

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

Tesis



BILQIS NURGANIYU

2121012019

PROGRAM STUDI MAGISTER FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS ANDALAS

2023

HALAMAN PERSETUJUAN

Judul Tesis Penggunaan Polimer Poliasam Laktat Sebagai Bahan
 Penyalut Tablet Urea Lepas Lambat Untuk Supplement
 Ruminansia
Nama Mahasiswa Bilqis Nurganiyu
Nomor Pokok 2121012019
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 Damaan, MS, Ph.D
NIP. 19640210 198901 1 001

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

Anggota

Dr. Ir. Rusmana Wiyava Setia Ningrat, M.Rur. Sc
NIP. 19620919 198810 1 001

2. Ketua Program Studi
Magister Farmasi


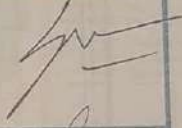

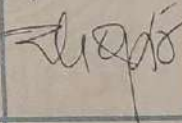
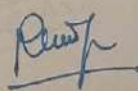

3. Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Andalas

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

Prof. apt. Jatma 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 Djamaan, MS,Ph.D	Anggota	
5	Dr. apt. Rini Agustin, M. Si	Anggota	
6.	Dr. Ir. Rusmana Wijaya Setia Ningrat, M.Rur. Sc	Anggota	

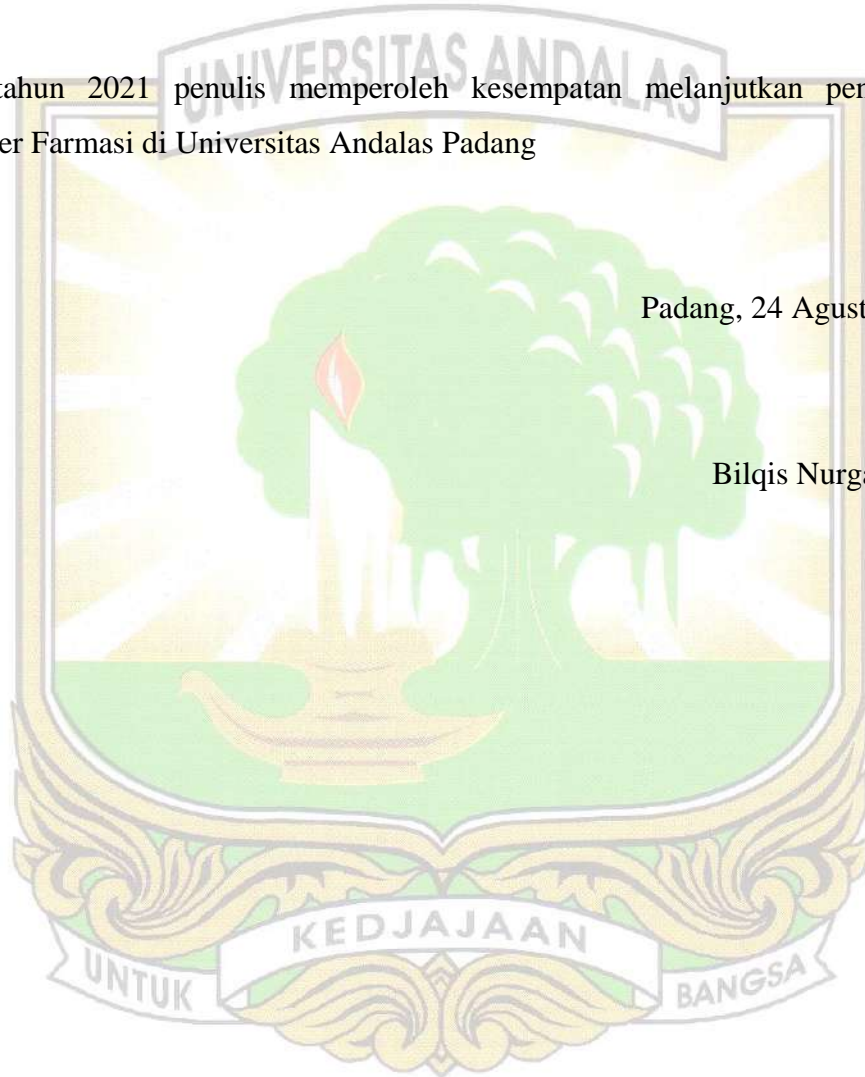
RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan pada tanggal 1 Mei 1998 di Padang, sebagai anak pertama dari Ayah Antonius dan Ibu Maria Astuti Dewi Guna, S.Pdi, M.Pd. Penulis menamatkan SD pada tahun 2009, SMP tahun 2012 dan SMA pada tahun 2015 di Painan, Pesisir Selatan. Penulis memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang tahun 2020.

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

Padang, 24 Agustus 2023

Bilqis Nurganiyu



PERNYATAAN

Dengan ini saya, nama Bilqis Nurganiyu yang beralamat di Jalan Jenderal Sudirman no.435 Sago Pesisir Selatan, 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,

Bilqis Nurganiyu



UCAPAN TERIMAKASIH

Atas rahmat dan Karunia Allah SWT, penulis telah dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan disertasi berjudul **“Penggunaan Polimer Poliasam Laktat Sebagai Bahan Penyalut Tablet Urea Lepas Lambat Untuk Suplement 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:

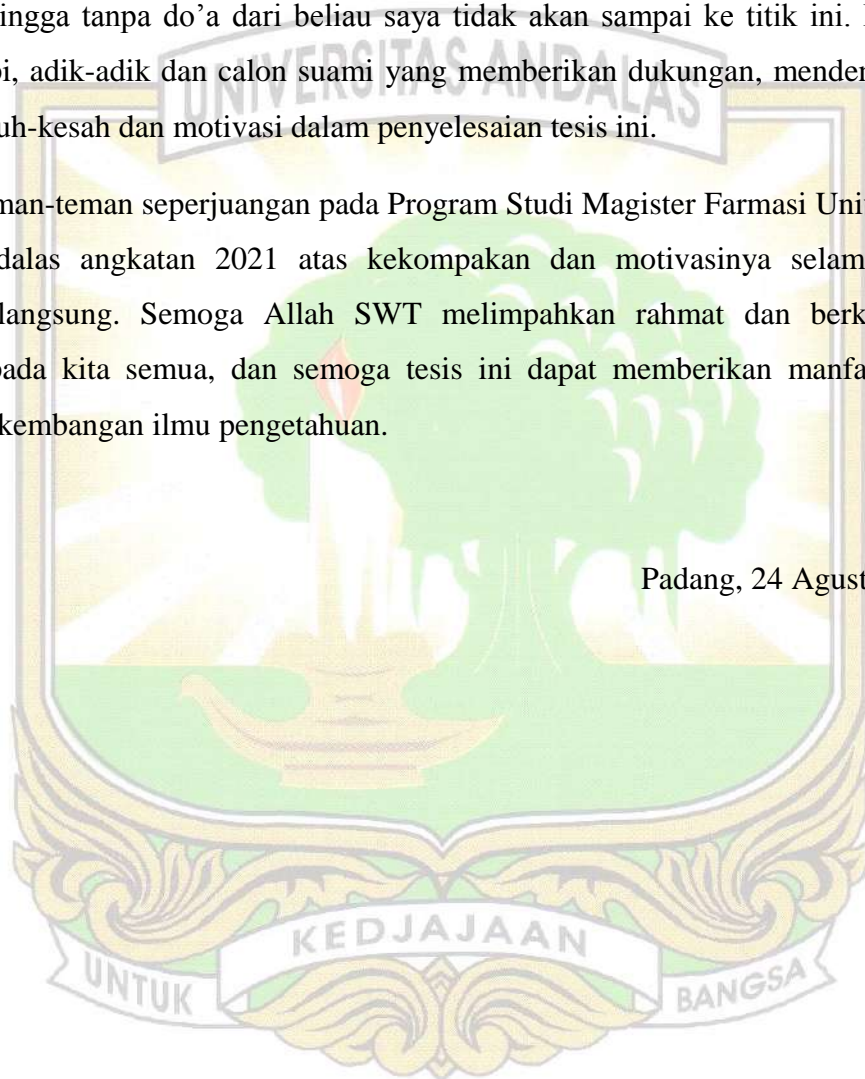
1. Bapak Prof. apt. Akmal Djamaan, MS,Ph.D selaku pembimbing 1 yang telah ikhlas meluangkan waktu serta memberikan ilmu dan bimbingannya dan juga dukungan moril, dorongan serta motivasi dalam pelaksanaan penelitian sampai selesainya penulisan tesis ini.
2. Ibuk Dr. apt. Rini Agustin, M. Si selaku pembimbing 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 Oma dan Opa yang telah memberi seluruh kasih dan cinta mengantarkan saya mulai dari menjejaki masa awal kuliah sampai Sarjana

dan sekarang sampai ke tahap mendapatkan gelar Magister, semua ini tak lumpur dari do'a dan dukungan baik materi dan segala kebutuhan saya yang diberikan lebih dari cukup. Saya sangat bersyukur sebagai cucu beliau, beliau tak pernah membuat saya patah semangat sampai saya mendapatkan gelar Magister ini.

7. Kepada Mami yang selalu menemani dan mendo'akan setiap langkah sehingga tanpa do'a dari beliau saya tidak akan sampai ke titik ini. Kepada papi, adik-adik dan calon suami yang memberikan dukungan, mendengarkan keluh-kesah dan motivasi dalam penyelesaian tesis ini.
8. 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, 24 Agustus 2023

Penulis



**PENGGUNAAN POLIMER POLIASAM LAKTAT (PLA) SEBAGAI
BAHAN PENYALUT TABLET UREA LEPAS LAMBAT UNTUK
SUPLEMENT RUMINANSIA**

Oleh: Bilqis Nurganiyu (2121012019)

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

Abstrak

Urea merupakan sumber *non-protein nitrogen* (NPN) yang dapat digunakan untuk menggantikan protein murni pada ternak ruminansia. Urea mudah larut dan terdegradasi menjadi amonia oleh bakteri rumen sehingga berpengaruh pada mutu hewan ruminansia. Untuk mempertahankan kadar amonia dalam rumen dirancang alternatif tablet urea lepas lambat berlapis polimer dengan penyalut poliasam laktat (PLA) pada hewan ruminansia. Penelitian ini bertujuan untuk membuat tablet urea dengan menggunakan penyalutan poliasam laktat lebih lambat pelepasannya di dalam rumen hewan 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 panjang gelombang dilakukan dengan spektrofotometer UV-Vis dengan serapan maksimum 435,35 nm, dimana diperoleh hasil penetapan kadar urea dalam granul adalah 98,61%. 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 menunjukkan bahwa pelepasan tablet urea yang disalut dengan PLA dari waktu pelepasan urea dan interaksi antar keduanya berpengaruh nyata ($p < 0,05$) terhadap persen pelepasan urea. 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, Poliasam Laktat, NPN, Mikroba Rumen.

**USE OF POLYLACTIC ACID (PLA) POLYMER AS A COATING
MATERIAL FOR SLOW RELEASE UREA TABLETS FOR RUMINANT
SUPPLEMENTS**

Oleh: Bilqis Nurganiyu (2121012019)

Supervised By: Prof. apt. Akmal Djamaan, MS, Ph.D, Dr. apt. Rini Agustin, M.Si
dan Dr. Ir. Rusmana Wijaya Setia Ningrat, M.Rur. Sc.

Abstract

Urea is a source of non-protein nitrogen (NPN) which can be used to replace pure protein in ruminants. Urea is easily dissolved and degraded into ammonia by rumen bacteria, thus affecting the quality of ruminant animals. To maintain ammonia levels in the rumen, an alternative was designed for polymer-coated slow release urea tablets with polylactic acid (PLA) coating in ruminants. This study aims to make urea tablets using polylactic acid coatings that release more slowly in the rumen of ruminants. Analysis of urea tablets that will be carried out includes measurement of coating percentage, product characterization test, determination of urea content and release test. Characterization of urea tablets using Scanning electron microscopy (SEM), Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) methods. The determination of the wavelength was carried out using a UV-Vis spectrophotometer with a maximum absorption of 435.35 nm, where the determination of the urea content in the granules was 98.61%. The tablet formula that released the longest after 12 hours was formula six with a ratio of 6:1 PCL and urea in water or rumen fluid. This shows that the release of urea tablets coated with PLA from the time of release of urea and the interaction between the two had a significant effect ($p < 0.05$) on the percentage of urea released. The release profile of urea tablets coated with polycaprolactone in aqueous medium followed the Higuchi release kinetics model and rumen fluid medium followed the Korsmeyer-Peppas kinetics model.

Keywords: *Urea, Polylactid Acid, NPN, Rumen Microbes.*

KATA PENGANTAR

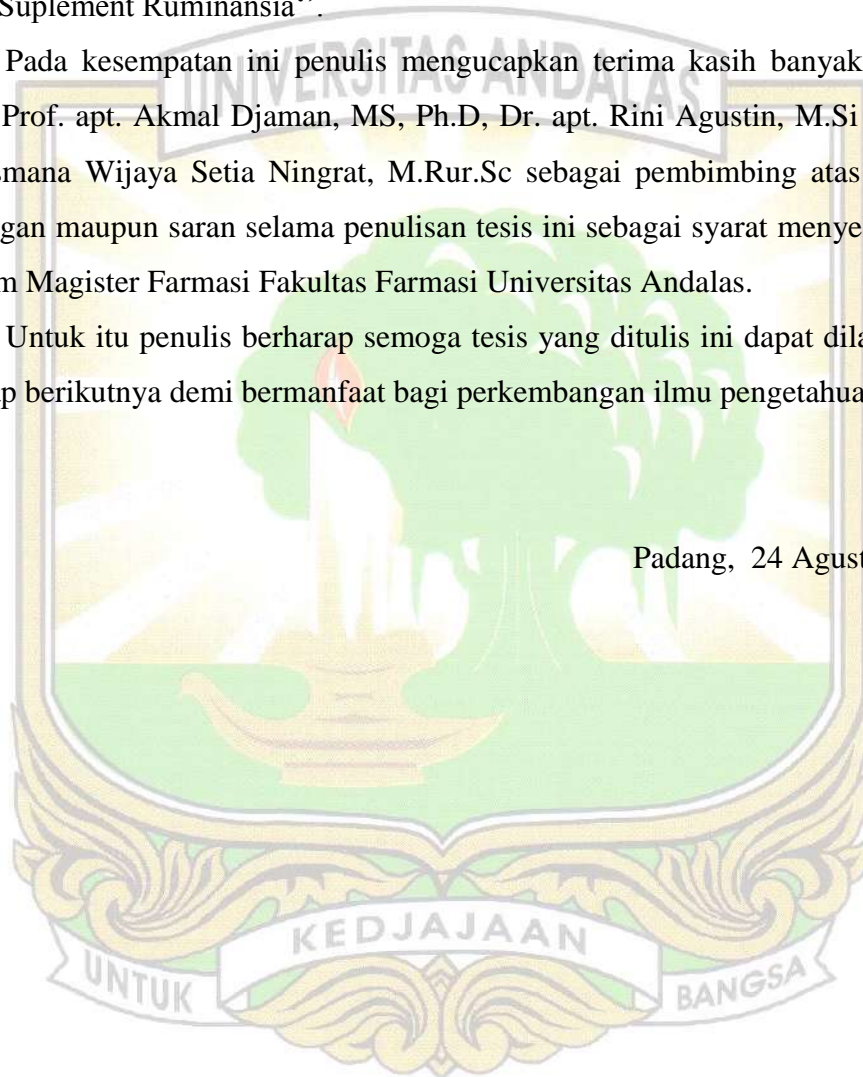
Dengan mengucapkan puji syukur atas kehadiran Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini. Tesis ini dibuat dengan hasil penelusuran penelitian yang berjudul “Penggunaan Polimer Poliasam Laktat Sebagai Bahan Penyalut Tablet Urea Lepas Lambat Untuk Supplement 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, 24 Agustus 2023

Penulis

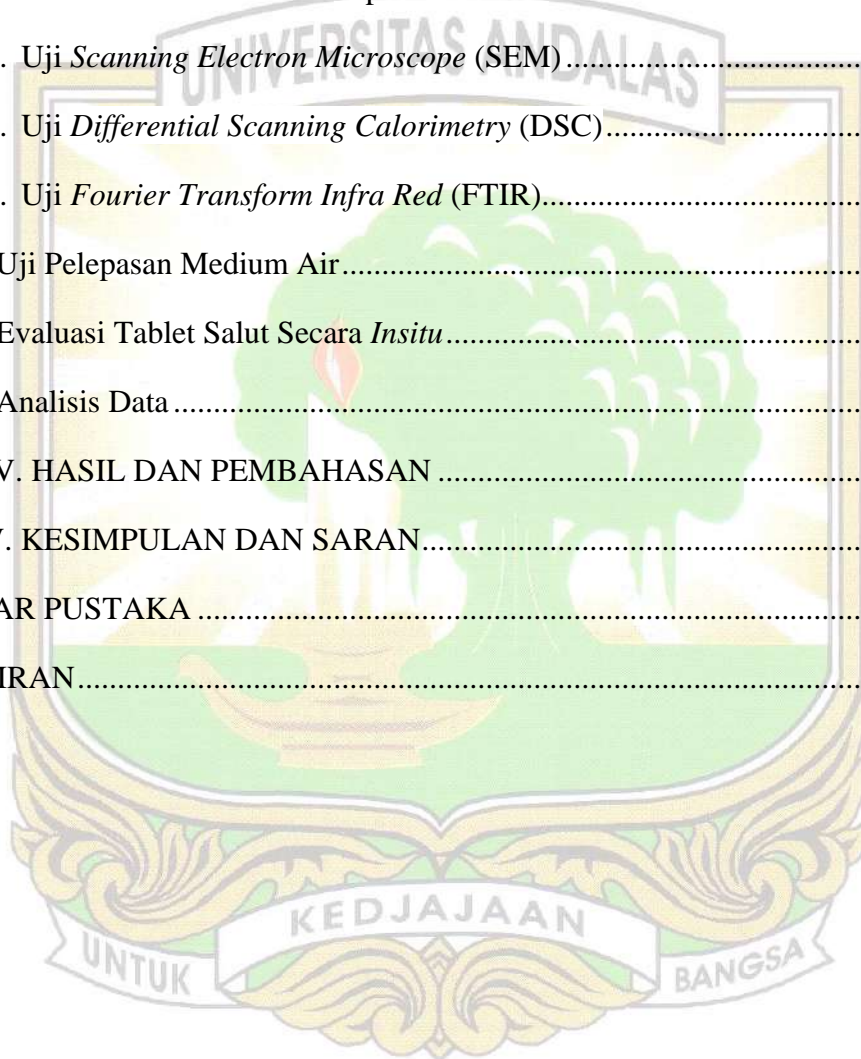


DAFTAR ISI

HALAMAN PERSETUJUAN.....	Error! Bookmark not defined.
RIWAYAT HIDUP.....	iii
PERNYATAAN.....	iv
UCAPAN TERIMAKASIH.....	vi
Abstrak.....	vi
Abstract.....	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xivii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Hipotesis Penelitian.....	4
E. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Tablet.....	5
1. Pengertian Tablet.....	5
2. Pembuatan tablet.....	5
3. Evaluasi sediaan tablet.....	7
3. Tablet Lepas Lambat.....	9
B. Ruminansia.....	11

C. Urea.....	12
D. Urea Lepas Lambat.....	14
E. Model Kinetika	15
1. Model kinetika orde nol	16
2. Model kinetika orde satu.....	17
3. Model kinetika higuchi	18
4. Model kinetika korsemeyer-peppas	18
F. Penyalutan	19
G. Polimer Penyalut	22
1. Poliasam Laktat.....	23
H. Kloroform	25
I. Metode <i>Spray coating</i>	26
J. Karakterisasi Tablet Urea Lepas Lambat	28
1. <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM).....	28
2. <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR).....	30
3. Spektrofotometer UV-Vis.....	32
4. <i>Differential Scanning Calorimeter</i> (DSC).....	35
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN.....	37
A. Waktu dan Tempat Penelitian	37
B. Alat dan Bahan.....	37
1. Alat.....	37
2. Bahan	37
C. Prosedur penelitian.....	38
1. Pemeriksaan bahan baku.....	38
2. Evaluasi urea granul.....	39
3. Persiapan bahan baku.....	42

4. Pembuatan sediaan urea tablet	42
5. Evaluasi Tablet.....	42
6. Pembuatan larutan penyalut	44
7. Penyalutan (<i>Coating</i>)	44
D. Pengukuran Porsen Penyalutan	45
E. Karakterisasi Tablet Urea Lepas Lambat.....	45
1. Uji <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM)	45
2. Uji <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC).....	45
3. Uji <i>Fourier Transform Infra Red</i> (FTIR).....	46
F. Uji Pelepasan Medium Air.....	46
G. Evaluasi Tablet Salut Secara <i>In situ</i>	46
H. Analisis Data	48
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	49
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	79
DAFTAR PUSTAKA	80
LAMPIRAN.....	88



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Anatomi ruminansia.....	11
Gambar 2	Struktur kimia urea.....	12
Gambar 3	Model metabolisme nitrogen dalam rumen.....	15
Gambar 4	Pelepasan model orde nol fomulasi obat.....	16
Gambar 5	Pelepasan model orde satu fomulasi obat.....	17
Gambar 6	Pelepasan model higuchi fomulasi obat.....	18
Gambar 7	Pelepasan model korsemeyer-peppas fomulasi obat.....	19
Gambar 8	Klasifikasi polimer <i>biodegradable</i>	23
Gambar 9	Mekanisme ring opening polymerization.....	24
Gambar 10	Ilustrasi sederhana dari <i>coating pan</i>	27
Gambar 11	Skema sederhana peralatan SEM.....	29
Gambar 12	Skema alat spektrofotometer UV-Visibel <i>single-beam</i>	33
Gambar 13	Spektrofotometer UV-Visibel <i>double-beam</i>	33
Gambar 14	Spektrum FTIR urea standar dan urea hasil sintesis.....	50
Gambar 15	Spektrum FTIR PLA standar dan PLA hasil sintesis.....	52
Gambar 16	Spektrum panjang gelombang serapan maksimum urea granul.....	53
Gambar 17	Kurva kalibrasi urea dalam aquadest dengan penambahan pereaksi <i>erlich</i>	54
Gambar 18	Mikrograf SEM tablet urea tanpa penyalut	65
Gambar 19	Mikrograf SEM tablet urea lepas lambat formula 1,2,3,4,5 dan 6 dengan perbesaran 500 kali.....	66
Gambar 20	Termogram urea, poliasam laktat, Formula 2 dan Formula 6.....	68
Gambar 21	Spektrum FTIR, overlay urea, poliasamlaktat dan formula 1, 2, 3, 4, 5, dan formula 6.....	69
Gambar 22	Kurva pelepasan urea terhadap waktu pada air.....	71
Gambar 23	Kurva pelepasan urea terhadap waktu pada rumen.....	75
Gambar 24	Alat <i>coating pan</i> skala laboratorium dan botol <i>spray</i> pada proses penyemprotan penyalut.....	89
Gambar 25	Hasil tablet urea tanpa penyalut dan tablet urea pada formula 1, 2, 3, 4, 5 dan formula 6.....	90

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Syarat penyimpangan bobot.....	43
Tabel 2	Formula penyalut tablet.....	44
Tabel 3	Komposisi larutan Mc Dougalls.....	47
Tabel 4	Hasil pemeriksaan bahan baku urea.....	49
Tabel 5	Hasil pemeriksaan bahan baku urea granul.....	49
Tabel 6	Hasil pemeriksaan bahan baku poliasam laktat.....	51
Tabel 7	Data kurva kalibrasi urea granul.....	54
Tabel 8	Data parameter validasi metode analisis.....	55
Tabel 9	Penetapan kadar urea dalam granul.....	55
Tabel 10	Hasil uji kandungan lembab granul.....	56
Tabel 11	Hasil sifat alir dan sudut diam.....	57
Tabel 12	Hasil uji kompresibilitas.....	58
Tabel 13	Hasil uji keseragaman ukuran.....	59
Tabel 14	Hasil keseragaman bobot tablet urea.....	60
Tabel 15	Hasil keragaman bobot tablet urea.....	61
Tabel 16	Hasil uji kekerasan tablet urea.....	62
Tabel 17	Hasil uji kerapuhan tablet urea.....	63
Tabel 18	Data pengukuran persen penyalutan.....	64
Tabel 19	Data pengukuran ketebalan film penyalut.....	66
Tabel 20	Hasil termogram urea, poliasam laktat, formula 2 dan formula 6	67
Tabel 21	Data hasil pembacaan spektrum FTIR.....	69
Tabel 22	Data pelepasan urea media air.....	72
Tabel 23	Data perhitungan nilai r dari beberapa kinetika pelepasan tablet urea disalut dengan poliasam laktat.....	73
Tabel 24		74
Tabel 25	Hasil uji pengukuran pH.....	77
Tabel 26	Data pelepasan urea pada rumen.....	78
Tabel 27	Data perhitungan nilai r dari kinetika pelepasan urea dengan	91

Tabel 28	penyalut poliasam laktat dalam media cairan rumen.....	92
Tabel 29	Data hasil pengujian kandungan lembab urea granul.....	93
Tabel 30	Data hasil pengujian laju alir.....	94
Tabel 31	Data hasil pengujian laju alir.....	95
Tabel 32	Data hasil kompresibilitas.....	97
Tabel 33	Data keseragaman ukuran.....	97
Tabel 34	Data keseragaman ukuran.....	98
Tabel 35	Data hasil keseragaman bobot.....	100
Tabel 36	Data hasil keragaman bobot.....	103
Tabel 37	Data hasil kekerasan tablet urea.....	106
Tabel 38	Data hasil kerapuhan tablet urea.....	107
Tabel 39	Data pengukuran persen penyalutan.....	108
Tabel 40	Data analisa regresi linear dengan menggunakan <i>Microsoft excel</i> ..	109
Tabel 41	Data uji pelepasan dan penentuan kadar urea pada media air.....	109
Tabel 42	Data uji kinetika pelepasan tablet urea lepas lambat pada media air.....	110
Tabel 43	Hasil uji normalitas data persentase pelepasan kadar urea pada media air.....	111
Tabel 44	Hasil uji homogenitas data persentase pelepasan urea pada media air.....	112
Tabel 45	Hasil uji ANOVA dua arah persen pelepasan urea pada media air.....	113
Tabel 46	Hasil uji duncan persentase pelepasan urea pada media air.....	114
Tabel 47	Data uji pelepasan dan penentuan kadar urea dalam media cairan rumen.....	114
Tabel 48	Data uji kinetika pelepasan tablet urea lepas lambat pada media rumen.....	115

rumen.....	
Hasil uji normalitas data persentase pelepasan urea pada media rumen.....	
Hasil uji homogenitas data persentase pelepasan urea pada media rumen.....	
Hasil uji ANOVA dua arah persen pelepasan urea pada media rumen.....	
Hasil uji duncan persentase pelepasan urea pada media rumen.....	

