumen + Waktu_Pelepasan_Rumen * Jenis_Formula_Rumen					

Tabel 44. Hasil uji anova dua arah persen pelepasan urea pada media cairan rumen

Tests of Between-Subjects Effects					
Dependent Variable: Pelepasan Urea Disalut Polikaprolakton pada Media Cairan Rumen					
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	93218.821 ^a	48	1942.059	2779772.531	.000
Intercept	258684.256	1	258684.256	370268603.358	.000
Waktu_Pelepasan_Rumen	47406.086	6	7901.014	11309144.185	.000
Jenis_Formula_Rumen	43412.016	6	7235.336	10356323.297	.000
Waktu_Pelepasan_Rumen * Jenis_Formula_Rumen	2400.718	36	66.687	95452.128	.000
Error	.068	98	.001		
Total	351903.145	147			
Corrected Total	93218.889	146			
a. R Squared = 1.000 (Adjusted R Squared = 1.000)					

Tabel 45. Hasil uji duncan persentase pelepasan urea pada media air

Pelepasan Urea Disalut Polikaprolakton pada Media Cairan Rumen								
Duncan ^{a,b}								
Jenis Formula Rumen	N	Subset						
		1	2	3	4	5	6	7
Formula 6	21	30.3448						
Formula 5	21		32.2329					
Formula 4	21			34.3614				
Formula 3	21				35.6829			
Formula 2	21					36.4729		
Formula 1	21						41.2400	
Tablet Urea Uncoating	21							83.3114
Sig.		1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
Means for groups in homogeneous subsets are displayed. Based on observed means. The error term is Mean Square(Error) = .001.								
a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 21.000.								
b. Alpha = ,05.								