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Skema kerja.....	88
Lampiran 2	Gambar alat <i>coating pan</i> skala laboratorium dan hasil tablet urea.....	89
Lampiran 3	Data perhitungan hasil evaluasi, pengukuran persen penyalutan, penetapan kadar dan pelepasan tablet urea.....	91
Lampiran 4	Uji statistik.....	108

BAB I.

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Di Indonesia belum adanya perhatian khusus mengenai farmasi veteriner, hal ini terbukti dari jarangya penelitian dan tidak adanya formula standar untuk sediaan veteriner. Farmasi veteriner merupakan bidang kefarmasian yang berperan dalam hal pembuatan, pemakaian dan peredaran obat serta keamanan dan khasiat obat hewan sehingga dapat menjamin kesehatan hewan sekaligus kesehatan manusia dan lingkungan dari penyakit hewan (Sukandar, 2009). Dengan jarangya penelitian mengenai farmasi veteriner menjadikan peluang bagi farmasis untuk membuat sediaan hewan terutama hewan ternak ruminansia. Ruminansia merupakan hewan mamalia yang memiliki empat bagian lambung yang meliputi rumen, retikulum, omasum dan abomasum (Fernando, 2010). Untuk meningkatkan mutu hewan ternak, para peternak hewan ruminansia melakukan upaya dengan menyediakan pakan yang berkesinambungan, meningkatkan kualitas pakan serta memberikan penambahan suplemen. Salah satu suplemen bagi hewan ternak khususnya hewan ruminansia adalah urea (*carbonyl diamide*) (Patriani, 2020).

Urea merupakan sumber *non-protein nitrogen* (NPN) yang diberikan untuk ternak ruminansia akan melengkapi sebagian dari protein yang dibutuhkan, karena urea akan disintesis menjadi protein oleh mikroba dalam rumen (Gonçalves *et al.*, 2015). Pemberian suplementasi urea biasanya sekitar 35 gram urea per-hari cukup untuk 400 kg sapi (kurang lebih 0,1 g/kg berat badan). Pada kambing pemberian suplementasi urea sekitar 15 g/hari, pakan dengan kandungan urea 3% sama dengan 30g/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). Urea harus menyediakan tidak lebih dari 3% dari ransum konsentrat atau 1% dari total asupan pakan (Departemen of industry, Tourism and Trade, 2021).

Penambahan urea dalam pakan yang dilakukan dengan tidak berhati-hati dapat menimbulkan dampak negatif seperti turunnya palatabilitas pakan, keracunan dan terganggunya proses fermentasi dalam rumen dimana rumen merupakan bagian terpenting dari sistem pencernaan hewan ruminansia (Rush *et al.*, 1976; Sharma *et al.*, 2017). Urea cepat larut dalam rumen dan penyerapan NH_3 bakteri rumen belum selesai sehingga menyebabkan akumulasi dan dieksresi nitrogen ke dalam urin (Cheng *et al.*, 2015). Untuk meningkatkan urea sebagai suplemen adalah dengan mengupayakan pelambatan pelepasannya menjadi NH_3 di dalam rumen sehingga dapat dimanfaatkan dengan efisien oleh mikroba rumen (Harrison & Karnezos. 2005).

Urea lepas lambat dapat mengendalikan laju degradasi urea dan pelepasan NH_3 ke dalam rumen serta meningkatkan efisiensi rumen (Grossi *et al.*, 2021). Salami *et al.* (2020) memberikan tinjauan naratif literatur ilmiah yang menyoroti potensi urea lepas lambat dalam meningkatkan efisiensi penangkapan nitrogen (N) rumen, sintesis protein mikroba, dan pencernaan serat, dengan konsekuensi peningkatan produktivitas dan efisiensi hewan (sapi, kerbau, domba, dan kambing). Perlakuan pemberian dosis starea (produk urea lepas lambat) di dalam ransum dilaporkan menunjukkan efek peningkatan dalam pertumbuhan penggemukkan pada daging sapi (Gonzales *et al.*, 2019). Guerrero *et al.*, (2008) mengemukakan bahwa tablet lepas lambat dengan penyalutan dapat mengembangkan sumber N untuk pelepasan lambat dalam rumen.

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 (Depkes RI, 2020). Pelepasan obat yang diperlambat dapat dicapai dengan salut penghalang, penyalutan bertujuan untuk meningkatkan kestabilan sehingga dapat mengurangi kemungkinan degradasi obat (Chairunnisa *et al.*, 2018). Untuk mempertahankan kadar ammonia dalam rumen dirancang alternatif urea tablet pelepasan lambat berlapis polimer. Salah satu polimer penyalutan yang sering digunakan sebagai bahan penyalut adalah poliasam laktat (PLA).

PLA merupakan hasil polimerisasi asam laktat (*asam 2-hidroksi propanoat*) yang dapat dihasilkan melalui metabolisme mikroorganisme tertentu (Silva, *et al.*, 2019). Sifat PLA yang dapat terdegradasi oleh proses hidrolisis dalam tubuh dan tidak menimbulkan efek yang berbahaya bagi tubuh, membuat polimer jenis ini semakin banyak penerapannya dalam bidang farmasetika dan medis (Zuo *et al.*, 2014). Rahmayetty *et al.*, (2016) melakukan sintesis polilaktida dari asam laktat dengan metode polimerisasi pembukaan cincin menggunakan katalis lipase. Trinanda *et al.*, (2017) membuktikan bahwa buah mangrove mengandung PLA yang dapat dikembangkan sebagai sintesis bioplastik dengan uji FTIR. Berbagai campuran PLA telah dieksplorasi untuk berbagai aplikasi biomedis seperti penghantaran obat, implan, jahitan dan rekayasa jaringan (Shingvi *et al.*, 2019). Dengan sifat tersebut, polimer PLA dapat dipertimbangkan sebagai alternatif polimer untuk pembentukan kemasan *antistatic* ramah lingkungan (Rahmayetty *et al.*, 2017; Wong, 2020).

Dalam penelitian ini diharapkan poliasam laktat (PLA) dapat digunakan sebagai penyalut tablet urea sehingga menghasilkan tablet 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 karena eksresinya yang cepat.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah poliasam laktat (PLA) dapat digunakan sebagai penyalut tablet urea lepas lambat untuk suplemen ruminansia?.
2. Bagaimana karakterisasi, kualitas dan laju pelepasan urea tablet lepas lambat menggunakan penyalutan PLA sebagai suplemen ruminansia ?.

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mendapatkan formula penyalutan tablet urea dengan polimer PLA yang menghasilkan tablet lepas lambat sebagai suplemen ruminansia.
2. Untuk mengidentifikasi karakterisasi, kualitas dan laju pelepasan tablet urea lepas lambat menggunakan penyalutan PLA sebagai suplemen ruminansia.

D. Hipotesis

H_1 : Penyalutan tablet urea lepas lambat menggunakan penyalut poliasam laktat dapat menghasilkan film penyalut yang memiliki karakteristik dan laju pelepasan yang baik untuk suplemen hewan ruminansia.

H_0 : Penyalutan tablet urea lepas lambat menggunakan penyalut poliasam laktat tidak dapat menghasilkan film penyalut yang memiliki karakteristik dan laju pelepasan yang baik untuk hewan ruminansia.

E. Manfaat Penelitian

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 wahana 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 dapat memberikan informasi tentang karakteristik penyalutan tablet urea menggunakan penyalut poliasam laktat sebagai suplemen ruminansia.
- c. Untuk peneliti sendiri, penelitian ini menambah wawasan dan pengetahuan serta pengalaman dalam meneliti, serta diharapkan dapat dilanjutkan untuk pengembangan penelitian selanjutnya.

BAB II.

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tablet

1. Pengertian Tablet

Tablet merupakan bentuk sediaan padat yang terdiri dari satu atau lebih bahan obat yang dibuat dengan pemadatan. Tablet juga memiliki perbedaan dalam ukuran, bentuk, berat, kekerasan ataupun ketebalannya. Kebanyakan tipe atau jenis tablet dimaksudkan untuk ditelan dan kemudian dihancurkan dan kemudian melepaskan bahan obat yang ada di dalam tablet tersebut ke dalam saluran pencernaan (DepKes RI, 2020).

Tablet yang mengandung bahan farmasi aktif (API) yang sensitif terhadap cahaya, oksidasi, atau kelembaban dapat dilindungi oleh lapisan film, yang mengarah pada peningkatan stabilitas produk obat selama pembuatan dan penyimpanan. Selain itu, pelapisan film dapat mengontrol pola pelepasan obat tablet dalam hal lokasi, kecepatan, dan waktu (Lee *et al.*, 2020). Tablet dicetak dari serbuk kering, kristal atau granulat, umumnya dengan penambahan bahan pembantu, pada mesin yang sesuai, dengan menggunakan tekanan tinggi. Tablet dapat memiliki bentuk silinder, kubus, batang, atau cakram, serta bentuk seperti telur atau peluru. Garis tengah tablet pada umumnya 5-17 mm, sedangkan bobot tablet 0,1-1 g (Voigt, 1995).

2. Pembuatan Tablet

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

1. Metode Granulasi Basah

Metode granulasi basah 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 eksipien 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 (Chaerunisaa *et al.*, 2009).

2. Metode Granulasi Kering

Metode granulasi kering digunakan dalam formulasi bersifat termolabil atau sensitif terhadap lembap dan panas, serta memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang relatif buruk (Harbir, 2012). 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 (DepKes RI, 2014). Keuntungan granulasi kering adalah tidak diperlukan panas dan kelembapan dalam proses granulasi sehingga cocok untuk zat aktif dan eksipien yang sensitif terhadap panas dan lembap (Sirisha *et al.*, 2018).

3. Metode Kempa Langsung

Tablet kempa dibuat dengan memberikan tekanan tinggi pada serbuk atau granul menggunakan cetakan baja (Ditjen POM, 1995). Metode Kempa Langsung yaitu pembuatan tablet dengan kecepatan tinggi (DepKes RI, 2014). Metode kempa dilakukan dengan mengempa serbuk atau granul dengan tekanan tinggi dengan mesin tablet menggunakan cetakan yang disebut punches dan dies (USP-NF, 2018). Kempa langsung hanya membutuhkan 2 langkah dalam prosesnya yaitu pencampuran dan pengempaan (Qiu, *et al.*, 2009; Gohel, 2005).

Metode pembuatan tablet yang sering digunakan adalah metode kempa langsung, karena paling efektif dan efisien bagi industri (Debjit, *et al.*, 2016). Diperkirakan kurang dari 20 persen zat aktif dapat dikempa

langsung menjadi tablet. Selebihnya (80%) zat aktif yang ada tidak memiliki sifat alir, dan kompresibilitas yang baik untuk dapat langsung dikempa menjadi tablet. Penggunaan bahan penolong yang tepat dan dapat langsung dikempa dapat menghasilkan tablet yang berkualitas (Pharmatips, 2020).

3. Evaluasi 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).

c. Keragaman bobot

Lakukan penetapan kadar zat aktif pada contoh bens yang mewakili menggunakan metode analisis yang sesuai. Nilai ini disebut hasil A, dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket (seperti tertera pada perhitungan nilai penerimaan) dengan asumsi kadar (bobot zat

aktif per obat satuan sediaan) homogen. Ambil tidak kurang dari 30 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 Erweka friabilator (Handosoewignyo dan Fudholi, 2013). Syarat uji kerapuhan tablet yaitu tablet dianggap cukup baik bila hasilnya kurang dari 0,8% (Depkes RI, 2020) dengan menggunakan rumus di bawah 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 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 ke dalam peredaran darah untuk memberikan efek terapi. Persyaratan dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) dari jumlah yang tertera pada etiket. Alat yang digunakan adalah Dissolution tester (Depkes RI, 2020)

4. Tablet Lepas Lambat

Sediaan lepas lambat merupakan sediaan yang dirancang untuk melepaskan obat ke dalam tubuh secara perlahan-lahan atau bertahap supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang kerja obat (Ansel, 1989). Sediaan lepas lambat memiliki Keunggulan antara lain mengurangi frekuensi pemberian, mengurangi efek merugikan karena tidak ada fluktuasi kadar obat di dalam darah, serta durasi efek terapi yang diinginkan lebih panjang (Arora, 2005). 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 (Depkes RI, 2020).

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).

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) :

1. Biaya produksi lebih mahal dibandingkan sediaan konvensional
2. Adanya dose dumping yaitu sejumlah besar obat dari sediaan obat dapat lepas secara cepat
3. Mengurangi fleksibilitas pemberian dosis
4. 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
5. Tidak dapat digunakan untuk obat yang memiliki dosis besar
6. Tidak semua zat aktif sesuai dengan sediaan lepas lambat.

Faktor faktor biologi yang mempengaruhi desain bentuk sediaan lepas lambat peroral diantaranya adalah (Siregar dan Wikarsa, 2010) :

a. 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.

b. Absorpsi

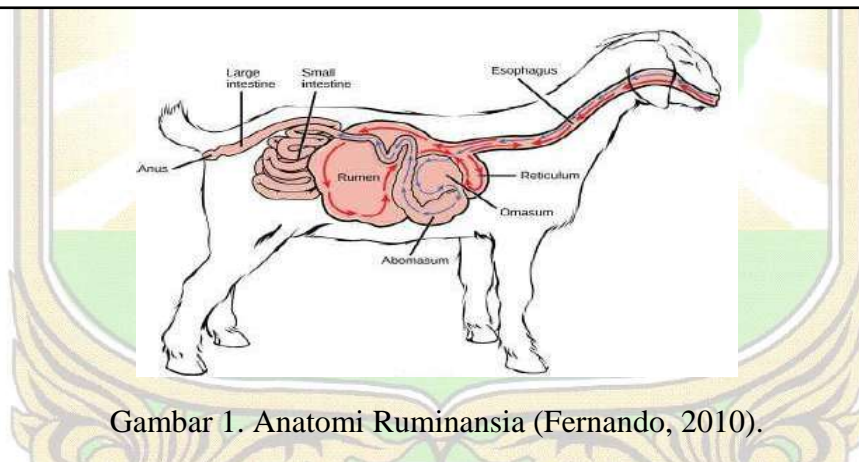
Jika kita berasumsi waktu tinggal obat dan bentuk sediaan dalam tempat absorpsi saluran gastrointestinal adalah 8-12 jam, maka $t_{1/2}$ absorpsi maksimum seharusnya sekitar 3-4 jam. Sebaliknya, sediaan obat sampai di tempat absorpsi sebelum obat dilepaskan secara menyeluruh. Hal ini berhubungan dengan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

c. Metabolisme

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

B. Ruminansia

Ruminansia merupakan ternak yang termasuk ke dalam kelompok hewan bertulang belakang, mempunyai rahang, memiliki kaki berkuku genap dan tanduk yang strukturnya berongga, menyusui anaknya dan mempunyai sistem pencernaan makanan yaitu memamah biak. Hewan yang termasuk ke dalam ruminansia adalah sapi, kerbau, kambing dan domba. Lambung ruminansia terdiri atas empat bagian yaitu rumen (lambung pertama dengan kapasitas 100-230 liter pada sapi), retikulum (lambung ke dua atau perut jala), omasum (lambung ke tiga atau perut buku) dan abomasum (lambung keempat atau perut sejati) (Gambar 1) (Wang *et al.*, 2014).



Gambar 1. Anatomi Ruminansia (Fernando, 2010).

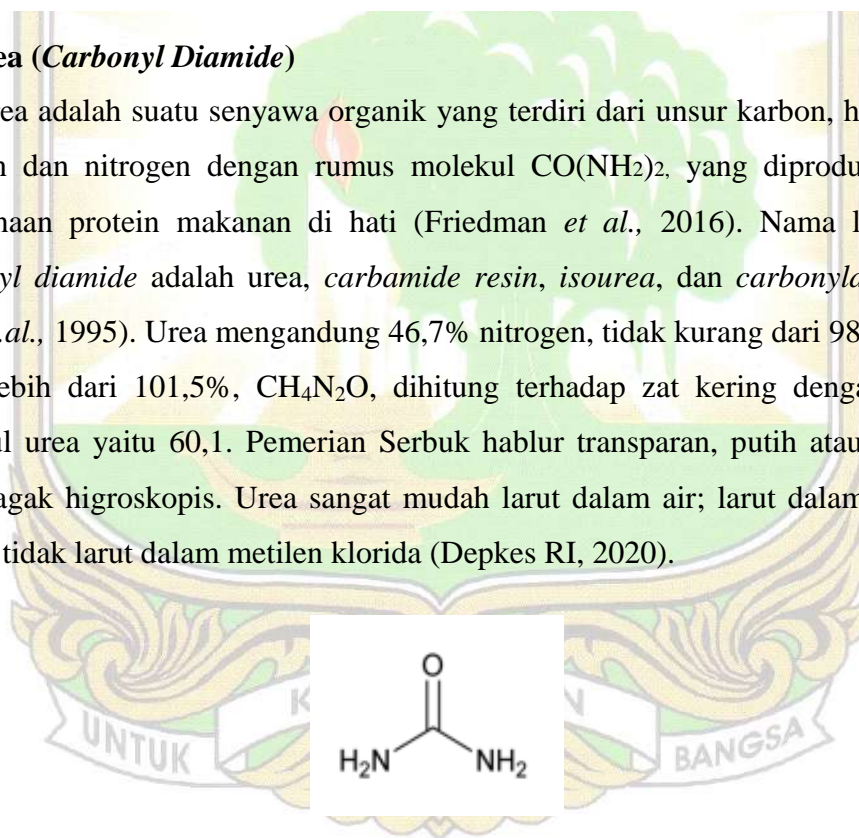
Sistem pencernaan pada ruminansia sebagian besar melalui peran mikroba untuk memecah pakan di rumen dan retikulum, aktivitas enzimatis pada abomasum dan usus kecil, serta mikroba di sekum dan usus besar (Miltko *et al.*, 2016). Rumen merupakan kompartemen lambung terbesar yang memiliki fungsi sebagai tempat penampung makanan sementara yang di dalamnya 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. Ada 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 (Sari, 2017).

Ternak ruminansia dapat mencerna pakan berserat tinggi dan mengubahnya menjadi daging. Kemampuan itu menunjukkan hewan ruminansia memiliki proses pencernaan yang khas (Sarwono & Arianto, 2005). Ketersediaan pakan yang memiliki kualitas dan kuantitas baik akan mencukupi kebutuhan hidup pokok dan kebutuhan produksi ternak. Kualitas pakan meliputi kandungan nutrisi pada pakan yang terdiri dari energi, protein, mineral, vitamin dan kandungan zat anti nutrisi, sedangkan kuantitas pakan akan menentukan kapasitas pakan yang dapat dimanfaatkan oleh ternak (Sitindaon, 2013).

C. Urea (*Carbonyl Diamide*)

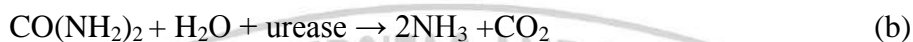
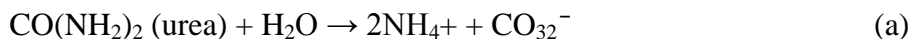
Urea adalah suatu senyawa organik yang terdiri dari unsur karbon, hidrogen, oksigen dan nitrogen dengan rumus molekul $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$, yang diproduksi dari pencernaan protein makanan di hati (Friedman *et al.*, 2016). Nama lain dari *carbonyl diamide* adalah urea, *carbamide resin*, *isourea*, dan *carbonyldi amine* (Lee *et al.*, 1995). Urea mengandung 46,7% nitrogen, tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5%, $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$, dihitung terhadap zat kering dengan berat molekul urea yaitu 60,1. Pemerian Serbuk hablur transparan, putih atau hampir putih, agak higroskopis. Urea sangat mudah larut dalam air; larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam metilen klorida (Depkes RI, 2020).



Gambar 2. Struktur Kimia Urea (Depkes RI, 2020).

Berdasarkan Standar Nasional Indonesia (SNI) 2801:2010 revisi dari SNI 02-2801-1998, nilai standar baku mutu pupuk urea berbentuk butiran mencakup kadar nitrogen (min 46 %), air (maks 0,5 %) biuret (maks 1 %), untuk bentuk granul 11 kadar nitrogen (min 46 %), air (maks 0,5%), biuret (maks 2 %),

berwarna putih, dan bentuk butiran tidak berdebu (Badan Standardisasi Nasional, 2010). *Carbonyl Diamide* (urea) sangat mudah larut dalam air, larut dalam etanol, dan praktis tidak larut dalam metilen klorida (DepKes RI, 2020). Berikut reaksi hidrolisis urea dalam air (Maxwell, 2004):



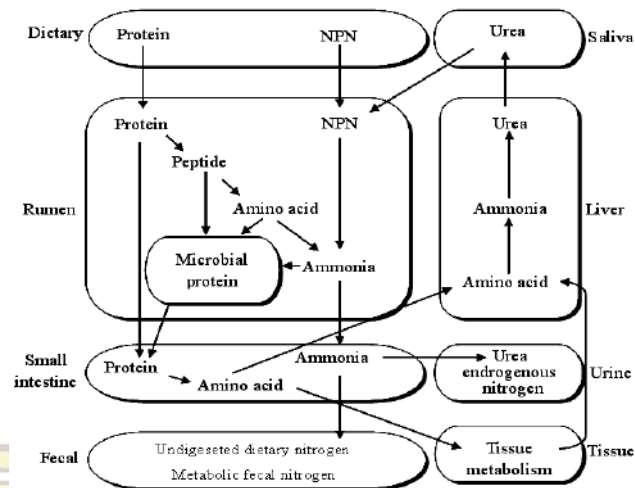
Urea dengan cepat dihidrolisis menjadi NH_3 dalam rumen di jam pertama setelah dikonsumsi, dan ketika diberi makan berlebihan mungkin sebagian bertanggung jawab atas rendahnya efisiensi N dalam rumen oleh bakteri rumen (Johnson and Clemens, 1973; Calsamiglia et al., 2010). Urea merupakan sumber nitrogen bukan protein yang dapat digunakan menggantikan protein murni bagi ternak sapi. Penggunaannya sebagai suplemen sumber nitrogen memerlukan kombinasi dengan pakan sumber karbohidrat mudah terfermentasi (Harrison & Karnezos, 2005).

Pemberian suplementasi urea biasanya sekitar 35 gram 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. Pada sapi, urea diberikan sebanyak 0,3-0,5 g/kg/hari (400 hingga 600 gram untuk 400 kg) bersifat racun dan 1-1,5 g/kg/hari (400 hingga 600 gram untuk 400 kg sapi) bisa berakibat fatal (Departemen of industry, Tourism and Trade, 2021). Kelebihan protein dalam pakan diatas batas maksimum akan diikuti dengan peningkatan pembentukan urea dalam hati, peningkatan kadar urea dalam darah, perubahan komposisi cairan dalam uterus dan penurunan tingkat konsepsi (Cheng *et al.*, 2015). Protein pakan yang tinggi yang berasal dari konsentrat pada sapi perah dilaporkan terkait dengan penurunan tingkat konsepsi, pH uterus, dan fungsi ovarium sehingga justru dapat mengganggu kinerja reproduksi sapi perah (Fang *et al.*, 2019).

D. Urea Lepas Lambat.

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 nitrogen (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 & Wanapat, 2010).

Sediaan urea lepas lambat dapat menjadi pilihan yang lebih baik dan aman sebagai sumber nitrogen dibandingkan dengan urea atau senyawa nitrogen nonprotein lainnya. Sediaan urea lepas lambat dapat menggantikan sumber protein yang lebih mahal dan aman diperkenalkan dalam pakan ruminansia (Joysowal *et al.*, 2019). Urea plasma dan kadar amonia rumen mencapai puncaknya relatif lebih cepat setelah pemberian pakan pada ruminansia, dalam waktu 1-4 jam, dan kemudian menurun setelahnya (Gustafson *et al.*, 1993). Sifat pelepasan lambat telah dicapai menggunakan pengikatan urea ke substrat seperti kalsium klorida untuk mengontrol laju pelepasan NH_3 dari urea (Hutingtondkk., 2006; Golombeskidkk., 2006).



Gambar 3. Model metabolisme nitrogen dalam rumen (Wanapat, 1999).

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). Terdapat bermacam jenis urea lepas lambat yang sudah diproduksi dan tersedia di pasar yaitu urea granul, urea tablet, urea *coated* silika, urea *coated* sulfur (Shaviv, 2000). Menurut Trenkel (2010) prosedur utama untuk mempersiapkan urea *slow release* adalah dengan menyalut (*coating*) urea dengan bahan yang tidak larut air (*insoluble water*), *semipermeable* atau *impermeable* yang memiliki pori-pori sehingga tekanan air kelarutan urea dan laju pelepasan hara dapat dikontrol.

E. Model Kinetika Pelepasan

Kinetika pelepasan obat ditentukan berdasarkan harga koefisien regresi terbesar dari analisis regresi model kinetika pelepasan obat (Suprianto, 2016). Sediaan lepas lambat dapat menggambarkan profil pelepasan atau model kinetika pelepasan melalui uji release atau uji pelepasan yang hasilnya kemudian dimasukkan ke dalam persamaan model kinetika pelepasan obat. Berikut model-model kinetika pelepasan obat, seperti orde nol, orde satu, Higuchi dan Korsmeyer-Peppas sehingga dapat diketahui mekanisme pelepasan sediaan lepas lambat tersebut.

1. Model Kinetika Orde Nol

Orde nol merupakan model yang ideal pelepasan obat dalam rangka mencapai aksi farmakologi berkepanjangan (Suprianto, 2016). Model orde nol dapat digunakan untuk menggambarkan disolusi obat dari beberapa jenis modifikasi bentuk pelepasan sediaan obat, seperti beberapa sistem transdermal, sistem osmotik, matriks tablet dengan obat yang kelarutan rendah seperti pada persamaan berikut (Kakar *et al.*, 2014):

$$Q_t = Q_0 - K_0 t$$

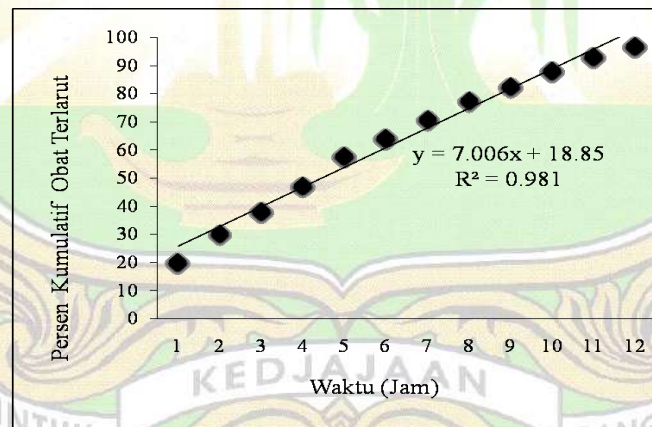
Dimana:

Q_t = jumlah obat yang di lepaskan dalam waktu t

Q_0 = jumlah awal obat yang terdisolusi

K_0 = Konstanta orde nol.

Sistem pelepasan orde nol merupakan sistem pelepasan yang ideal untuk sediaan sustained release. Kinetika orde nol diperoleh dengan cara memplotkan persen kumulatif pelepasan obat terhadap waktu (Dash *et al.*, 2010).



Gambar 4. Pelepasan Model Orde Nol Fomulasi Obat (Kakar *et al.*, 2014).

Sediaan memiliki pelepasan orde nol akan melepaskan zat aktif dengan kecepatan konstan. Peningkatan konsentrasi obat berbanding lurus dengan waktu (Aiache, 1993). 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).

2. Model kinetika Orde Satu

Kinetika obat model ini digunakan untuk mendeskripsikan absorpsi dan/atau eliminasi dari beberapa obat, meskipun secara konseptual sulit untuk dijelaskan secara teoritis. Kecepatan pelepasan pada sistem ini bergantung pada konsentrasi. Kecepatan pada waktu tertentu sebanding dengan konsentrasi obat yang tersisa dalam sediaan pada saat itu. Kinetika pelepasan orde satu memiliki persamaan sebagai berikut:

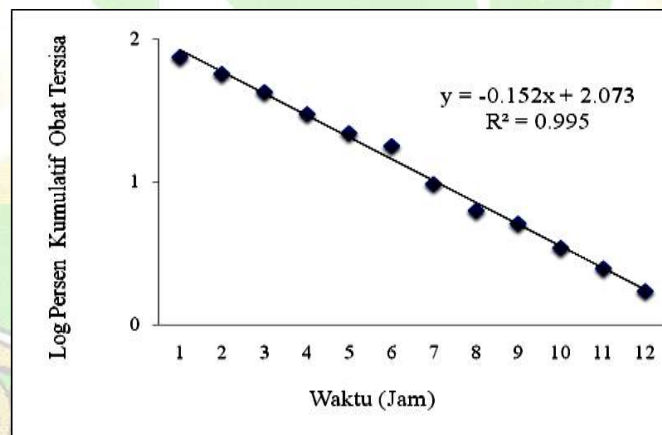
$$\text{Log } Q_t = \text{Log } Q_e + K_i \cdot t / 2,303$$

Dimana:

Q_t = jumlah obat yang di lepaskan dalam waktu t .

Q_e = jumlah awal obat yang terdisolusi.

K_i = Konstanta orde satu.

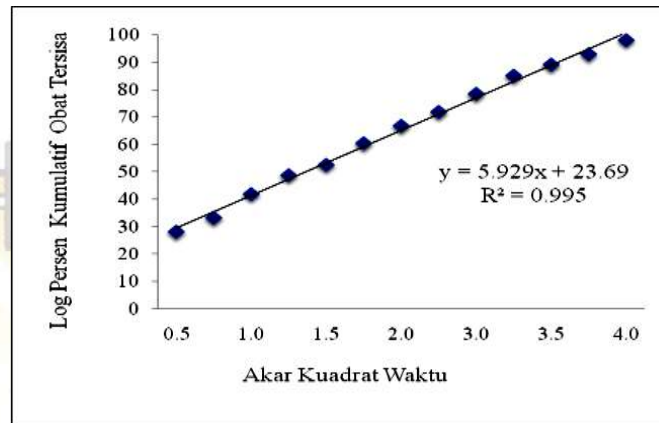


Gambar 5. Pelepasan Model Orde Satu Fomulasi Obat (Shaikh, *et al.*, 2015).

Kinetika pelepasan orde satu dapat diperoleh dengan cara memplotkan logaritma persen kumulatif obat yang tersisa terhadap waktu yang akan menghasilkan garis lurus terhadap $-k/2,303$ (Ramteke *et al.*, 2014). Plot logaritma fraksi obat terhadap waktu akan linear jika pelepasan memenuhi kinetika pelepasan orde satu (Shaikh, *et al.*, 2015).

3. Model Kinetika Higuchi

Model Higuchi mendefinisikan ketergantungan linear dari fraksi aktif yang dilepaskan per unit (Q) dari akar kuadrat waktu. Laju pelepasan obat dari matriks yang tidak larut umumnya akan mengikuti sistem pelepasan Higuchi.



Gambar 6. Pelepasan Model Higuchi Formulasi Obat (Shaikh, et al., 2015).

Kinetika pelepasan model Higuchi dapat diperoleh dengan cara memplotkan persen kumulatif pelepasan obat terhadap akar waktu (Shaikh, et al., 2015). Data yang diperoleh kemudian diplot sebagai “% Kumulatif obat yang terlepas (% cumulative drug release) vs akar dari waktu, atau menggunakan persamaan :

$$Q_t = \sqrt{[2DS(A - 0.5S)]} \times \sqrt{t} \text{ dengan bentuk sederhana } Q_t = kH \sqrt{t}$$

Dimana:

Q_t = jumlah obat (mg)

kH = tetapan orde Higuchi (mg/jam^{1/2})

t = waktu (jam)

4. Model Kinetika Korsmeyer-peppas

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

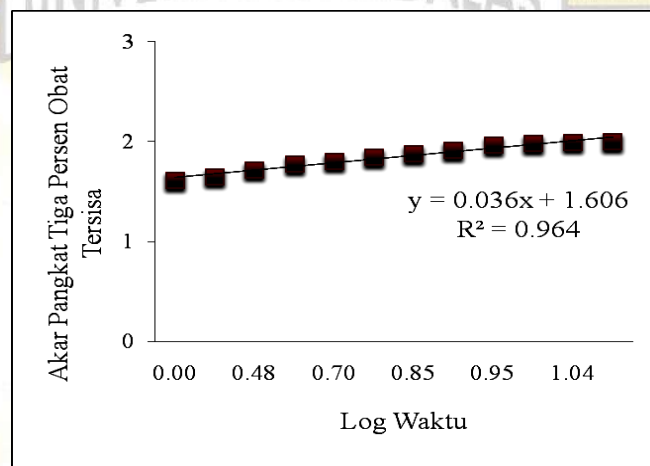
$$Q_t/Q_0 = Ktn$$

Dimana:

Q_t/Q_0 = fraksi obat yang dilepaskan pada waktu t

K = Konstanta laju

n = eksponen difusi yang menunjukkan mekanisme transportasi obat melalui polimer.



Gambar 7. Pelepasan Model Korsmeyer-Peppas Formulasi Obat (Kakar *et al.*, 2014).

Untuk mempelajari kinetika pelepasan, data yang diperoleh dari penelitian *in vitro* pelepasan obat yang diplot sebagai log persentase kumulatif pelepasan obat terhadap log waktu akan linear jika pelepasan memenuhi kinetika pelepasan Korsmeyer-Peppas (Voight, 1994).

F. Penyalutan

Penyalutan merupakan sebuah kemajuan teknologi, formula pelapisan dan optimalisasi proses menggunakan metode ilmiah telah mengambil alih dari metode penyalutan secara tradisional. Tablet salut adalah tablet yang dilapisi dengan satu atau lebih lapisan campuran berbagai zat seperti resin, gum gula, *plasticizer*, dll. Zat yang digunakan untuk pelapis biasanya digunakan sebagai larutan atau suspensi dalam kondisi di mana kendaraan menguap (Hemchand, 2017). Penyalutan pada sediaan tablet dipilih karena merupakan sediaan bentuk

solid dan memiliki kestabilan paling baik. Penggunaan formula dengan penyalut berfungsi untuk menjaga kualitas tablet dari pengaruh kelembaban. Penyalutan tablet dengan selaput akan melindungi zat inti yang bersifat mudah teroksidasi dan higroskopis sehingga diharapkan kualitas dan kadar zat inti akan stabil dalam jangka waktu yang lama (Yunarto *et al.*, 2017).

Manfaat tablet penyalut adalah menyembunyikan rasa pahit bau, perlindungan fisik dan kimia, dan juga perlindungan lingkungan. Tujuan penyalutan tablet adalah untuk meningkatkan umur simpan obat, apabila ada kehilangan bahan yang mudah menguap dapat dikurangi, meningkatkan 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 (Ganguly, 2022).

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

1. Penyalutan gula

Penyalutan dengan gula didefinisikan sebagai penyelimutan 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 diselimuti dengan lapisan yang relatif tipis dari material yang sesuai. Lapisan penyalut tidak mengubah bentuk dari inti. 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.

3. 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 ke dalam tablet inti dan yang lain pada lapisan penyalut dan zat yang peka terhadap cahaya dapat dimasukkan ke dalam tablet inti.

Proses penyalutan ini diklasifikasikan menjadi beberapa metode, yaitu (Pattankude, 2019):

- a. *Vapour deposition coating*, merupakan proses yang terjadi di bawah tekanan atmosfer dan digunakan untuk menyerahkan lapisan dari material atom ke atom atau molekul ke molekul pada permukaan padatan. Proses ini memiliki dua tipe yaitu
 - *Physical vapour deposition (PVD)*: Operasi PVD dilakukan pada suhu yang relatif lebih rendah. Metode PVD dilakukan dengan tiga metode yang disebut sebagai penguapan, dispersi dan pelapisan ionik (Pattankude, 2019).
 - *Chemical vapour deposition (CVD)*: Proses ini mengalami vakum tinggi dan banyak digunakan dalam industri semi konduktor yang menyediakan lapisan pelapis yang solid, berkualitas tinggi, dan tahan tinggi pada substrat apapun (Fotovvati *et al.*, 2019).

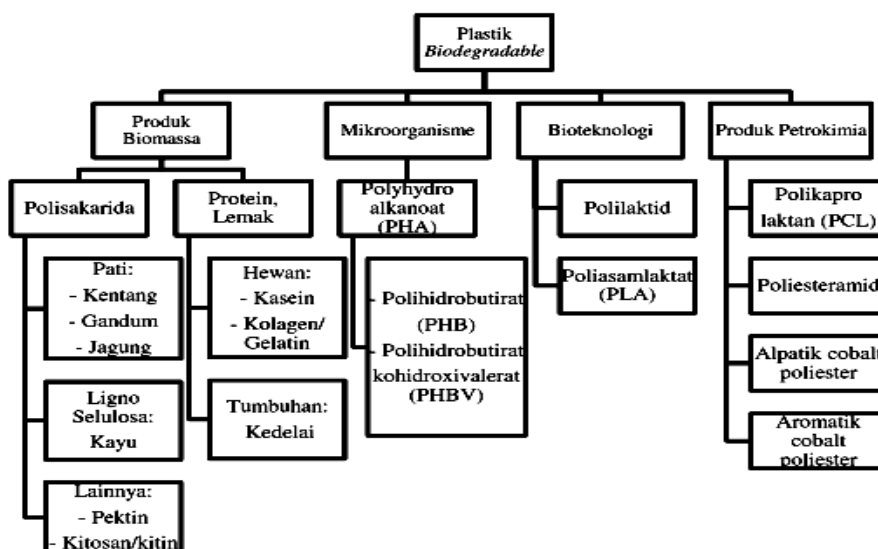
- b. *Electro-deposition (ELD) coating* adalah proses elektrokimia yang digunakan untuk membentuk lapisan logam padat dengan distribusi ketebalan yang seragam pada substrat konduktif (Fotovvati *et al.*, 2019).
- c. *Roll to roll coating proses*, adalah proses yang digunakan untuk perangkat elektronik pada gulungan plastik fleksibel atau logam foil (Pattankude, 2019).
- d. *Spraying process*, terdiri dari:
 - *Powder coating process*, merupakan proses yang mirip dengan proses pengecatan, akan tetapi proses ini menggunakan serbuk kering.
 - *Thermal spray coating process*, pada proses ini bahan yang digunakan dipanaskan atau dilelehkan terlebih dahulu lalu disemprotkan ke permukaan objek. *Thermal spray coating* melibatkan pemanasan bahan dalam bentuk bubuk atau kawat ke keadaan cair atau semi-cair.
 - *Plasma Spraying*, 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 seperti bahan keramik tahan api, sermet dan lain-lain (Pattankude, 2019).

Pelapisan atau penyalutan adalah salah satu metode efektif yang digunakan dalam bentuk sediaan pelepasan terkontrol. Penyalutan merupakan cara untuk mencapai stabilitas, penampilan yang menarik, penyerapan yang mudah atau untuk menutupi rasa dan bau yang tidak enak dari obat dalam tablet. Formulasi penyalutan melibatkan polimer, yang mana polimer bertindak sebagai pembentuk dengan berbagai aditif lain seperti *plasticizer*, *antitack agent* dan pewarna yang larut dengan air sehingga air sebagai pelarut yang sering digunakan dalam formulasi (Nayak *et al.*, 2017).

G. Polimer

Polimer merupakan makromolekul besar yang terbentuk dari unit-unit atau monomer berulang sederhana. Salah satu kelompok polimer ini adalah plastik (Djamaan *et al.*, 2014). Polimer sangat mudah dibuat dan penerapannya mencakup berbagai bidang industri, seperti industri serat, plastik, cat perekat dan penambal serta terdiri dari beberapa bentuk yaitu cair-kental, karet lunak sampai

padatan keras (Dorel: 1995). Solusi untuk masalah pembuangan yang ditemukan pada polimer konvensional adalah polimer biodegradable. Polimer *biodegradable* adalah polimer yang terdegradasi di lingkungan oleh proses biotik dan abiotik, seperti pada Gambar 8 berikut (Aryani, 2015).

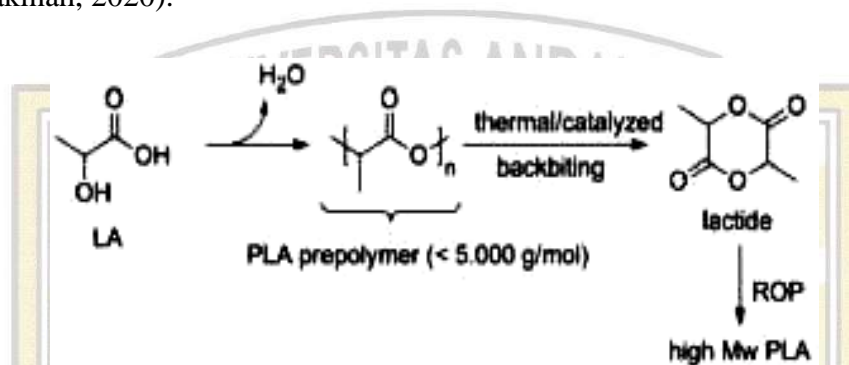


Gambar 8. Klasifikasi Polimer Biodegradable (Ashter, 2016).

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). Polimer biodegradable dapat dikelasifikasikan menjadi dua yaitu, agro-polymers dan biodegradable polyesters. Agro-polymers berasal dari produksi pertanian seperti pati (starch), kitin/kitosan, dan protein. Sedangkan biodegradable polyesters berasal dari berbasis minyak bumi, seperti polyhydroxy-alkanoates, polylactac acid, dan polycaprolactone (PCL) dari keluarga poliester alifatik (Averous & Pollet, 2012). Berbagai eksipien adalah polimer hidrofilik yang digunakan untuk mengontrol pelepasan obat. Polimer seperti poliasam laktat adalah contoh polimer yang dapat digunakan untuk pelapis.

1. Poliasam laktat

Poliasam laktat atau *polylactic acid* (PLA) dengan rumus kimia $(\text{CH}_3\text{CHOHCOOH})_n$ adalah polimer yang dapat didegradasi dan mudah terhidrolisis, senyawa polyester yang berstruktur semi-kristalin ini diproduksi melalui kondensasi langsung dari monomernya (asam laktat). PLA ditemukan pada tahun 1932 oleh Carothers yang memproduksi PLA dengan berat molekul rendah dengan memanaskan asam laktat pada kondisi vakum (Sakinah, 2020).



Gambar 9. Mekanisme ring opening polymerization (Pasaribu, 2021).

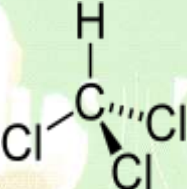
Untuk pemilihan proses produksi PLA mulanya dibentuk terlebih dahulu asam laktat dari bahan baku, kemudian asam laktat dimurnikan serta dilakukan polimerisasi untuk membentuk PLA. Asam laktat dapat diproduksi melalui dua macam proses, yaitu proses sintesis kimia dan proses fermentasi. Asam laktat akan mengalami proses pemurnian setelah tahap fermentasi agar dapat diaplikasikan untuk kebutuhan farmasi ataupun industri makanan. Selain itu, pemurnian akan meningkatkan efektivitas proses dalam menghasilkan polimer asam laktat dengan berat molekul yang lebih besar (Pasaribu, 2021).

Meskipun PLA memiliki spektrum aplikasi yang luas, ada batasan tertentu seperti laju degradasi yang lambat, hidrofobisitas, dan ketangguhan dampak rendah yang terkait dengan penggunaannya. Menggabungkan PLA dengan polimer lain dapat meningkatkan sifat atau untuk menghasilkan polimer atau campuran PLA baru untuk aplikasi target. Berbagai campuran PLA telah dieksplorasi untuk berbagai aplikasi biomedis seperti penghantaran obat, implan, jahitan dan rekayasa jaringan. PLA dan kopolimernya menjadi banyak digunakan dalam rekayasa jaringan untuk memperbaiki fungsi

jaringan yang rusak karena biokompatibilitas dan sifat mekaniknya yang sangat baik (Shingvi *et al.*, 2019).

H. Kloroform

Kloroform adalah senyawa haloalkana yang mengikat tiga atom halogen klor (Cl) pada rantai C-nya. Kloroform tergolong dalam senyawa halogen organik karena mengandung ikatan antara karbon dan halogen. Fungsi umum kloroform adalah sebagai pelarut minyak, lemak, karet, lilin, bahan anastesi dan bahan baku untuk pembuatan senyawa organik lain dalam laboratorium atau industri kimia (Rahmad *et al.*, 2018).

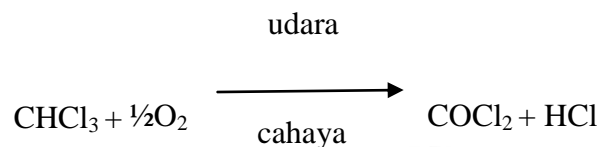
Nama	: Kloroform
Nomor registrasi	: CAS: 67-66-3
Nama lain	: Metana triklorida, triklorometana, methenil triklorida, metil triklorida, dan trikloroform
Rumus Molekul	: CHCl_3
Struktur Kimia	: 
Sifat fisik	:

Kloroform memiliki berat molekul $119,5 \text{ g mol}^{-1}$, Berat jenis relative $1,480 \text{ kg m}^{-3}$, dengan titik lebur $-63,5^\circ \text{ C}$ dan titik didih $61,3^\circ \text{ C}$, tekanan uap sebesar 209 hPa pada 20° C , densitas dari kloroform sebesar $1,48 \text{ g/cm}^3$, tegangan permukaannya $0,0271 \text{ nm}^{-1}$ pada 20° C , nilai koefisien partisi Log Kow 1,97, konstan hukum Henry dengan nilai $H = 367 \text{ Pa m}^3 \text{ mol}^{-1}$ pada 25° C . Kelarutan air dari kloroform sebesar $0,8 \text{ g/100 mL}$ suhu 20° C , dan kapasitas panasnya $0,234 \text{ kal/g}$, 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. Bahaya utama dari kloroform yaitu dapat menyebabkan iritasi sehingga digolongkan dalam senyawa berbahaya. Kristal molekul kloroform berbentuk tetrahedral (Estevez *et al.*, 2014).

Sifat kimia dari kloroform adalah sebagai berikut (Rahmad *et al.*, 2018):

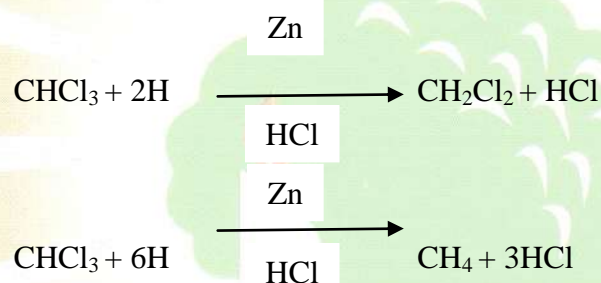
- Kloroform jika bereaksi dengan udara atau cahaya secara berlahan-lahan akan teroksidasi menjadi senyawa beracun *phosgene* (karbonil klorida).

Reaksi :



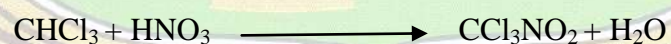
- Kloroform direduksi dengan bantuan seng dan asam klorida akan membentuk metilen klorida. Jika proses reduksi dilakukan dengan bantuan debu seng dan air akan dapat diperoleh metana.

Reaksi :



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

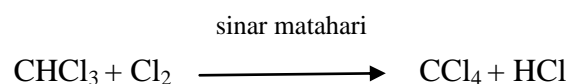
Reaksi :



Kloropikrin biasanya digunakan sebagai insektisida.

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

Reaksi:

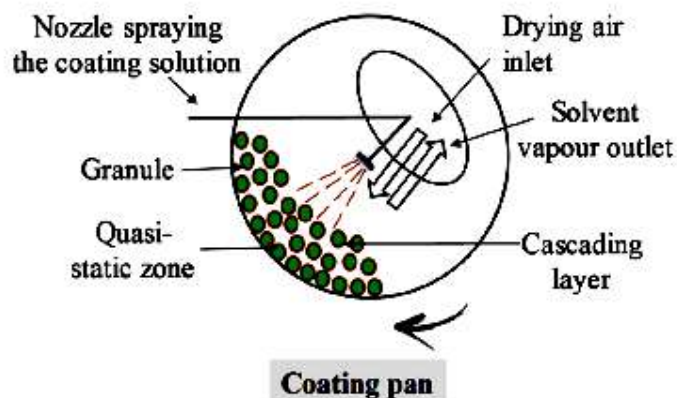


I. Metode *Spray Coating*

Metode *spray-coating* digunakan untuk memodifikasi sifat permukaan obat atau zat aktif secara berurutan untuk menutupi rasa yang tidak diinginkan, untuk mengontrol pengiriman atau untuk menstabilkan molekul (Dewettinck, 1998). *Spray coating* terdiri dari penyebaran tetesan cair dari bahan pelapis ke permukaan, untuk menghasilkan membran yang homogen. Cairan yang disemprotkan, juga disebut sebagai cangkang, dinding atau bahan pelapis, dapat berupa larutan, suspensi, emulsi atau lelehan (Kester, 1986).

Rotating coating pan adalah salah satu teknik yang paling umum digunakan untuk melapisi tablet dengan larutan polimer. Cairan pelapis dipindahkan sebagai semprotan ke permukaan tablet yang sudah ada di zona semprotan. Sistem ini menggunakan *nozzle* semprot atomisasi udara di tengah drum untuk menyemprotkan larutan pelapis dan aliran udara panas untuk menguapkan pelarut dan kemudian dilakukan pengeringan pada partikel yang telah dilapisi (Fertahi et al., 2021).

Pada saat panci diputar, sebagaimana 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 (Djamaan et al., 2018). Dapat dilihat pada Gambar 10 merupakan elemen dasar dari alat *coating pan*.



Gambar 10. Ilustrasi sederhana dari *coating pan* (Fertahi et al., 2021).

Semprotan merupakan cairan tekanan tinggi yang dihasilkan oleh dorongan tekanan melalui lubang *nozzle injector* ke dalam mekanisme sekitar. Udara atomisasi bertekanan tinggi menghancurkan larutan pelapis menjadi tetesan yang didorong melalui *nozzle spraying*. Jika penyemprotan hanya dengan udara atomisasi, tetesan larutan pelapis dapat bergerak secara langsung ke dalam area sempit permukaan tablet, yang dapat menyebabkan masalah dengan keseragaman lapisan (Pandey, 2014).

Komponen nosel 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). Oleh karena itu, baik atomisasi dan udara pola harus bertindak secara bersamaan untuk menyemprotkan tetesan secara homogen dan luas.

Spray coating seringkali jauh lebih cepat daripada teknik lainnya sebagai kepala semprotan dapat bergerak melintasi substrat lebih dari 5m per menit, dua kali lebih cepat dari yang biasanya dilaporkan kecepatan untuk pelapisan slot-die (Bishop, 2018). Tetesan larutan pelapis yang disemprotkan dipindahkan ke permukaan tablet dan dikeringkan untuk membentuk lapisan film. Energi panas

harus disuplai untuk mengeringkan panci pelapis mengalir melalui udara masuk yang dipanaskan. Kelembaban relatif dari udara masuk yang dipasok dapat memiliki dampak yang signifikan pada kelembaban terkait dari panci pelapis dan udara keluar, yang pada gilirannya mempengaruhi efisiensi pengeringan (Pandey, 2013).

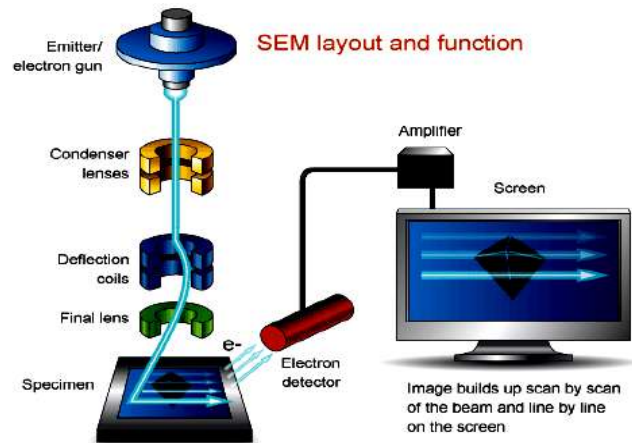
J. Karakterisasi Tablet Urea Lepas Lambat

1. *Scanning Electron Microscope (SEM)*

High-resolution scanning electron microscope (SEM) banyak digunakan untuk bahan skala mikro dan karakterisasi struktur. Namun, distorsi dalam pencitraan SEM menyebabkan kesalahan serius untuk pengukuran kuantitatif metode optik (Zhang *et al.*, 2019). *Scanning Electron Microscope (SEM)* adalah salah satu jenis mikroskop elektron yang menggambar spesimen dengan memindainya menggunakan sinar elektron berenergi tinggi dalam scan pola raster. Elektron memiliki resolusi yang lebih tinggi daripada cahaya. Cahaya hanya mampu mencapai 200 nm sedangkan elektron bisa mencapai resolusi sampai 0,1 – 0,2 nm. Elektron berinteraksi dengan atom-atom sehingga spesimen menghasilkan sinyal yang mengandung informasi tentang topografi permukaan spesimen, komposisi, dan karakteristik lainnya seperti konduktivitas listrik (Wijayanto & Bayuseno, 2014).

Peralatan utama yang terdapat pada mikroskop electron atau SEM diantaranya adalah (Wijayanto & Bayuseno, 2014):

- 1) Pistol elektron, umumnya berupa filamen yang terbuat dari unsur yang mudah untuk melepaskan elektron misal tungsten.
- 2) Lensa untuk elektron, berupa lensa bersifat magnetis karena elektron yang bermuatan negatif dapat dibelokkan oleh medan magnet
- 3) Sistem vakum, karena elektron sangat kecil dan ringan maka jika ada molekul udara yang lain elektron yang berjalan menuju sasaran akan terpecah oleh tumbukan sebelum mengenai sasaran sehingga menghilangkan molekul udara menjadi sangat penting.



Gambar 11. Skema sederhana peralatan SEM (Mohammed & Abdullah 2019).

Prinsip kerja SEM adalah sebagai berikut (Wijayanto & Bayuseno, 2014):

- 1) Sebuah pistol elektron memproduksi sinar elektron dan dipercepat dengan anoda.
- 2) Lensa magnetik memfokuskan elektron menuju ke sampel.
- 3) Sinar elektron yang terfokus memindai keseluruhan sampel dengan diarahkan oleh koil pemindai.
- 4) Ketika elektron mengenai sampel maka sampel akan mengeluarkan elektron baru yang akan diterima oleh detektor dan dikirim ke monitor (CRT).

2. *Fourier Transform Infrared (FTIR)*

Fourier transform infrared (FT-IR), merupakan salah satu instrumen yang banyak digunakan untuk mengetahui vibrasi molekul yang dapat digunakan untuk memprediksi struktur senyawa kimia (Sulistiyani & Huda, 2018). *Fourier transform infrared (FT-IR)* mengetahui informasi struktur suatu senyawa organik dengan membandingkan daerah sidik jarinya. Daerah sidik jari merupakan daerah yang mengandung bentuk absorban yang sangat kompleks,

karena seluruh jenis vibrasi bonding molekul diserap pada daerah ini (Zou *et al.*, 2021).

Wilayah IR dari spektrum elektromagnetik dibagi menjadi tiga wilayah (Mukherjee & Gowen, 2015) :

1. Wilayah energi dekat inframerah (NIR) energi yang lebih tinggi dengan bilangan gelombang rentang $14.000\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ ($0,78\text{--}2,5\text{ }\mu\text{m}$ panjang gelombang), yang sensitif terhadap nada tambahan dan kombinasi getaran,
2. Wilayah inframerah tengah (MIR) dengan rentang bilangan gelombang $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ (panjang gelombang $2,5\text{--}30\text{ }\mu\text{m}$) untuk mempelajari getaran dasar dan
3. Wilayah inframerah jauh (FIR) dengan bilangan gelombang $400\text{--}10\text{ cm}^{-1}$ (panjang gelombang $30\text{--}1000\text{ }\mu\text{m}$) untuk mempelajari rotasi (Mukherjee & Gowen, 2015).

Instrumental FT-IR adalah sebagai berikut (Dutta A, 2017):

1. *Source*

Energy IR dipancarkan dari sumber benda hitam yang bercahaya. Sinar ini melewati celah yang mengontrol besarnya energy yang bertumbukan dengan sampel.

2. *Interferometer*

Sinar memasuki interferometer yang merupakan tempat pengkodean spectral. Sinyal interferogram yang dihasilkan lalu keluar dari interferometer tersebut.

3. *Sample*

Pada komponen ini sinar ditransmisikan atau dipantulkan melalui sampel, disinilah terjadi spesifikasi frekuensi energy terjadi yang merupakan karakteristik unik dari sampel.

4. *Detector*

Detector merupakan tempat pengukuran terakhir, dimana dia dirancang khusus untuk mengukur sinyal interferogram.

5. *Reflection gratings*

Reflection gratings digunakan untuk mengurangi efek tumpang tindih dan radiasi yang menyimpang maka digunakan filter atau prisma sebelumnya. Dua atau lebih kisi sering digunakan dengan beberapa filter untuk memindai area yang lebih luas.

6. *Mirror*

Cermin digunakan untuk memfokuskan dan menyelaraskan radiasi IR. Permukaan depan cermin dilapisi dengan tempat penyimpanan vakum film logam tipis yang terbuat dari Al, Ag, atau Au. Cermin umumnya terbuat dari bahan dengan koefisien ekspansi termal yang rendah.

7. *Windows*

Digunakan untuk sel sampel dan untuk mengisolasi berbagai kompartemen dari daerah sekitar. Kriteria bahan yang dipilih yaitu, inert dengan bahan kimia yang sedang dianalisis, transparan ke IR yang ada pada daerah panjang gelombang, dan mampu dicetak menjadi berbagai ukuran dan bentuk.

8. *Komputer*

Sinyal digital dikirim ke komputer. Hasil spectrum IR adalah intensitas versus frekuensi kemudian disajikan kepada pengguna (Dutta A, 2017).

3. **Spektrofotometri UV-Vis**

Spektrofotometer UV-Vis adalah pengukuran panjang gelombang dan intensitas sinar ultraviolet dan cahaya tampak yang diabsorpsi oleh sampel. Sinar ultraviolet dan cahaya tampak memiliki energi yang cukup untuk mempromosikan elektron pada kulit terluar ke tingkat energi yang lebih tinggi. Sinar ultraviolet berada pada panjang gelombang 200-400 nm sedangkan sinar tampak berada pada panjang gelombang 400-800 nm. Pada umumnya spektrofotometer UV-Visible digunakan untuk (Dachriyanus, 2004):

1. Menentukan jenis kromofor, ikatan rangkap yang terkonjugasi dan auksokrom dari suatu senyawa organik.
2. Menjelaskan informasi dari struktur berdasarkan panjang gelombang maksimum suatu senyawa.
3. Mampu menganalisis senyawa organik secara kuantitatif dengan menggunakan hukum Lambert-Beer.

a) Prinsip Spektrofotometer UV-Vis

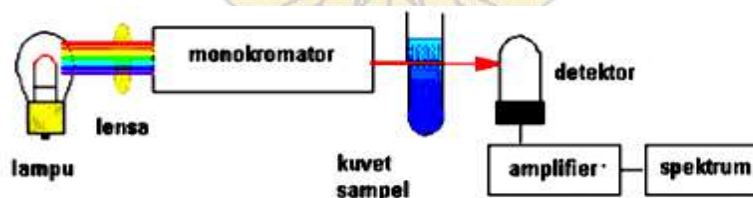
Ketika suatu atom atau molekul menyerap cahaya maka energi tersebut akan menyebabkan tereksitasinya elektron pada kulit terluar ke tingkat energi yang lebih tinggi. Tipe eksitasi tergantung pada panjang gelombang cahaya yang diserap. Sinar ultraviolet dan sinar tampak akan menyebabkan elektron tereksitasi ke orbital yang lebih tinggi. Sistem yang bertanggung jawab terhadap absorpsi cahaya disebut dengan kromofor (Dachriyanus, 2004).

b) Jenis-jenis Spektrofotometer UV-Visibel

Spektrofotometer UV-Visible biasanya digunakan untuk molekul dan ion anorganik atau kompleks di dalam larutan. Konsentrasi dari analit di dalam larutan bias ditentukan dengan mengukur absorban pada panjang gelombang tertentu dengan menggunakan hukum Lambert-Beer. Sinar ultraviolet berada pada panjang gelombang 200-400 nm sedangkan sinar tampak berada pada panjang gelombang 400-800 nm. Contoh alat spektrofotometri UV-Visible adalah:

1. Spektrofotometer UV-Vis *Single-beam*

Spektrofotometer UV-Vis *Single-beam* memiliki sumber cahaya tunggal, dimana sinyal pelarut dihilangkan terlebih dahulu dengan mengukur pelarut tanpa sampel, setelah itu larutan sample dapat diukur.

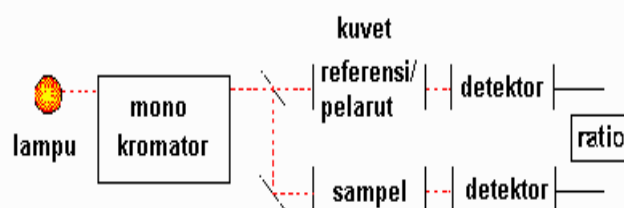


Gambar 12. Skema alat Spektrofotometer UV-Visibel *single-beam*.

Panjang gelombang dari sumber cahaya akan dibagi oleh pemisah panjang gelombang (*wavelength separator*) seperti prisma atau monokromator. Spektrum didapatkan dengan cara scanning oleh *wavelength separator* sedangkan pengukuran kuantitatif bisa dibuat dari spektrum atau pada panjang gelombang tertentu (Dachriyanus, 2004).

2. Spektrofotometer UV-Visibel *Double-beam*

Pada alat Spektrofotometer UV-Visibel *Double-beam* larutan sampel dimasukkan bersama-sama dengan pelarut yang tidak mengandung sampel. Alat ini lebih praktis dan mudah digunakan serta memberikan hasil yang optimal.



Gambar 13. Spektrofotometer UV-Visibel *double-beam* (Dachriyanus, 2004).

Komponen-komponen pokok dari spektrofotometri meliputi (Dachriyanus, 2004):

1. Sumber tenaga radiasi

Sumber radiasi ultraviolet kebanyakan digunakan adalah lampu hidrogen dan lampu deuterium. Terdiri dari sepasang elektroda yang terselubung dalam tabung gelas dan diisi dengan gas hidrogen atau deuterium pada tekanan yang rendah.

2. Monokromator

Monokromator adalah serangkaian alat optik yang menguraikan radiasi polikromatik menjadi jalur-jalur yang efektif atau panjang gelombang-gelombang tunggalnya dan memisahkan panjang gelombang-gelombang tersebut menjadi jalur-jalur yang sangat sempit.

3. Tempat cuplikan

Cuplikan yang akan diuji pada daerah ultraviolet atau visible biasanya berupa larutan yang ditempatkan dalam sel atau kuvet. Untuk daerah ultraviolet

biasanya digunakan quartz atau sel yang dari silika yang dilebur, sedangkan untuk daerah visible digunakan gelas biasa.

4. Detektor

Setiap detektor menyerap tenaga foton yang mengenainya dan mengubah tenaga tersebut untuk dapat diukur secara kuantitatif seperti arus listrik atau perubahan perubahan panas.

5. Rekorder

Rekorder atau biasa disebut sebagai baca berfungsi dalam pembacaan isyarat yang berssal dari detektor.

Sebagai sumber cahaya biasanya digunakan lampu hidrogen atau deuterium untuk pengukuran uv dan lampu tungsten untuk pengukuran pada cahaya tampak. Panjang gelombang dari sumber cahaya akan dibagi oleh pemisah panjang gelombang (*wavelength separator*) seperti prisma atau monokromator. Spektrum didapatkan dengan cara *scanning* oleh *wavelength separator* sedangkan pengukuran kuantitatif bisa dibuat dari spektrum atau pada panjang gelombang tertentu (Dachriyanus, 2004).

4. *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*

Differential Scanning Calorimeter (DSC) merupakan salah satu alat dari Thermal Analyzer yang dapat digunakan untuk menentukan kapasitas panas dan entalpi dari suatu bahan. *Differential Scanning Calorimetry (DSC)* adalah teknik analisa yang mengukur perbedaan kalor yang masuk ke dalam sampel dan pembanding sebagai fungsi temperatur (Ginting *et al.*, 2005). *Diferensial scanning calorimetry (DSC)* sebagai teknik thermo analytical dikembangkan oleh Watson dan O'Neill pada tahun 1966 (Watson, 1966). Sejak itu, banyak penelitian telah difokuskan pada pengembangan throughput tinggi, DSC sensitivitas tinggi dan menerapkannya ke dalam bidang penelitian yang berbeda seperti studi polimer, studi biomolekuler, dan desain obat.

Prinsip kerja *Differential Scanning Calorimetry (DSC)* adalah sampel mengalami transformasi fisik seperti transisi fase, panas akan mengalir ke sampel baik banyak atau sedikit dibandingkan ke referensi (wadah sampel kosong) untuk mempertahankan suhu pada referensi ataupun sampel tetap

sama. Banyak sedikitnya panas yang mengalir ke sampel tergantung pada proses eksotermal atau endotermal yang terjadi pada sampel. Sampel padat meleleh menjadi cairan membutuhkan banyak aliran panas ke sampel agar suhu meningkat. Penyerapan panas oleh sampel terjadi karena sampel mengalami transisi fase endotermik dari padat ke cair, demikian juga saat sampel mengalami proses eksotermik. Proses kristalisasi membutuhkan panas yang sedikit untuk menaikkan suhu. Dengan mengamati perbedaan aliran panas antara sampel dan referensi, DSC dapat mengukur jumlah panas yang diserap atau dilepas selama transisi tersebut (Cristina *et al.*, 2021).

Ada dua jenis DSC berdasarkan prinsip kerjanya: DSC kompensasi daya dan DSC fluks panas. Untuk DSC kompensasi daya, suhu sampel dan bahan referensi selalu dijaga tetap sama dengan memvariasikan aliran panas ke sampel dan referensi selama proses pemindaian suhu linier. Sementara dalam DSC fluks panas, perbedaan suhu langsung dicatat selama prosedur yang sama. Bersama-sama dengan tahanan termal, perbedaan suhu dapat diubah menjadi perbedaan aliran Panas (Turi, 2012).

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, 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, Laboratorium Sentral Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang 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), spektrofotometer 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, pH meter, alat-alat gelas dan peralatan lainnya.

2. Bahan

Bahan-bahan yang digunakan yaitu poliasam laktat (Sigma Aldrich), urea granul (PT. Pupuk Sriwijaya, Indonesia) diameter 2 mm, urea pembanding (Sigma Aldrich), cairan rumen kambing, kloroform (Merck), aquadest, DMAB (dimethylamino benzaldehida) (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 gram urea dan masukkan ke dalam labu Kjeldahl, lalu tambahkan secara perlahan 25 mL H_2SO_4 pekat. Destruksi hingga $\pm 350^\circ\text{C}$ selama ± 2 jam sampai larutan jernih. Setelah larutan dingin, encerkan 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 H_3BO_3 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 H_2SO_4 0,1 N standar sampai titik akhir titrasi tercapai.

2) Kadar air

Metanol dimasukkan 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 $50\text{ }^\circ\text{C}$) 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. 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 UV-Vis dengan panjang gelombang 555 nm.

4) Ukuran granul

Ditimbang 100 gram 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 poliasam laktat (PLA)

Pemeriksaan bahan baku poliasam laktat (PLA) meliputi identifikasi melalui spektrometer FTIR (Trinanda, 2017).

2. Evaluasi Urea Granul

a) Penentuan kadar urea

Penentuan kadar urea menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis dan reagen pembentuk warna para-Dimethylamino benzaldehyde (DMAB). Dimethylamino benzaldehyde (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 (Li *et al.*, 2021). Larutan reagen dibuat dengan melarutkan 2 gram DMAB dalam 95% etil alkohol (90 mL) dan asam klorida pekat (10 mL) (Djamaan *et al.*, 2015).

1) Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dan pembuatan kurva kalibrasi urea

Pembuatan larutan stock urea pembanding (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.

b) Kandungan lembab.

Ditimbang 5 gram granul yang telah dikeringkan sebelumnya di dalam oven atau *moustrance balance* pada suhu 105°C selama 15 menit. Kemudian diukur berat granul yang telah dikeringkan tersebut dan dihitung kandungan lembabnya dengan rumus :

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

Keterangan : W_0 = berat awal granul

W_1 = berat akhir granul

Syarat kandungan lembab adalah 1%-5% (Voight, 1994).

c) Daya alir dan Sudut diam

1) Laju alir

Ditimbang 100 gram granul. Kemudian dituangkan secara perlahan-lahan granul tersebut ke dalam corong yang tertutup bagian bawahnya lewat tepi corong. Dibuka tutup corong secara perlahan-lahan dan biarkan granul mengalir keluar. Dicatat waktu yang diperlukan (detik) dengan stop watch sampai semua granul melewati corong (Parrott, 1971). 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 :

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

2) Sudut diam

Ditimbang 100 gram granul. Dituang granul tersebut secara perlahan ke dalam corong melalui dinding corong. Dibuka penutup corong dan dibiarkan granul mengalir hingga membentuk kerucut.

Diukur tinggi kerucut dan jari-jari kerucut yang terbentuk dengan menggunakan rumus :

$$\tan \alpha = \frac{h}{r}$$

Keterangan : h = tinggi

r = jari-jari

c) Kompresibilitas

Ditimbang granul sebanyak 30 g, dimasukkan ke dalam gelas ukur 100 ml dan dicatat volume awalnya. Kemudian dimampatkan dengan alat joulting volume meter sebanyak 500 kali. Dicatat volumenya dan dihitung indeks kompresibilitasnya dengan rumus:

$$I = \frac{V_0 - V}{V} \times 100\%$$

Keterangan :

I = Indeks Kompresibilitas (%)

V_0 = Volume awal granul sebelum dimampatkan (mL)

V = Volume akhir granul setelah dimampatkan (mL)

Diulangi pengujian tersebut sebanyak tiga kali. Pengulangan sebanyak tiga kali ini dimaksudkan untuk meminimalkan galat percobaan, selanjutnya ditentukan nilai rata-ratanya (Hadisoewigno dan Fudholi, 2016).

3. Persiapan Bahan Baku

Sebelum dilakukan penyalutan urea granul dibersihkan menggunakan kloroform, lalu dikeringkan dalam oven pada suhu 50-60 °C. Kemudian urea digerus menggunakan lumpang dan diayak dengan ayakan mess 100.

4. Pembuatan Sediaan Tablet Urea

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 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, 1979).

Tabel 1. Syarat Penyimpangan bobot

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

c. Keragaman Bobot

Diambil 10 tablet satu per satu, masing-masing tablet digerus lalu ditimbang sebanyak 500 mg dimasukkan dalam labu ukur 1000 mL, ditambahkan aquadest sampai tanda batas, lalu dihomogenkan (Depkes, 2020). Disaring dengan kertas saring, pipet 1 mL larutan ke dalam labu ukur (10 mL) dan ditambahkan 1 mL larutan DMAB. Diukur serapan larutan ini pada panjang gelombang maksimum 400-800 nm. (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

Pengujian kerapuhan dilakukan dengan friabilator dan dilakukan dengan cara: Dibersihkan tablet terlebih dahulu dari debu memakai kuas kecil. Sebanyak 20 tablet ditimbang (W_0) dan dimasukkan ke dalam alat friabilator, kemudian dijalankan sebanyak 100 putaran (4 menit dengan kecepatan 25 rpm) maksimal kerapuhan tablet yaitu 0,5-1% (Lachman *et al.*, 1994). Tablet kemudian dikeluarkan dan dibersihkan serta ditimbang ulang (W_f). Dihitung persen kerapuhan dengan rumus:

$$\% \text{ kerapuhan} = \frac{W_0 - W_1}{W_1} \times 100\%$$

W_0 = Bobot awal tablet

W_1 = Bobot akhir tablet

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

6. Pembuatan Larutan Penyalut

Poli asam laktat (PLA) dengan jumlah sesuai dengan Tabel 2 dilarutkan dengan 50 mL kloroform menggunakan *hot plate stirrer* hingga larut. Larutan tersebut diaduk dengan batang pengaduk diatas *hot plate stirrer* dengan sampai larut. Prosedur pembuatan penyalutan ini juga dilakukan pada formulasi lain sesuai ketentuan formula Tabel 2 di bawah ini.

Tabel 2. Formula Penyalut PLA

Kode Formulasi	Produk	Urea (mg/tablet)	PLA untuk 50 tablet (g)

F0	Tanpa salut	500 mg	-
F1	Penyalut PLA	500 mg	0,5
F2	Penyalut PLA	500 mg	1
F3	Penyalut PLA	500 mg	1,5
F4	Penyalut PLA	500 mg	2
F5	Penyalut PLA	500 mg	2,5
F6	Penyalut PLA	500 mg	3

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

D. 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:

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

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

E. 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 karakterisasi 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.

F. Uji Pelepasan 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 ke 15, 30, 45. 60 dan pada jam ke- 2,4,6,8,10 dan 12 jam dengan mengambil 5 mL larutan pada 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.

G. Evaluasi Tablet Salut Secara *In situ*

1. Pengambilan Cairan Rumen (Wahyono, 2015)

Pengambilan cairan rumen kambing dilakukan pada pagi hari dirumah potong hewan. Cairan rumen diambil dan dimasukkan ke dalam termos dengan temperature 39°C yang dialirkan CO_2 . Selanjutnya cairan rumen disaring dengan kain kasa untuk menyaring material pakan. Dalam proses penyaringan selalu diinkubasi pada suhu 39°C disertai aliran gas CO_2 . Hal ini dimaksudkan agar temperatur terjaga dan kondisi lingkungan mikroba tetap anaerob. Kemudian disaring dengan kain kasa dengan jumlah yang dibutuhkan untuk pencampuran dengan larutan Mc Dougalls (Wahyono,2015).

2. Pembuatan Larutan Saliva Mc Dougall (Wahyono, 2015)

Pembuatan larutan Mc Dougall diawali dengan menyiapkan reagen penyusunnya (larutan mikromineral, buffer, dan larutan makromineral). Komposisi untuk pembuatan larutan McDougalls sebagai larutan buffer dapat dilihat pada Tabel 3 di bawah ini.

Tabel 3. Komposisi Larutan Mc Dougalls

Bahan Kimia	Banyak larutan (gram)
NaHCO_3	9,8
KCL	0,57

MgSO ₄	0,12
NaCl	0,47
CaCl ₂	0,05
Na ₂ HPO ₄	4,62

Sumber: Tilley dan Terry (1963).

Seluruh bahan pada Tabel 3 di atas diencerkan ke dalam 1 liter aquadest, disiapkan 1 hari sebelum proses in-vitro dan kemudian dimasukkan ke dalam shaker waterbath pada suhu yang stabil 39°C dan tetap dialiri gas CO₂ selama 30-60 detik agar dapat mempertahankan kondisi *anaerob*. Pembuatan larutan Mc Dougalls dilakukan 3 pengulangan.

3. Inkubasi Tilley dan Terry (1963)

Satu tablet lepas lambat yang disalut (sampel uji) dan satu tablet tanpa disalut (blanko) 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 CO₂ dan tabung ditutup dengan penutup karet agar kondisi dalam tabung anaerob. Kemudian diinkubasi di dalam inkubator pada temperatur ± 39°C selama 12 jam. Botol-botol fermentor tersebut digoyang menggunakan *incubator shaker* untuk mendapatkan kondisi gerakan seperti di dalam rumen, dipipet rumen pada menit pertama dan setiap pada jam ke 2, 4, 6 8, dan 12.

4. Pengukuran pH (AOAC, 2003)

Pengukuran pH dilakukan 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. Setelah itu sampel di centrifuge dengan kecepatan 1200 rpm selama 30 menit. Supernatan diambil untuk analisa kadar NH₃.

5. Pengukuran N-NH₃ (Rodriguez, 2008)

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

H. 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

A. Pemeriksaan Bahan Baku

1. Pemeriksaan bahan baku urea

Pemeriksaan bahan baku urea telah dilakukan dan memenuhi persyaratan yang tertera dalam Farmakope Indonesia Edisi VI yang meliputi pemerian dan kelarutan. Hasil pemeriksaan bahan baku urea dan urea granul dapat dilihat pada Tabel 4 dan Tabel 5 di bawah ini.

Tabel 4. Hasil pemeriksaan bahan baku urea

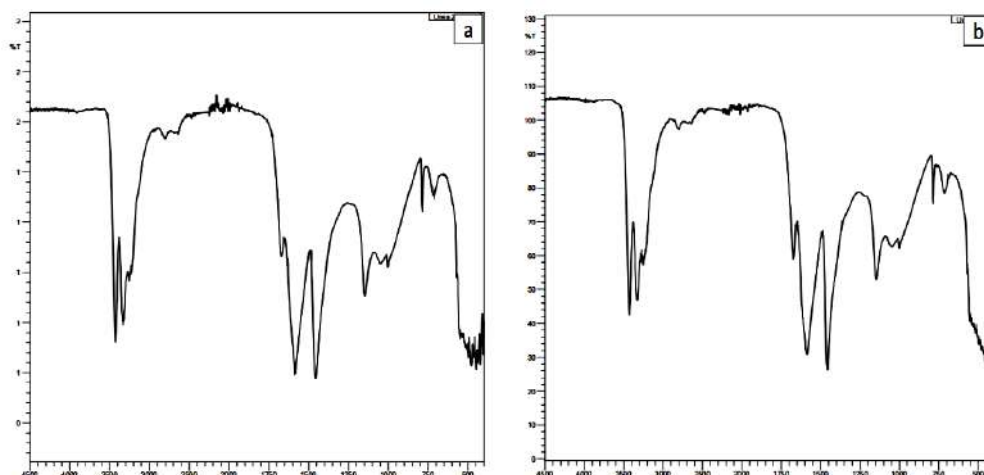
Pemeriksaan	Persyaratan FI VI	Pengamatan
1. Pemerian		
- Bentuk	Serbuk hablur transpar	Serbuk hablur transparan

- Warna	Putih atau hampir putih	Putih atau hampir putih
- Sifat	Agak higroskopis	Agak higroskopis
2. Kelarutan		
- Dalam Air	Sangat mudah larut	Sangat mudah larut
- Dalam Etanol	Larut	Larut
- Metilen klorida	Praktis tidak larut	Praktis tidak larut

Tabel 5. Hasil pemeriksaan bahan baku urea granul

No.	Uraian	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 mm-3,35mm	%	Min. 90	92

Pada penelitian ini diawali dengan pemeriksaan bahan baku yang digunakan untuk pembuatan tablet urea lepas lambat menggunakan penyalut poliasam laktat sebagai suplemen ruminansia. Pemeriksaan bahan baku bertujuan untuk menjamin bahan baku yang digunakan sesuai standar persyaratan mutu sebagai bahan baku farmasi. Pada tabel 3 dan tabel 4 menunjukkan bahwa urea dan urea granul yang digunakan telah memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia Edisi VI dan persyaratan (SNI) 2801:2010.



Gambar 14. Spektrum FTIR (a) Urea bahan baku dan (b) Urea granul.

Pada analisis spektrofotometri FTIR menunjukkan kesesuaian hasil percobaan dengan literatur (Manivannan, 2011). Spektrum FTIR urea ditunjukkan pada Gambar 14 (a). Puncak karakteristik C=O terlihat pada 1677 cm^{-1} , Puncak karakteristik dan deformasi N – H masing-masing muncul pada 3455 cm^{-1} dan 1625 cm^{-1} , Puncak karakteristik C – N muncul pada 1453 cm^{-1} (b). Frekuensi ulur C=O terlihat pada 1587 cm^{-1} , Puncak karakteristik dan deformasi N – H masing-masing muncul pada 3323 cm^{-1} dan 3427 cm^{-1} , Puncak karakteristik C – N muncul pada 1456 cm^{-1} . Hal ini menunjukkan kesesuaian bentuk spektrum FTIR dari literatur dengan hasil percobaan yang membuktikan bahwa bahan baku yang digunakan murni urea.

1. Pemeriksaan bahan baku poliasam laktat (PLA)

Pemeriksaan poliasam laktat memenuhi persyaratan, data hasil pemeriksaan dapat dilihat pada Tabel 6 di bawah ini.

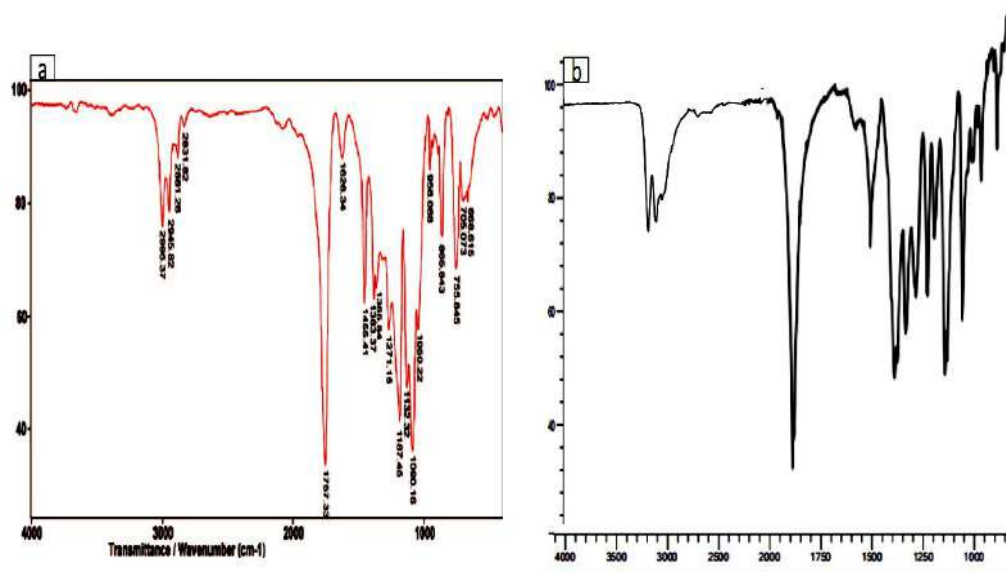
Tabel 6. Hasil pemeriksaan bahan baku poliasam laktat

Pemeriksaan	Persyaratan (Saini <i>et al</i>,2016)	Pengamatan
1. Pemerian		
Bentuk	Semi Kristal	Semi Kristal

Warna	Putih	Putih
Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
2. Kelarutan		
Dalam air	Tidak larut	Tidak larut
Dalam Kloroform	Larut	Larut

Pemeriksaan bahan baku penyalut poliasam laktat telah dilakukan berdasarkan persyaratan yang telah dilaporkan oleh Saini *et al* pada tahun 2016. Hasil yang didapat dari pemeriksaan bahan baku yaitu meliputi pemerian dari bentuknya yang semi kristal, bewarna putih, tidak berbau, dan larut pada kloform. Hal ini menunjukkan bahwa pemeriksaan bahan baku poliasam laktat yang digunakan pada penelitian ini memenuhi persyaratan. Selain melakukan pemeriksaan bahan baku dengan pengamatan, juga dilakukan pemeriksaan poliasam laktat dengan uji FTIR.

Spektrum FTIR dari poliasam laktat yang dihasilkan pada Gambar 15 yang diukur dengan shimadzu FTIR 3800S, menunjukkan puncak karakteristik yang muncul pada 1720cm^{-1} terkait dengan vibrasi ulur gugus (C=O), puncak pada 1053cm^{-1} terkait dengan gugus (C-O) , puncak muncul di 2877cm^{-1} dan 2978cm^{-1} terkait dengan CH_2 dan CH_3 masing-masing. Hal ini menunjukkan kesesuaian bentuk spektrum FTIR dari literatur dengan hasil percobaan yang membuktikan bahwa bahan baku yang digunakan murni poliasam laktat.



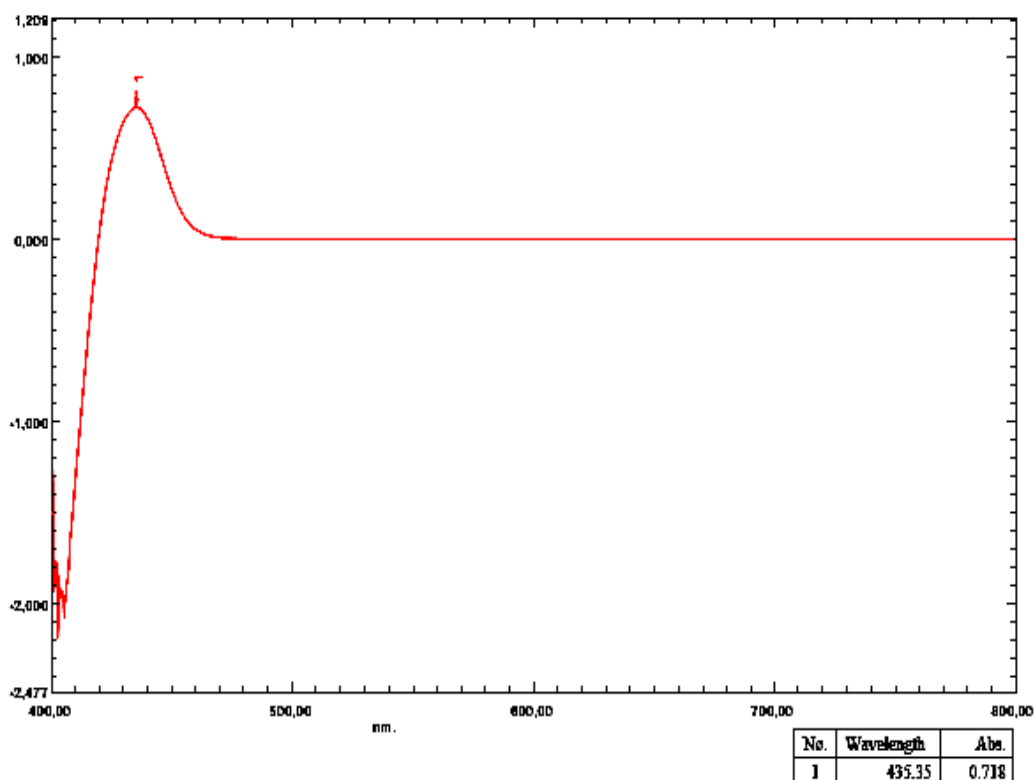
Gambar 15. Spektrum FTIR (a) PLA (referensi dan (b) PLA pengujian

B. Evaluasi Urea Granul

1. Penetapan kadar urea

- a) Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dan pembuatan kurva kalibrasi urea.

Penetapan panjang gelombang maksimum merupakan faktor penting dalam analisa kimia dengan metode spektrofotometri. Pengukuran pada panjang gelombang maksimum akan memberikan perubahan absorbansi paling besar untuk setiap satuan kadar, sehingga jika akan dilakukan pengukuran ulang dan replikasi akan meminimalkan terjadinya kesalahan pengukuran (Suharyanto, 2020). Pelarut yang digunakan pada penetapan panjang gelombang maksimum ini adalah aquadest, selain sebagai pelarut aquadest juga digunakan sebagai blanko dengan tujuan untuk mengkalibrasi alat instrumentasi spektroskopi UV-Vis agar dapat meminimalisir kesalahan pada pemakaian alat sehingga diperoleh besar absorpsi dan panjang gelombang maksimum sampel dengan teliti.

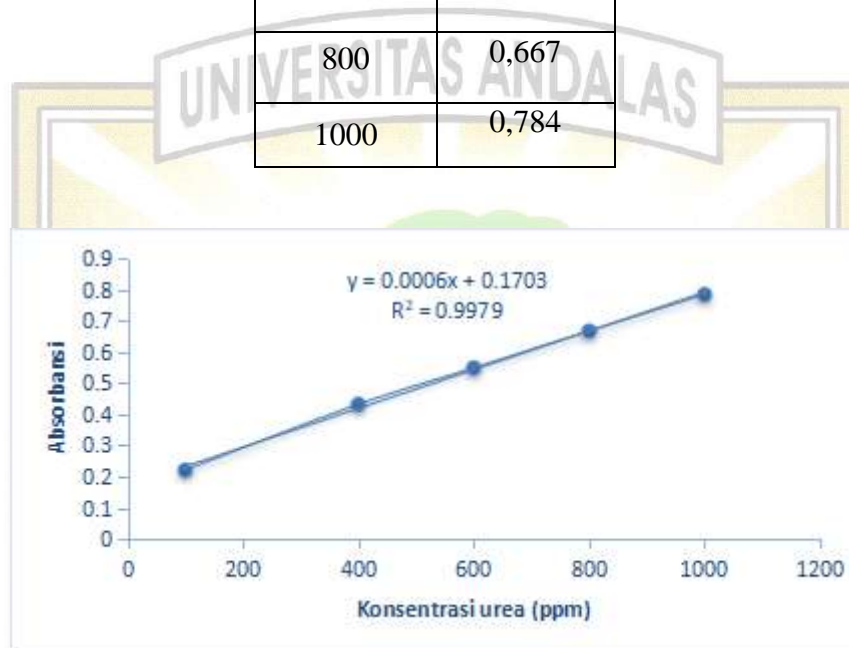


Gambar 16. Spektrum panjang gelombang serapan maksimum urea dengan penambahan pereaksi erlich ($\lambda = 435,35$).

Pada penelitian ini penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada daerah panjang gelombang 400-800 nm dan konsentrasi yang dipakai adalah 1000 ppm sehingga diperoleh panjang gelombang maksimum 435,35 nm. Pada pengerjaannya ditambahkan reagen erlich. Penambahan reagen Ehrlich dilakukan karena urea merupakan zat yang tidak memiliki gugus kromofor sehingga diperlukan modifikasi struktur kimia agar zat aktif dapat menyerap sinar UV pada spektrofotometri visible. Reaksi antara ehrlich dan amina primer pada urea menghasilkan warna lemon kelly (*yellow-green color*). Hasil data absorbansi urea dalam aquadest dapat dilihat pada Tabel 7 dan Gambar 17 di bawah ini.

Tabel 7. Data kurva kalibrasi urea

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
100	0,221
400	0,432
600	0,549
800	0,667
1000	0,784



Gambar 17. Kurva kalibrasi urea dalam aquades dengan penambahan pereaksi Erlich

Kurva kalibrasi urea dalam aquades dengan penambahan pereaksi erlich didapat persamaan garis lurus $y = 0,0006x + 0,1703$ dan $r = 0,9979$. 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 $101,01 \pm 9,4$, slope 0,0006, intersep 0,1703, range linearitas 100 : 1000 ppm, koefisien korelasi (r) $r^2 = 0,9979$, SD 9,4, SE dari intersep 0,01085, LOD 99,9, dan LOQ 333,33. Secara rinci hasil penentuan panjang gelombang serapan maksimum, kurva kalibrasi standar, dan validasi metode dapat dilihat pada Tabel 8 di bawah ini.

Tabel 8. Data parameter validasi metode analisis

Parameter	Value
Akurasi	101,01 ± 9,4
Slope (b)	0,0006
Intersep (a)	0,1703
Range linearitas	100:1000 ppm
Koefisien korelasi (r)	0,9979
Mean (n=5)	101,01
SD	9,4
SE dari intersep	0,010
LOD	99,9
LOQ	33,3

Dalam suatu penelitian, validasi metode dilakukan untuk menjamin bahwa metode analisis akurat, spesifik, reproduibel dan tahan pada kisaran analit yang akan dianalisis. Validasi metoda analisis adalah suatu tindakan penilaian terhadap parameter tertentu, berdasarkan percobaan laboratorium, untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan untuk penggunaannya (Gandjar dan Rohman, 2014).

b) Penentuan kadar

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 urea menggunakan persamaan regresi linier $y = 0,0006x + 0,1703$ dengan memasukkan nilai absorbansi sampel pada konstanta x.

Tabel 9. Penetapan kadar urea granul

Perlakuan	Absorbansi	rata-rata	kadar
1	0,765	0,762	98,61%

2	0,760		
3	0,763		

Dilakukan penetapan kadar urea dalam urea granul, sehingga diperoleh kadar urea dalam urea granul yaitu 98,61%. Perhitungan mengenai penentuan kadar urea dalam urea granul dapat dilihat pada lampiran 3.

2. Uji kandungan lembab

Uji kandungan lembab 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 pencetakan tablet. Angka 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. Hasil uji kelembapan dapat dilihat pada Tabel 10 di bawah ini.

Tabel 10. Hasil uji kandungan lembab

Pengulangan	Kelembaban (%)	Syarat
1	2,81	Rentang kelembapan 1-5%
2	2,69	
3	2,61	
Rata-rata	2,70	
SD	0,10066	

Dari hasil penelitian didapatkan rata-rata kelembapan 2,70% dengan standar deviasi 0,10066, dari hasil uji kelembapan terlihat bahwa granul urea memiliki kelembapan yang memenuhi persyaratan, yaitu antara 1-5% (Voight, 1995). 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 (Sudarsono *et al.*, 2021).

3. Sifat alir granul

Evaluasi sifat alir granul meliputi laju alir granul, sudut diam granul dan kompresibilitas. Hasil laju alir dan sudut diam pada granul dapat dilihat pada Tabel 11 di bawah ini.

Tabel 11. Hasil sifat alir dan sudut diam.

Sifat alir granul	Rata-rata \pm SD	Persyaratan
Laju alir (g/detik)	8,5566 \pm 0,1171	4-10 gram/detik
Sudut diam ($^{\circ}$)	32,69 \pm 0,6184	25 $^{\circ}$ -40 $^{\circ}$

Uji terhadap laju alir penting dilakukan karena laju alir berhubungan dengan sifat alir campuran serbuk, dimana mempengaruhi pengisian yang seragam baik bobot maupun obat dalam tablet ke dalam lubang cetak mesin tablet (ruang kompresi) dan untuk memudahkan gerakan bahan. Dari hasil penelitian didapatkan rata-rata hasil laju alir pada granul yaitu 8,55 gram/detik. Untuk mendapatkan hasil terbaik, sifat alir secara langsung harus memiliki nilai berkisar 4-10 g/detik. Dari data pada Tabel 11 tersebut dapat disimpulkan bahwa massa cetak tablet urea mempunyai sifat alir yang mudah mengalir. 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.

Uji terhadap sudut diam granul dilakukan untuk mengetahui sifat alir dari granul. Serbuk akan membentuk kerucut, semakin datar kerucut yang dihasilkan maka sudut diamnya makin kecil. Berdasarkan hasil uji sudut diam didapatkan rata-rata hasil untuk tablet urea sebesar 32,18 $^{\circ}$. Menurut Banker and Anderson, 1994 granul akan mengalir dengan baik bila memiliki sudut diam antara 25 $^{\circ}$ -40 $^{\circ}$, yang berarti bahwa granul dari

penelitian ini memenuhi persyaratan. Hal tersebut dapat disimpulkan bahwa semakin kecil sudut diam maka sifat aliran granul akan semakin baik dan semakin baik sifat aliran granul maka granul akan semakin mudah untuk dikempa dalam pembuatan tablet.

4. Kompresibilitas

Uji terhadap kompresibilitas granul bertujuan untuk mengetahui kemampuan bahan serbuk yang dikempa untuk membentuk masa yang kompak setelah diberikan tekanan tertentu. Kompresibilitas akan berpengaruh pada hasil pencetakan tablet baik dari segi friabilitas maupun kekerasan tablet. Hasil uji kompresibilitas dapat dilihat pada Tabel 12 di bawah ini.

Tabel 12. Hasil uji kompresibilitas

Pengulangan	Kompresibilitas (%)	Persyaratan
1	9,09	Granul dengan sifat alir yang baik akan memiliki nilai % Kompresibilitas < 20 %.
2	9,30	
3	8,51	
Rata-rata	8,97	
SD	0.409186	

Pada hasil kompresibilitas didapatkan hasil rata-rata kompresibilitas pada tablet urea dari ketukan ke 10 hingga ke 500 bernilai 8,97% dimana nilai ini sangat baik. Semakin kecil kerapatan bulk yang diperoleh maka akan semakin baik sifat alirnya (Chandira *et al.*, 2012). Besar kecilnya persen kompresibilitas dipengaruhi oleh ukuran granul dan bentuk granul. Dengan didupatkannya hasil kompresibilitas yang baik maka hasil kekerasan massa cetak tablet urea diperkirakan baik atau memenuhi syarat.

C. Persiapan bahan baku dan pembuatan sediaan tablet

1. Persiapan bahan baku

Sebelum dilakukan pembuatan tablet urea, semua granul yang akan digunakan dicuci menggunakan kloroform yang gunanya untuk membersihkan granul dari kotoran-kotoran yang menempel pada granul, kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 50-60°C. 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).

2. Pembuatan sediaan tablet

Urea dicetak dengan metode kempa langsung, pembuatan tablet urea dengan metode kempa langsung dilakukan karena prosesnya yang cepat yaitu hanya membutuhkan proses pencampuran dan pengempaan. 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.

D. Evaluasi Tablet

1. 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. Syarat untuk uji keseragaman ukuran tablet adalah tidak lebih dari tiga kali tebal dan tidak kurang dari 4/3 tebal tablet. Hasil uji keseragaman ukuran tablet urea dapat dilihat pada Tabel 13 di bawah ini.

Tabel 13. Hasil uji keseragaman ukuran

Pengulangan	Rata-rata Diameter (mm) \pm SD	Rata-rata Ketebalan (mm) \pm SD
-------------	-------------------------------------	--------------------------------------

1	$8,117 \pm 0,016$	$11,127 \pm 0,018$
2	$8,124 \pm 0,016$	$11,128 \pm 0,019$
3	$8,122 \pm 0,015$	$11,125 \pm 0,018$

Berdasarkan pengujian keseragaman ukuran pada tablet urea dengan tiga kali pengulangan, diperoleh hasil pada sediaan tablet sudah memenuhi syarat karena diameter tablet tidak lebih dari tiga kali tebal tablet yaitu $8,117 \text{ mm} < 3 \times 8,117 \text{ mm} = 24,351 \text{ mm}$ dan tidak kurang dari $\frac{4}{3}$ tebal tablet yaitu $11,127 > \frac{4}{3} \times 11,127 \text{ mm} = 14,83 \text{ mm}$. 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 *et al.*, 2016).

2. Keseragaman bobot

Keseragaman bobot merupakan salah satu metode keseragaman sediaan sebagai derajat keragaman jumlah zat aktif dalam satuan sediaan. Keseragaman bobot merupakan indikasi keseragaman kandungan zat aktif dalam tablet. Uji keseragaman bobot dilakukan sebagai langkah awal penetapan kadar zat aktif dalam tablet. Evaluasi keseragaman bobot tablet bertujuan untuk menjamin dosis zat aktif dan bobot tablet seragam sehingga dapat memberikan efek terapi dari suatu tablet tercapai. Hasil keseragaman bobot tablet urea dapat dilihat pada Tabel 14 di bawah ini.

Tabel 14. Hasil keseragaman bobot tablet urea

Pengulangan	Rata-rata (mg)	Batas Bawah A	Batas Atas A	Batas Bawah B	Batas Atas B
		5% (mg)	5% (mg)	10% (mg)	10% (mg)

1	504,6	479,37	529,83	454,14	555,06
2	503,8	478,61	528,99	453,42	554,18
3	504	478,8	529,2	453,6	554,4

Dari data keseragaman bobot 20 tablet pada masing-masing formula, tidak terdapat tablet yang bobotnya melebihi batas penyimpangan kolom A maupun kolom B pada tabel 14 sehingga dapat disimpulkan bahwa tablet urea yang ditimbang telah memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan. Uji keragaman kandungan 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% (Depkes RI, 1979).

3. Keragaman bobot

Uji keragaman bobot diperlukan pada tablet bersalut, sistem transdermal, untuk sediaan suspensi dalam wadah dosis tunggal atau dalam kapsul lunak, dan untuk inhalasi bertekanan dengan dosis terukur. Tablet urea yang akan digunakan untuk proses selanjutnya, diuji keragaman bobot dengan prosedur yang telah ditetapkan oleh Farmakope Indonesia edisi IV. Hal ini dimaksudkan untuk memastikan bobot urea dalam formula tablet dapat seragam. Hasil persen kadar rata-rata dari masing-masing formula dan tablet urea uncoating dapat dilihat pada Tabel 15 di bawah ini.

Tabel 15. Hasil Keragaman bobot tablet urea

Formula	Pengulangan 1 (mg)±SD	Kandungan (%)	Pengulangan 2 (mg)±SD	Kandungan (%)	Pengulangan 3 (mg)±SD	Kandungan (%)
1	491,50 ± 0,47	99,64	492,91 ± 0,53	99,93	492,58 ± 0,64	99,86
2	493,33 ± 0,56	100,01	492,58 ± 0,62	99,86	493,33 ± 0,63	99,98
3	493,16 ± 0,57	99,98	493,41 ± 0,65	100,03	493,66 ± 0,52	100,08
4	494,25 ± 0,48	100,20	494,16 ± 0,47	100,18	493,91 ± 0,60	100,13
5	494,83 ± 0,53	100,32	494,33 ± 0,51	100,21	494,91 ± 0,49	100,33
6	495,16 ± 0,37	100,38	494,83 ± 0,38	100,32	495,08 ± 0,35	100,37

Data keragaman bobot yang diperoleh telah sesuai dengan farmakope Indonesia edisi IV yaitu urea mengandung tidak kurang dari 98,5 % dan tidak lebih dari 101,5 % (Depkes RI, 2009).

4. Uji kekerasan

Kekerasan tablet merupakan parameter yang menggambarkan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti guncangan, kikisan dan keretakan tablet selama proses pembuatan, pengangkutan dan pemakaian. Semakin besar tekanan yang diberikan saat pencetakan maka akan meningkatkan kekerasan tablet. Evaluasi kekerasan tablet diuji untuk menentukan kompaksibilitas dari tablet setelah proses pendistribusian dan produksi dari tablet. Hasil pengujian kekerasan pada tablet urea dapat dilihat pada Tabel 16 di bawah ini.

Tabel 16. Hasil uji kekerasan tablet urea

Pengulangan	Rata-rata kekerasan (kg/cm ²) ± SD
1	6,546±0,550
2	6,692±0,474
3	6,484±0,510

Pada hasil pengujian yang ditunjukkan pada Tabel 13 rata-rata kekerasan tablet dilakukan dengan tiga kali pengulangan didapat nilai rata-rata dari masing-masing pengulangan yaitu 6,546, 6,692 dan 6,484 kg/cm². Syarat kekerasan suatu tablet adalah 4-10 kg/cm². Kekerasan tablet urea memenuhi syarat karena memiliki tekanan kompaksibilitas baik, jumlah finesnya sedikit dan urea memiliki ukuran partikel yang berbeda menyebabkan ruang antar granula akan semakin

besar dan dapat terisi oleh udara sehingga pada saat pengempaan terjadi penurunan kekuatan ikatan antar granul (Hadisoewignyo dan Fuhdoli, 2007).

5. Uji Kerapuhan

Kerapuhan tablet (*friability*) berhubungan dengan kehilangan bobot akibat abrasi/pengikisan yang terjadi pada permukaan tablet. Uji kerapuhan tablet merupakan uji ketahanan permukaan tablet terhadap gesekan yang dialami selama proses pengemasan, pengiriman, dan penyimpanan. Hasil pengujian kerapuhan tablet urea dapat dilihat pada Tabel 17 di bawah ini.

Tabel 17. Hasil uji kerapuhan tablet urea

Pengulangan	Rata-rata bobot hilang (mg)	Kerapuhan (%)
1	91,333	0,838
2	89,666	0,823
3	89,333	0,801

Berdasarkan hasil dari uji kerapuhan tablet urea didapatkan hasil persen kerapuhan yaitu 0,838, 0,823 dan 0,801%, hal ini menunjukkan bahwa tablet urea yang dibuat telah memenuhi persyaratan yaitu kurang dari 1%. Kerapuhan tablet dapat dipengaruhi oleh keseragaman ukuran serbuk dari masing-masing bahan dan jumlah fines (Voigth dkk., 1995). Jumlah fines yang semakin banyak akan meningkatkan kerapuhan tablet.

E. Pembuatan Larutan Penyalut

Telah dilakukan pembuatan larutan penyalut PLA dengan melarutkan ke dalam 50 mL kloroform dengan memvariasikan komposisi PLA yaitu 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, dan 3 gram, larutan tersebut diaduk dengan batang pengaduk di atas *hot plate stirrer* dengan kecepatan 380 rpm. Pada saat proses pembuatan larutan penyalut dengan komposisi PLA 0,5 gram dapat larut sempurna dalam 50 mL kloroform pada suhu 70° C. Proses *blending* dilakukan dengan cara mencampurkan larutan masing-masing formula menggunakan *magnetic stirrer*.

Pada saat pencampuran PLA dengan komposisi 1, 1,5, 2, 2,5, dan 3 gram mengalami beberapa kendala yaitu proses pelarutan PLA dalam kloroform sangat lama larut, hal ini disebabkan oleh bentuk kristalisasi dari PLA yang sedikit padat sehingga pada saat pemanasan suhunya harus ditingkatkan dan membutuhkan waktu sekitar kurang lebih 21 jam agar poliasam laktat dengan pelarut dapat tercampur secara homogen.

F. Penyalutan

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 ke dalam *coating pan* dan larutan penyalut dimasukkan dalam wadah larutan pada *spray gun* sebanyak 50 ml larutan penyalut. Kemudian urea tablet disemprot dengan larutan penyalut jarak 70 cm dari tablet dengan kecepatan putar yaitu 140 putaran/menit (Luis JS., et al,2019). lakukan penyemprotan sampai larutan penyalut habis dan tablet di dalam *coating pan* tersalut sempurna. Langkah terakhir, dilakukan pengeringan urea tablet selama 1 jam untuk memastikan pelarut habis menguap dan tablet urea benar-benar kering.

G. Pengukuran Persen Penyalutan

Penggunaan formula dengan penyalut berfungsi untuk menjaga kualitas tablet dari pengaruh kelembaban. Data pengukuran persen penyalutan dapat dilihat pada Tabel 18 di bawah ini.

Tabel 18. Data Pengukuran Persen Penyalutan

No	Formula	Berat urea (gram)	Persen Penyalutan Teoritis (%)	Persen Penyalutan (%)	Efisiensi Penyalutan (%)
1	Formula 1	25	1,96	1,37	69,89
2	Formula 2	25	3,84	2,69	70,05
3	Formula 3	25	5,66	4,08	72,08
4	Formula 4	25	7,4	5,54	74,86

5	Formula 5	25	9,09	7,37	81,07
6	Formula 6	25	10,71	8,7	81,23

Dapat dilihat pada Tabel 18 hasil pengukuran persen penyalutan menunjukkan bahwa pada formula 6 memiliki persen penyalutan yang lebih besar dibandingkan formula lainnya, hal ini disebabkan 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 (Djamaan,2015).

Perlakuan jenis dan konsentrasi bahan penyalut berpengaruh nyata terhadap persen dan efisiensi penyalutan pada tablet. Penyalutan tablet dengan selaput akan melindungi zat inti yang bersifat mudah teroksidasi dan higroskopis sehingga diharapkan kualitas dan kadar zat inti akan stabil dalam jangka waktu yang lama.

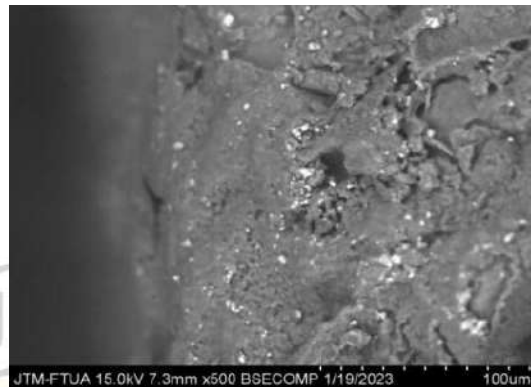
H. Karakterisasi Tablet Urea Lepas Lambat

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

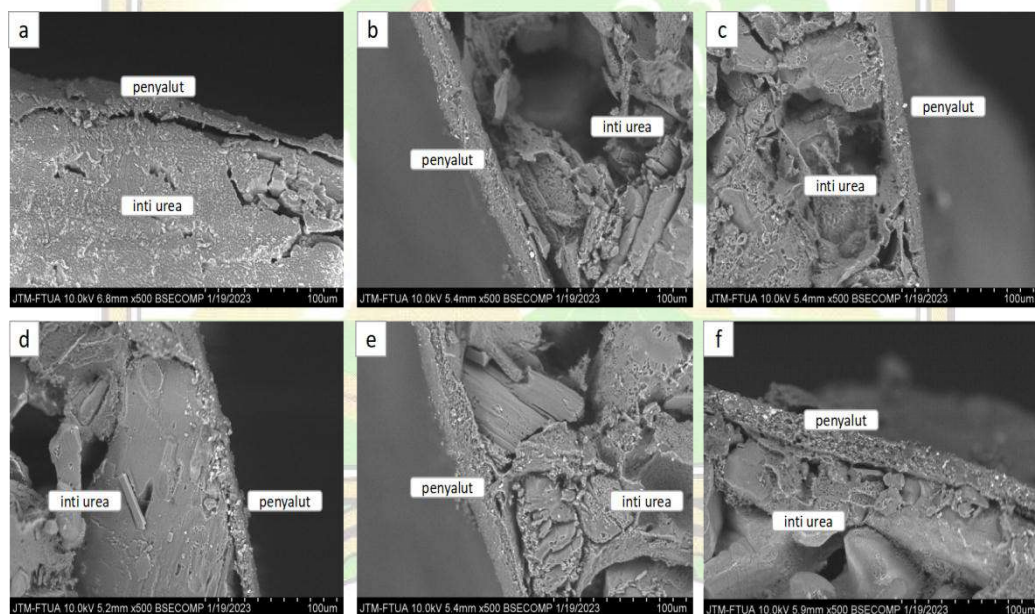
Tujuan analisa dengan menggunakan SEM ialah untuk mempelajari morfologi permukaan granul urea lepas lambat yang disalut dengan polimer dan dapat diukur tebal dari penyalut poliasam laktat pada permukaan tablet urea. Hasil pemeriksaan morfologi dengan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM) untuk tablet urea tanpa disalut dan tablet urea lepas lambat dengan penyalutan poliasam laktat formula 1, 2, 3, 4, 5 dan 6 dengan perbesaran 500 kali, permukaan penyalut nampak halus, kompak, dan seragam, nampak juga di beberapa bagian butiran kecil seperti tidak menyatu.

Pada Gambar 18 dan 19 dapat dilihat bahwa masih ada beberapa butiran yang tidak menyatu mungkin ini disebabkan akibat efek *dewatering* (pengeringan) yang terlalu cepat sehingga ada sebagian penyalut yang kurang

merata dan halus. Penyebab lain ialah kurang tercampurnya penyalut saat pencampuran.



Gambar 18. Mikrograf SEM tablet urea tanpa penyalut dengan perbesaran 500 kali.



Gambar 19. 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. data pengukuran ketebalan film penyalut dapat di lihat pada Tabel 19 di bawah ini.

Tabel 19. Data Pengukuran ketebalan film penyalut

No.	Formula	Ketebalan <i>film</i> penyalut (μm)
1	Formula 1	14,26
2	Formula 2	15,82
4	Formula 4	18,53
5	Formula 5	23,35
6	Formula 6	25,82

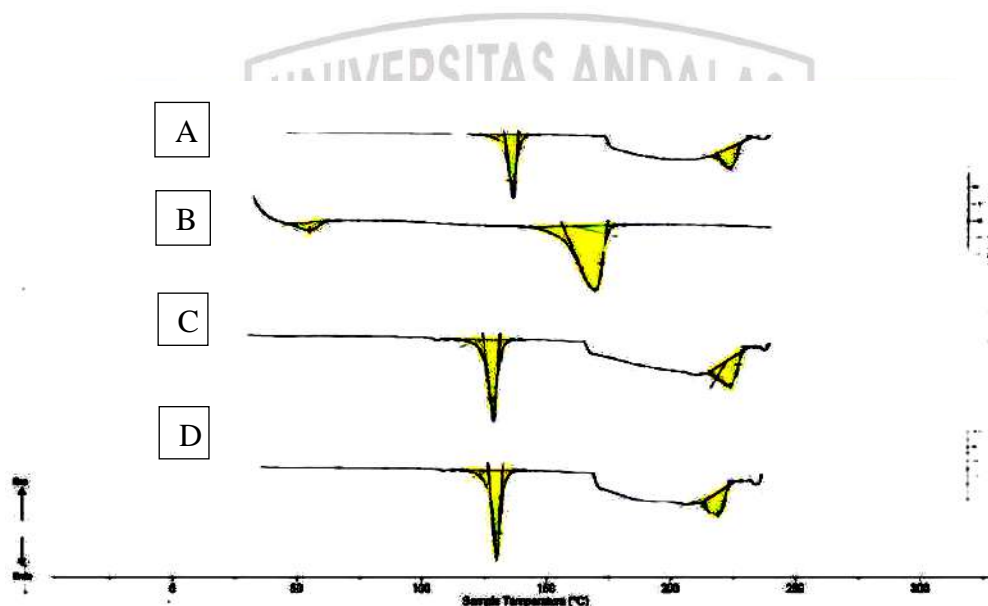
Urea lepas lambat dengan penyalut poliasam laktat diamati dengan penampang melintang sehingga dihitung ketebalan penyalutan pada formula 1, 2, 3, 4, 5 dan 6. Tebal penyalutan masing-masing formula secara berurutan yaitu 14,26 , 15,82 , 17,37 , 18,53, 22,65 dan 25,82 μm . Hasil yang diperoleh dapat menjelaskan bahwa setiap urea yang disalut memiliki ketebalan penyalutan yang bervariasi setiap formula. Pada tabel 19 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)

Differential Scanning Calorimetry (DSC) adalah teknik analisa yang mengukur perbedaan kalor yang masuk ke dalam sampel dan pembanding sebagai fungsi temperatur. Prinsip kerja analisis termal DSC didasarkan pada perbedaan suhu antara sampel dan suatu pembanding yang diukur ketika sampel dan pembanding dipanaskan dengan pemanasan yang beragam. Perbedaan suhu antara sampel dan zat pembanding yang lambam (inert) akan teramati apabila terjadi perubahan dalam sampel yang melibatkan panas seperti reaksi kimia, perubahan fase atau perubahan struktur (Mentari, 2022). Hasil termogram urea, poliasam laktat, formula 2 dan 6 dapat dilihat pada Tabel 20 di bawah ini.

Tabel 20. Hasil termogram urea, poliasam laktat, F2 dan F6.

Sampel	Titik Lebur ($^{\circ}\text{C}$)
Urea	136,141 $^{\circ}\text{C}$
Poliasam laktat	172,298 $^{\circ}\text{C}$
Formula 2	136,54 $^{\circ}\text{C}$
Formula 6	136,424 $^{\circ}\text{C}$



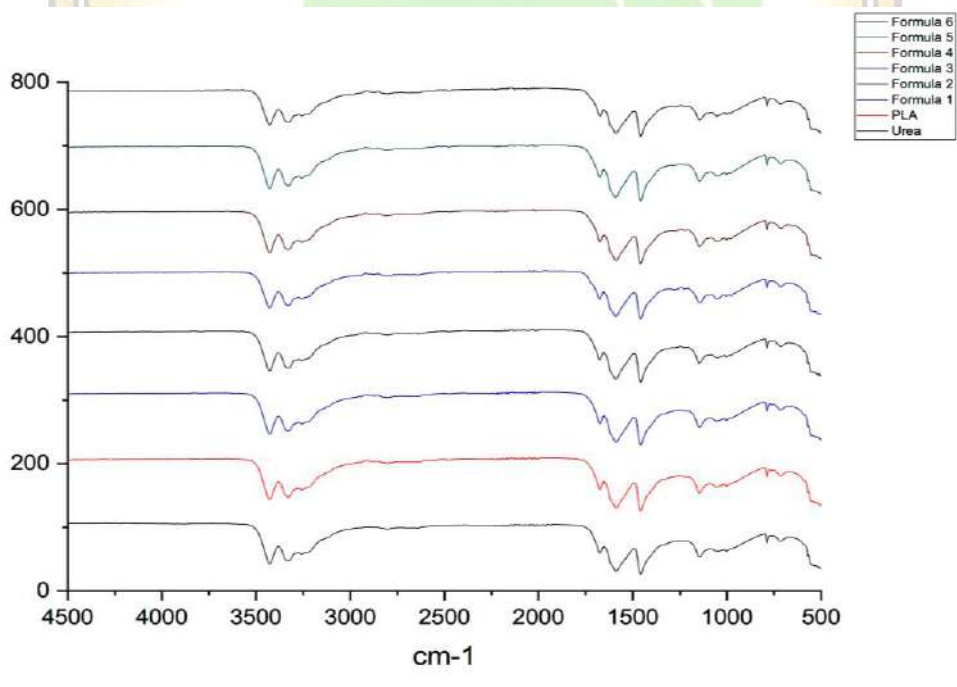
Gambar 20. Termogram (A) Urea, (B) Poliasam laktat, (C) Formula 2 dan (D) Formula 6.

Pada penelitian ini digunakan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) untuk uji sifat termal. Sampel yang dianalisis dalam keadaan kering, yaitu urea granul, polimer poliasam laktat, dan tablet urea lepas lambat diambil dua dari 6 sampel sebagai pembanding (formula 2 dan 6). Jika sampel dalam keadaan basah akan mengganggu analisa dengan munculnya puncak termogram yang tidak diinginkan. Dari hasil pengamatan didapat titik lebur urea 136,141 $^{\circ}\text{C}$ sedangkan diliteratur urea 132,7 $^{\circ}\text{C}$, poliasam laktat 172,298 $^{\circ}\text{C}$, pada penelitian Rahmayetty *et al*, 2018 bahwa titik lebur pada poli asam laktat berkisar antara 170-180 $^{\circ}\text{C}$. Pada formula 2 didapatkan titik lebur 136,54 $^{\circ}\text{C}$ dan formula 6 136,424 $^{\circ}\text{C}$. 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.

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

FTIR dilakukann untuk mengidentifikasi gugus fungsi molekul yang terdapat pada urea, poliasam laktat dan tablet urea dengan penyalutan poliasam laktat. Hasil pengujian FTIR dianalisis dengan melihat puncak spesifik yang terletak pada panjang gelombang tertentu. Puncak spesifik ini kemudian yang menunjukkan jenis gugus fungsional dalam senyawa urea, poliasam laktat dan tablet urea dengan penyalutan poliasam laktat. Pengujian FTIR dari tablet urea yang disalut menggunakan polimer poliasam laktat didapatkan hasil seperti Gambar 21 dan Tabel 21 berikut ini:



Gambar 21. Spektrum FTIR, overlay urea, poliasamlaktat dan formula 1, 2, 3, 4, 5 dan formula 6.

Tabel 21. Data hasil pembacaan spektrum FTIR

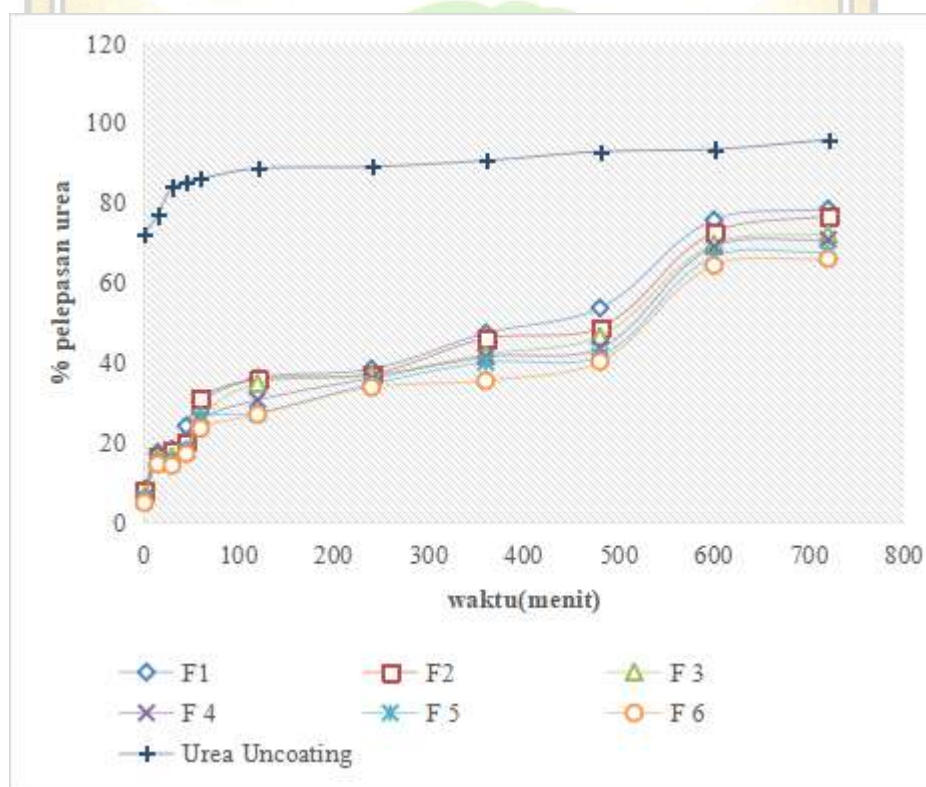
Jenis Amida	Bilangan gelombang (cm ⁻¹)									Gugus fungsi
	Urea	PLA	F 1	F2	F3	F 4	F 5	F 6	rentang standar	
Amida A	3427,51	-	3427,51	3425,58	3427,51	3427,51	3331,07	3325,28	3500-3300	Peregangan N-H
Amida B	2800,64	2978,09	2814,14	2802,57	2873,94	2800,64	2872,01	2875,86	3100-2800	Peregangan asimetris
Amida I	1674,21	-	1674,21	1674,21	1674,21	1674,21	1674,21	1674,21	1690-1600	Peregangan C=O
Amida II	1456,26	1379,1	1456,26	1456,26	1456,26	1456,26	1456,26	1456,26	1560-1355	Peregangan C-N dan Pembekngkokan N-H
Amida III	1247,65	1273,02	1229,66	1229,66	1229,66	1278,81	1278,81	1228,66	1301-1229	
Amida IV	715,59	732,95	717,52	711,73	711,73	711,73	715,59	711,73	767-625	Peregangan O-C-N

Semua pita amida masih berada pada rentang standar kolagen sebagaimana dipaparkan pada Tabel 21. Didapatkan informasi adanya pita serapan pada bilangan gelombang 3427,51 cm⁻¹ sebagai hasil dari vibrasi rentangan gugus – OH. 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, PLA dan formula 1-6 secara berturut-turut 1247,65, 1273,02, 1229,66 yang diberikan oleh gugus peregangan CN dan pembekokan NH. Amida IV menunjukkan adanya ikatan O-C-N pada urea, PLA maupun formula 1 sampai 6. Dengan peningkatan kapasitas urea lepas lambat dengan penyalut poliasam laktat tidak terbentuk gugus fungsi yang baru, dimana gugus fungsi yang terdapat pada setiap formula masih terdapat pada gugus fungsi urea, PLA dan formula tablet urea lepas lambat dengan penyalutan PLA.

I. Uji Pelepasan Medium Air

Untuk memperoleh gambaran profil pelepasan urea ke dalam medium air, dilakukan dengan uji pelepasan. Hasil uji pelepasan medium air menunjukkan bahwa pelepasan formula yang disalut dengan poliasam laktat dari menit pertama

pengamatan dan interaksi antar keduanya berpengaruh nyata ($p < 0,05$) terhadap persen pelepasan urea. Pada rata-rata pelepasan paling tinggi ada pada formula pertama dengan angka $38,86 \pm 0,104$ sedangkan rata-rata pelepasan untuk formula yang paling rendah pada formula 6 dengan nilai $30,95 \pm 0,104$ 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. Uji disolusi dari sediaan tablet urea tanpa penyalut dan tablet yang disalut dengan polimer poliasam laktat dapat dilihat pada Gambar 22 dan Tabel 22 di bawah ini.



Gambar 22. Kurva pelepasan urea terhadap waktu pada media air.

Pada Gambar 22 terlihat urea yang terlepas pada tablet tanpa salut maupun tablet salut di medium air. Pelepasan urea tanpa penyalut lebih cepat disebabkan karena urea bersifat sangat mudah larut dalam air (Depkes RI, 2020). Profil pelepasan urea tanpa penyalut memiliki kecepatan pelepasan lebih cepat dibandingkan dengan urea yang disalut baik dari formula 1,2,3,4,5, maupun formula 6. Hal ini

menggambarkan bahwa tablet urea dengan penyalutan poliasam laktat dapat dijadikan produk urea lepas lambat, terlihat pada awal dimasukkan urea tablet tanpa salut ke dalam air mulai terurai sebanyak 70% dan setelah 12 jam terlepas sebanyak 95% sedangkan untuk urea tablet formula 1 pada satu jam pertama lepas sebanyak 30% dan formula 6 urea terlepas sebanyak 20%. Perbedaan persen pelepasan urea pada setiap formula ini juga dapat dipengaruhi oleh kadar dan tebalnya penyalut pada setiap formula.



Tabel 22. Data pelepasan urea media air

Formula	Rata-rata % pelepasan urea pada media air±SE											Rata-rata±SE
	Menit pertama	Menit 15	Menit 30	Menit 45	Menit 60	Menit 120	Menit 240	Menit 360	Menit 480	Menit 600	Menit 720	
Formula 1	8,18 ± 0,343	17,40 ± 0,343	18,27 ± 0,343	24,08 ± 0,343	30,13 ± 0,343	36,07 ± 0,343	38,33 ± 0,343	47,27 ± 0,343	53,65 ± 0,343	75,72 ± 0,343	78,45 ± 0,343	38,86 ± 0,104 ^f
Formula 2	7,82 ± 0,343	16,36 ± 0,343	17,73 ± 0,343	20,11 ± 0,343	31,03 ± 0,343	35,71 ± 0,343	37,12 ± 0,343	45,94 ± 0,343	48,75 ± 0,343	72,60 ± 0,343	76,74 ± 0,343	37,26 ± 0,104 ^e
Formula 3	6,50 ± 0,343	16,08 ± 0,343	16,43 ± 0,343	18,18 ± 0,343	26,47 ± 0,343	34,74 ± 0,343	36,82 ± 0,343	41,96 ± 0,343	46,57 ± 0,343	69,70 ± 0,343	72,15 ± 0,343	35,05 ± 0,104 ^d
Formula 4	5,93 ± 0,343	15,53 ± 0,343	15,73 ± 0,343	18,25 ± 0,343	25,72 ± 0,343	30,54 ± 0,343	36,08 ± 0,343	41,35 ± 0,343	43,60 ± 0,343	69,01 ± 0,343	70,77 ± 0,343	33,86 ± 0,104 ^c
Formula 5	5,47 ± 0,343	15,05 ± 0,343	15,23 ± 0,343	17,74 ± 0,343	26,09 ± 0,343	27,37 ± 0,343	34,57 ± 0,343	39,96 ± 0,343	41,56 ± 0,343	66,50 ± 0,343	67,57 ± 0,343	32,46 ± 0,104 ^b
Formula 6	4,80 ± 0,343	14,50 ± 0,343	14,15 ± 0,343	17,07 ± 0,343	23,41 ± 0,343	26,93 ± 0,343	33,75 ± 0,343	35,40 ± 0,343	40,23 ± 0,343	64,34 ± 0,343	65,95 ± 0,343	30,95 ± 0,104 ^a
Tablet Uncoating	72,22 ± 0,343	76,85 ± 0,343	83,90 ± 0,343	85,08 ± 0,343	86,08 ± 0,343	88,59 ± 0,343	86,03 ± 0,343	90,59 ± 0,343	92,83 ± 0,343	93,42 ± 0,343	95,42 ± 0,343	86,49 ± 0,104 ^g
Rata-rata±SE	15,84 ± 0,104 ^h	24,54 ± 0,104 ⁱ	25,92 ± 0,104 ^j	28,64 ± 0,104 ^k	35,56 ± 0,104 ^l	39,99 ± 0,104 ^m	43,24 ± 0,104 ⁿ	48,92 ± 0,104 ^o	52,45 ± 0,104 ^p	73,04 ± 0,104 ^q	75,34 ± 0,104 ^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												

Tabel 23. Data perhitungan nilai r dari beberapa kinetika pelepasan tablet urea disalut dengan poliasam laktat

Formula	Model Kinetika (r)			
	Orde 0	Orde 1	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
Formula 1	0,9720	0,8763	0,9747	0,9467
Formula 2	0,9645	0,8714	0,9671	0,9420
Formula 3	0,9648	0,8633	0,9691	0,9376
Formula 4	0,9663	0,8638	0,9667	0,9372
Formula 5	0,9664	0,8577	0,9647	0,9315
Formula 6	0,9645	0,8532	0,9610	0,9273

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 korsmeyer-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 0,9747, 0,9671, 0,9691, 0,9667, 0,9647, dan 0,9610. Hal ini dapat dilihat pada lampiran 3 hasil model kinetika pelepasan zat aktif pada media air.

J. Evaluasi Tablet Salut Secara *In situ*

Metode insitu merupakan suatu metode pendugaan pencernaan secara tidak langsung yang dikerjakan di laboratorium dengan meniru proses-proses yang terjadi di dalam saluran pencernaan ruminansia (Rahmadi et al., 2018). Teknik insitu biasa disebut dengan teknik rumen buatan yang merupakan suatu percobaan

fermentasi bahan pakan secara anaerob dalam cairan rumen dan larutan penyangga (McDougall) yang merupakan saliva buatan (Tillman *et al.*,1998).

1. Pengukuran pH

Nilai pH cairan rumen merupakan interaksi keseimbangan antara kapasitas penyangga (buffer capacity) dengan keasaman dan kebebasan produk 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 (Sayuti, 1989). Dimana pada kondisi pH tersebut dapat mendukung pertumbuhan mikroba rumen, pH yang kurang dari 6.00 akan membuat mikroba didalam rumen tidak akan berkerja dengan baik dalam melakukan proses pencernaan.

Tabel 24. Hasil uji pengukuran pH

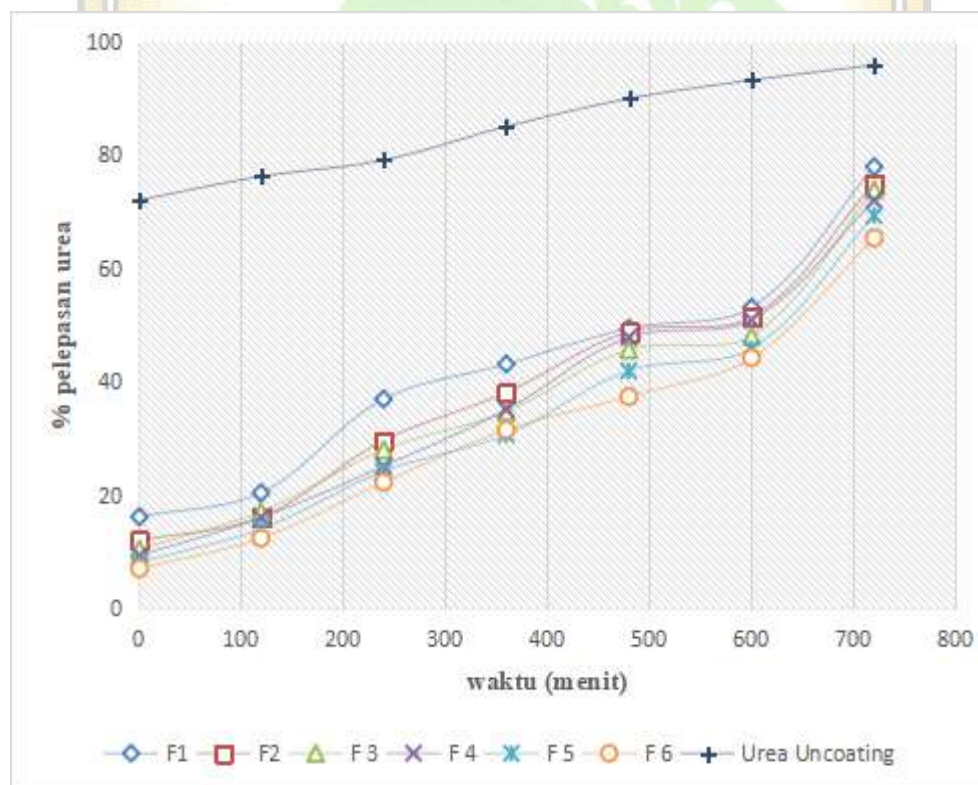
Formula	Rata-rata	SD
Formula 1	7,34	0,168
Formula 2	7,35	0,154
Formula 3	7,35	0,143
Formula 4	7,37	0,147
Formula 5	7,32	0,118
Formula 6	7,32	0,142
Urea uncoating	7,36	0,140

Pengujian pengukuran pH pada Tabel 24 diatas menunjukkan nilai pH masing-masing formula dan urea tanpa penyalut masuk ke dalam rentang pH yang normal dimana semakin naiknya pH menyebabkan konsumsi pakan bertambah, di samping itu naiknya pH dapat mengurangi populasi protozoa secara drastis. 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 amonia dalam darah akan mengubah metabolisme hati dengan

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

2. Pelepasan urea pada rumen

Urea lepas lambat merupakan suatu mekanisme pelepasan nitrogen secara berkala mengikuti pola sintesis protein mikrobia rumen. Beberapa mekanisme yang dapat diterapkan untuk nitrogen lepas lambat yaitu pelapisan dengan membran semipermeabel serta pelepasan nitrogen dalam suatu bahan pembawa (carrier). Kedua mekanisme pelepasan nitrogen tersebut bertujuan untuk menghambat interaksi molekuler sehingga nitrogen tidak mudah lepas di dalam rumen dan urea tidak terbuang sia-sia dan dapat dimanfaatkan dengan efisien oleh mikroba rumen.



Gambar 23. Kurva pelepasan urea terhadap waktu pada rumen.

Hasil uji pelepasan pada media rumen menunjukkan bahwa pengaruh pelepasan formula yang disalut dengan poliasam laktat, dari menit pertama pengamatan dan interaksi antar keduanya pada setiap formula berpengaruh nyata ($p < 0,05$) terhadap persen pelepasan urea. Rata-rata sisa pelepasan yang paling rendah terdapat pada formula 6 sedangkan untuk rata-rata sisa pelepasan yang paling tinggi terdapat pada tablet urea tidak disalut. 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.

Pada Gambar 23 menunjukkan profil pelepasan urea disalut dengan poliasam laktat 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 tablet urea yang disalut pada formula 1 sampai 6. Tablet urea yang disalut pada waktu 6 jam urea terlepas sebanyak 43% pada formula 1 dan 31% pada formula 6 sedangkan tablet urea tanpa salut telah lepas sebanyak 72% dijam pertama. Setelah 12 jam urea pada formula 1,2,3,4,5 dan 6 didapatkan persen urea terlepas secara berurutan sebanyak 77,959, 74,936, 73,847, 72,012, 69,329 dan 65,365. Data profil pelepasan pada cairan rumen dapat dilihat pada lampiran 3 data hasil pelepasan tablet urea lepas lambat pada media rumen. Dari keterangan hasil di atas dapat disimpulkan bahwa, adanya bahan penyalut poliasam laktat akan menurunkan jumlah urea yang terdisolusi pada jam pertama sampai jam ke 12 dari sediaan tablet urea lepas lambat. Demikian juga dengan penambahan kadar bahan penyalut akan menurunkan jumlah urea yang terdisolusi. Penurunan kadar menunjukkan bahwa urea terlepas ke dalam media rumen dan kadar bahan penyalut. Ini disebabkan karena penambahan bahan penyalut akan membentuk suatu penghalang (*barrier*) pada tablet yang akan menghalangi atau memperlambat penetrasi medium uji kecepatan pelepasannya.

Tabel 25. Data pelepasan urea pada 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	16,12 ± 0,036	20,36 ± 0,036	36,91 ± 0,036	43,10 ± 0,036	49,38 ± 0,036	53,08 ± 0,036	77,95 ± 0,036	42,41 ± 0,013 ^f
Formula 2	11,94 ± 0,036	16,07 ± 0,036	29,61 ± 0,036	38,08 ± 0,036	48,73 ± 0,036	51,39 ± 0,036	74,93 ± 0,036	38,67 ± 0,013 ^e
Formula 3	10,37 ± 0,036	17,05 ± 0,036	27,96 ± 0,036	34,69 ± 0,036	45,63 ± 0,036	48,05 ± 0,036	73,84 ± 0,036	36,79 ± 0,013 ^d
Formula 4	9,28 ± 0,036	15,97 ± 0,036	25,07 ± 0,036	35,05 ± 0,036	47,82 ± 0,036	50,90 ± 0,036	72,01 ± 0,036	36,58 ± 0,013 ^c
Formula 5	8,04 ± 0,036	14,01 ± 0,036	24,13 ± 0,036	30,65 ± 0,036	42,21 ± 0,036	45,85 ± 0,036	69,32 ± 0,036	33,45 ± 0,013 ^b
Formula 6	6,75 ± 0,036	12,37 ± 0,036	22,22 ± 0,036	31,51 ± 0,036	37,35 ± 0,036	44,20 ± 0,036	65,36 ± 0,036	31,39 ± 0,013 ^a
Tablet Uncoating	72,08 ± 0,036	76,22 ± 0,036	79,12 ± 0,036	85,05 ± 0,036	89,97 ± 0,036	93,25 ± 0,036	95,90 ± 0,036	84,51 ± 0,013 ^g
Rata-rata±SE	19,22 ± 0,013 ^h	24,57 ± 0,013 ⁱ	35,00 ± 0,013 ^j	42,59 ± 0,013 ^k	51,58 ± 0,013 ^l	55,24 ± 0,013 ^m	75,61 ± 0,013 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

Tabel 26. Data perhitungan nilai r dari beberapa kinetika pelepasan urea dengan penyalut campur poliasam laktat dalam media cairan rumen.

Formula	Model Kinetika (r)			
	Orde 0	Orde 1	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
Formula 1	0,9705	0,9668	0,9178	0,9690
Formula 2	0,9839	0,9758	0,9202	0,9764
Formula 3	0,9738	0,9763	0,9126	0,9877
Formula 4	0,9869	0,9786	0,9266	0,9911
Formula 5	0,9777	0,9779	0,9117	0,9901
Formula 6	0,9806	0,9737	0,9171	0,9906

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 0,9690, 0,9764, 9877, 0,9911, 0,9901, dan 0,9906.

Penyalutan poliasam laktat telah digunakan untuk mengembangkan produk urea lepas lambat (SRU) yang dapat mengontrol degradasi urea dan pelepasan NH_3 ke dalam rumen. Hal ini dapat meningkatkan sinkronisasi produksi ruminal NH_3 dengan pencernaan energi dan mengurangi tingkat metabolisme detoksifikasi NH_3 menjadi urea di hati. Khasiat SRU sebagai sumber NPN yang meningkatkan efisiensi penangkapan N (nitrogen) rumen, sintesis protein mikroba, pencernaan serat dan dengan demikian meningkatkan produksi susu dan daging pada hewan ruminansia.

BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Tablet urea dengan penyalutan poliasam laktat dapat digunakan sebagai tablet lepas lambat untuk suplemen ruminansia, hal ini dapat dilihat dengan lebih lamanya pelepasan tablet urea dengan pemberian penyalut dibandingkan urea tanpa penyalutan. Dimana hasil yang diperoleh pada pelepasan tablet urea tanpa penyalut setelah 12 jam di dalam cairan rumen yaitu 95,90%, sedangkan pada tablet urea dengan penyalutan PLA didapatkan hasil pelepasan paling lama adalah pada formula 6 dengan persen urea terlepas sebanyak 65,36%.
2. Penambahan kadar bahan penyalut poliasam laktat pada tablet dapat mempengaruhi karakteristik tablet urea lepas lambat secara signifikan seperti efisiensi penyalutan, kompatibilitas, morfologi permukaan dan ketebalan film penyalut serta pelepasan tablet urea. Profil pelepasan tablet urea dengan penyalutan poliasam laktat pada medium air mengikuti pelepasan Higuchi dan medium cairan rumen mengikuti Korsmeyer-peppas.

5.2 Saran

Disarankan pada penelitian selanjutnya perlu dilakukan evaluasi bahan baku poliasam laktat, peningkatan kapasitas produksi urea lepas lambat penyalut poliasam laktat dengan kombinasi bersama bahan atau penyalut yang lain dalam skala yang lebih besar dan juga dapat diaplikasikan pada medium penelitian terbaru.

DAFTAR PUSTAKA

- Aiache, J.M. *Farmasetika 2. Biofarmasi*. Edisi Kedua. Surabaya: Airlangga University Press; 1993. p. 154-339.
- Ansel, H, C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* , Edisi IV. UI Press, Jakarta.
- Arora S. Floating Drug Delivery Systems: A Review. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2005; 6(3): 372- 390.
- Arora, S. P. 1995. *Pencernaan Mikroba pada Ruminansia*. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta. (Diterjemahkan oleh R. Murwani).
- Ariens EJ, editors. *Drug Design*, volume IV. New York: Academic Press; 1973.
- Ashter, S. A. (2016) *Introduction to Bioplastics Engineering*, Introduction to Bioplastics Engineering. doi: 10.1016/B978-0-323-39396-6.00005-1.
- AOAC. 2005. Urea in animal feed. Colorimetric method. Association of Official Analytical Chemists. Maryland.
- AOAC (Association of Official Analytical) Chemist. 2005. *Official Method of Analysis of the Association of Official Analytical of Chemist*. Virgin (US): The Association of Analytical Chemist, Inc.
- Badan Standardisasi Nasional. 2010. (SNI) 2801:2010: Pupuk Urea. Jakarta: BadanStandardisasi Nasional Republik Indonesia.
- Banker, G.S. dan N.R. Anderson, 1994, 'Tablet', in: Lachman. L., Herbert. A.,Lieberman, Josep L. Kanig (Eds.). *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, edisi ketiga, jilid 2. Penerjemah: Suyatni, S., Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Braun, U., and Jacquat, D. 2011. Ultrasonography of the omasum in 30 Saanen goats. *BMC Veterinary Research*, 7(1), 1-8.
- Chaerunisaa, A. Y., Surahman, E., dan Soeryati, S. 20018. *Farmasetika Dasar, Konsep Teoritis dan Aplikasi Pembuatan Obat*. Bandung: Widya Padjajaran.
- Chen, L., Xie, Z., Zhuang, X., Chen, X. Jing, X. 2008. Controlled release of urea encapsulated by starch-g-poly(l-lactide), *Carbohydrate Polymers*. 72; 342–348.
- Chen, J., Lü, S., Zhang, Z., Zhao, X., Li, X., Ning, P., & Liu, M. (2018). Environmentally friendly fertilizers: A review of materials used and their effects on the environment. *Science of the total environment*, 613; 829-839.
- Cheng Z, Oguejiofor CF, Swangchan-Uthai T, Carr S, Wathes DC. 2015. Relationships between Circulating Urea Concentrations and Endometrial Function in Postpartum Dairy Cows. *Animals (Basel)* 5: 748-73.
- Cherdthong, A. and M. Wanapat. 2010. Development of urea product as rumen slow-release feed for ruminant production: A Review. *Aust. J. Basic and*

- Appl. Sci. 4 (8): 2232-2241.
- Choudhury AMTA, Kennedy IR. 2005. Nitrogen Fertilizer Losses from Rice Soils and Control of Environmental Pollution Problems. *Communications in Soil Science and Plant Analysis - COMMUN SOIL SCI PLANT ANAL.* 36:1625-1639. 10.1081/CSS-200059104.
- Chowdary, K.P.R., and Ramya K. 2013. Recent research on co-processed excipient for direct compression – a review. *International Journal of Comprehensive Pharmacy*; 4(2): pp. 1-5.
- Dachriyanus. Analisis Struktur Senyawa Organik Secara Spektroskopi. Padang: LPTIK Universitas Andalas; 2004. p. 21–25.
- Dash, S., P. N. Murthy, L. Nath, and P. Chowdhury. 2010. Kinetic Modelling On Drug Release From Controlled Drug Delivery Systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica.* 67(3): 219.
- Debjit, Bhowmik, Amrendra Singh, Darsh Gautam K.P., Samapth Kumar. Immediate release drug delivery system-A novel drug delivery system. *Journal of Pharmaceutical and Biological Sciences*; 2016, 4 (6) : pp.197-202.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Indonesia. Edisi VI. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan; 2020. p. 1756.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2014). Farmakope Indonesia Edisi V. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen of industry, Tourism and Trade. 2021. *Urea Poisoning In Cattle.* Northern Territory Government.
- Dewettinck, K. and Huyghebaert, A. (1998) Top-spray fluidized bed coating: effect of process variables on coating efficiency. *Liebensmittel Wissenschaft und Technologie* 31: 568-575.
- Ditjen POM. 1995 . Farmakope Indonesia Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Djamaan, A., Lubis, A.D., Fitriani, L., Dewi, A.P., Suharti, N., Suardi, M., Ben, E.S., Zaini, E. 2015. Use of biopolymer of polycaprolactone as matrix of verapamilhydrochloride micro-capsule, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.* 7 ;683–689.
- Dutta A. Fourier Transform Infrared Spectroscopy. In: Thomas S, Thomas R, Zachariah AK, Kumar R, editors. *Spectroscopic Methods for Nanomaterials Characterization.* 1 st ed. India: Elsevier; 2017. p. 77–78.
- Fang LH, Jin YH, Jeong JH, Hong JS, Chung WL, Kim YY. 2019. Effects of dietary energy and protein levels on reproductive performance in gestating sows and growth of their progeny. *J Anim Sci Technol.* 61: 154-62.
- Fatah, A.A. 2000 Validation of twelve chemical spot tests for the detection of drugs of abuse, *Forensic Science International.* 109;189–201.
- Fernando SC, Purvis HT 2nd, Najar FZ, Sukharnikov LO, Krehbiel CR, Nagaraja

- TG, Roe BA, Desilva U (2010) Rumen microbial population dynamics during adaptation to a high-grain diet. *Appl Environ Microbiol* 76:7482–7490.
- Fertahi Soloua, Mohamed I, Youssef Z, Abdallah O. 2021. Recent trends in organic *coating* based on biopolymers and biomass for controlled and slow release fertilizers. *Journal of Controlled Release*. 341-361.
- Friedman, A.J., von Grote, E.C, Meckfessel, M.H. 2016. Urea: a clinically oriented overview from bench to bedside. *J Drugs Dermatol*. 15;633–9.
- Fotovvati, B., Namdari, N., Dehghanghadikolaie, A. 2019. On Coating Techniques for Surface Protection: A Review. *Journal of Manufacturing and Material Processing*. 3 (28); 2-22
- Ganguly, D., Ghosh, S., Chakraborty, P., Mitra, S., Chatterjee, S., Panja, S., Choudury, A. 2022. A Brief Review On Recent Advancement Of Tablet Coating Technology. *Journal of applied Pharmaceutical Research*. 10(1): 07-14.
- Gintu AR, Soetjipto H, Cahyanti MN. 2017. Karakterisasi dan sifat fisikokimia kitosan dari kulit udang. *Seminar Nasional Kimia dan Pendidikan Kimia IX (SN-KPK IX)*.
- Gonçalves, A.P., Moysés do Nascimento, C.F., Ferreira, F.A., Rodrigo da Costa, G., Marcelo de Queiroz, M., Marino, C.T., de Abreu Demarchi, J.J.A. and Rodrigues, P.H.M. 2015. Slow-release Urea in Supplement Fed to Beef Steers. *Braz. Arch. Biol. Technol*. 58 (1): 22-30.
- Gonzalez-Munoz S, Sanchez J, Lopez-Agiurre S, Vicente J, Pinoz-Rodriguez J. 2019. Ruminant fermentation and digestion of cattle diets with total and partial replacement of soybean meal by a slowrelease urea product. *Veterinarni Medicina.*, 64(07):294–301.
- Grossi, S., Compiani, R., Rossi, L., Anno, M.D., Castillo, I., Rossi, C.A.S. 2021. Effect of Slow-Release Urea Administration on Production Performance, Health Status, Diet Digestibility, and Environmental Sustainability in Lactating Dairy Cows. *Animals* 2021, 11, 2405. <https://doi.org/10.3390/ani11082405> .
- Hadisoewignyo, L. dan A. Fuhdoli. 2007. Studi Pelepasan In Vitro Ibuprofen dari Matriks Xanthan Gum yang Dikombinasikan dengan Crosslinking Agent. *Majalah Farmasi Indonesia* 18(3). Hal: 133-140.
- Hadisoewignyo, L., dan Fudholi, A. 2013. *Sediaan Solid*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Harrison, G.A. and T.P. Karnezos. 2005. Can we improve the efficiency of nitrogen utilization in lactating dairy cows. Pp 145-154. In: *Recent Advances in Animal Nutrition*. Vol. 15. T.P. Lyons and K.A. Jacques (ed), Altech Inc., Australia.
- Hemchand P, Avinash DR, Tukaram MS, Mahavir B. Recent advances in different aspects of tablet coating. 2017 ;16.

- Hopson, M..2017. Urea poisoning SA Mohair Growers Association. <https://www.angoras.co.za/article/urea-poisoning>.
- Imtihani, H.N., Wahyuono, R.A., Permatasari, S.N. 2020. Biopolimer Kitosan dan Penggunaannya dalam Formulasi Obat.
- Johnson, R.R., Clemens, E.T., 1973. Adaptation of rumen microorganisms to biuret as an NPN supplement to low quality roughage rations for cattle and sheep. *J. Nutr.* 103, 494–502.
- Kakar, S., Singh, R and Semwal, A.. 2014. Drug Release Characteristics of Dosage Forms: A Review. *Int. J. Recent Adv Pharm Res.*; 4(1): 6-17.
- Kester, J.J. and Fennema, O.R. (1986) Edible films and coating: a review. *Food Tech.* 40: 47-59.
- Kim, S. H., No, H. K., & Prinyawiwatkul, W. (2007). Effect of molecular weight, type of chitosan, and chitosan solution pH on the shelf- life and quality of coated eggs. *Journal of Food Science*, 72(1), S044–S048.
- Li Hong Fang, Shao-Du Anb, Luyun Zhangb, Hui Penga, Wenzhong Maa, Xiaoyu Mengb, Hai-Mu Ye. 2021. Urea fertilizer with precisely regulable slow-release performance by complexing with random copolyester. *Journal of Environmental Chemical Engineering*. Elsevier. 105120.
- Lokhandwala, H., Deshpande, A., and Deshpande, S., Kinetic Modeling and Dissolution Profil Comparison: An Overview. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* 2013; 4(1): 728-737.
- Manivannan, M. Investigation of inhibitive action of urea-Zn²⁺ system in the corrosion control of carbon steel in sea water. 2011. *International Journal of Engineering Science and Technology (IJEST)*,3(11); 0975-5462.
- Marwanto. 2017. Sifat Mekanik Komposit Berbasis Poli Asam Laktat (PLA) dan Serat Selulosa Tandan Kosong Kelapa Sawit. *Jurnal Hewan Hutan Lestari*, 5(2); 412-417.
- Mentari, E. C. 2022. Analisis Metode Differential Scanning Calometry Terhadap Sifat Thermal Produk Pencangkokan Anhidra Maleat pada Karet Alam Siklis. *Jurnsl Ilmish Mahasiswa Pertanian (JIMTANI)*. 2(6); 36-42.
- Miltko, R., Bełżecki, G., Kowalik, B., and Skomial, J. 2016. Presence of carbohydrate-digesting enzymes throughout the digestive tract of sheep. *Turk J Vet Anim Sci.*, 40(3);271-277.
- Mukherjee, S., & Gowen, A. (2015). A review of recent trends in polymer characterization using non-destructive vibrational spectroscopic modalities and chemical imaging. *Analytica Chimica Acta*, 895, 12–34.
- Mustika, M., Widiyarta, I. M., Parwata, I.M., And Lokantara, I.P. 2017. "Karakteristik Kekerasan Material Dibawah Permukaan Akibat Pemanasan-Awal Substrate Dalam Proses Thermal Coating," *Jurnal Mettek: Jurnal Ilmiah Nasional Dalam Bidang Ilmu Teknik Mesin*, Pp. 60-64 V 3, 07-29 2017.
- Mohammed, A., and Abdullah, A. 2019. Scanning Electron Microscopy (SEM):

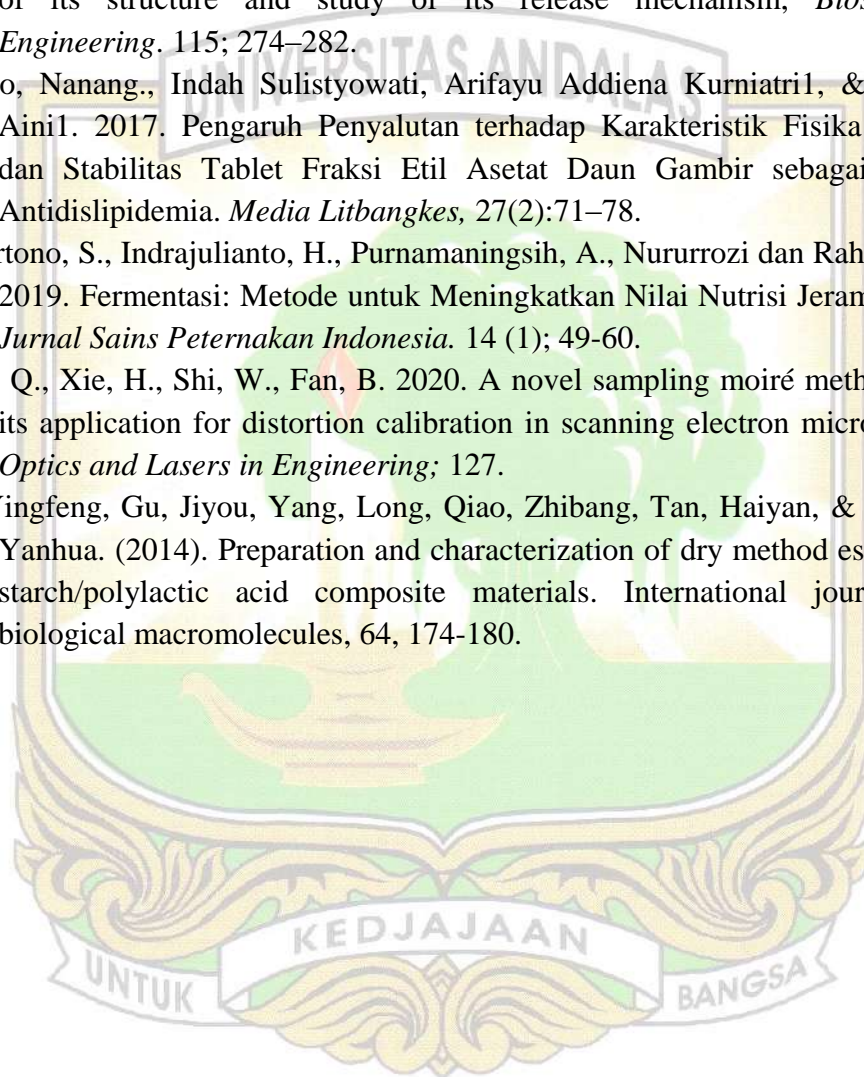
- A Review. *International International Conference on Hydraulics and Pneumatics - HERVEX*; 7-9.
- Nurazzi, N.M., Harussani, M.M., Zulaikha, N.D.S., Norhana, A.H., Syakir, M.I., Norli, A. 2021. Composites based on conductive polymer with carbon nanotubes in DMMP gas sensors—An overview. *Polimery*. 66:85–97.
- Olad, A., Zebhi, H., Salari, D., Mirmohseni, A., & Tabar, A. R. (2018). Slow-release NPK fertilizer encapsulated by carboxymethyl cellulose-based nanocomposite with the function of water retention in soil. *Materials Science and Engineering: C*, 90, 333-340.
- Pandey, P.; Bindra, D.S.; Felton, L.A. 2014. Influence of process parameters on tablet bed microenvironmental factors during pan coating. *AAPS PharmSciTech*; 15, 296–305.
- Pattankude GB, Balwan A. A Review of Coating Proses. *Int Res J Eng Technol*. 2019;6(3):7980–4.
- Patriani, P., Hafid, H., Sembiring, I. 2020. Application of feed supplement urea molasses multi-nutrient block for ruminants in Hamparan Perak District, Deli Serdang Regency North Sumatra Province. *Abdimas Talenta*. 5(2); 158-166.
- Putra, P. D., H. Efendi dan W. W. W. Brata. 2018. Peningkatan pendapatan ternak bebek melalui pelatihan pakan ternak dan kewirausahaan. *J. Pengabdian dan Pemberdayaan Masyarakat*. 2 (1) : 57- 63.
- Qiu, Y., Chen, Y., and Zhang, G. G. Z., 2009. *Developing Oral Dosage Forms; Pharmaceutical Theory and Practice*, Elsevier Inc. New York, USA. p.117-118.
- Rana, A.S., S.L Hari Kumar. Manufacturing Defects of Tablet – a Review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*; 2013, 3 (6): pp. 200-206.
- Rahmad F, Febri S. 2018. Pra Rancangan Pabrik Chloroform Dari Aceton Dan Sodium Hypochlorite Kapasitas Produksi 10.000 Ton/Tahun. Universitas Islam Indonesia Yogyakarta.
- Rahmadi, A., Sari, K., Khairiyah, N., Handayani, F., Satrio, S., Yuliani, Y., dan Emmawati, A. 2018. Bacterial Population and Chemical Characteristics of Fermented Mandai Cempedak with Starter Induction. *Microbiology Indonesia*, 12(3).
- Rahmayetty, Ria D, Irawan A, Suhendi E, Sukirno, Prasetya B, Gozan M. (2016). Sintesis Polilaktida (PLA) dari Asam Laktat Dengan Metode Polimerisasi Pembukaan Cincin Menggunakan Katalis Lipase. *Prosiding, Seminar Nasional Sains dan Teknologi yang diselenggarakan oleh FT UMJ, tanggal 8 November*. Jakarta: Universitas Muhammadiyah Jakarta. Retrieved from <https://jurnal.umj.ac.id/index.php/semnastek/issue/view/94/showToc>
- Rodney RM, Celi P, Scott W, Breinhild K, Santos JEP, Lean IJ. 2018. Effects of nutrition on the fertility of lactating dairy cattle. *J Dairy Sci*. 101: 5115-

33.

- 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).
- Saini, P., Arora M., Ravi Kumar M.N.V. 2016. "Poly(lactic acid) blends in biomedical applications" Departemen of Pharmaceutical Science. Texas A&M Health Science Centre.
- Rori WM, Paulina VYY, dan Sri S. 2016. Formulasi Dan Evaluasi Sediaan Tablet Ekstrak Daun Gedi Hijau (*Abelmoschus manihot*) Dengan Metode Granulasi Basah. *PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT*. Vol. 5 No. 2.
- Salami, S.A.; Moran, C.A.; Warren, H.E.; Taylor-Pickard, J. Meta-analysis and sustainability of feeding slow-release urea in dairy production. *PLoS ONE* 2021, 16, e0246922.
- Sayuti, N. 1989. Ruminologi. Fakultas Peternakan. Universitas Andalas: Padang.
- Shaikh, H.K., Kshirsagar, R. V. and Patil, S. G. Mathematical Model for Drug Release Characterization: A Review. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2015);4(4): 324-338.
- Silva da T.F., Menezes, F., Montagna, L.S., Lemes, A.P., Passador, F.R. "Preparation and characterization of antistatic packaging for electronic components based on poly(lactic acid)/carbon black composites," *J. Appl. Polym. Sci.* 136 1–8 (2019). <https://doi.org/10.1002/app.47273>.
- Sitindaon, S. H. 2013. Inventarisasi potensi bahan pakan ternak ruminansia di provinsi riau. *J. Peternakan*. 10 (1) : 18 - 23.
- Siregar, C.J.P. and dan Wikarsa, S. (2010) *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*. Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Sudarsono, A. P. P., Nur, M., Febrianto, Y. 2021. Pengaruh Perbedaan Suhu Pengeringan Granul (40°C,50°C,60°C) Terhadap Sifat Fisik Paracetamol. *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia*. 4(1); 44-51
- Suharyanto, Prima, D. A. N. 2020. Penetapan Kadar Flavonoid Total pada Juice Daun Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.) yang berpotensi sebagai Hepatoprotektor dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis. *Cendekia Journal Of Pharmacy*. 4(2); 110-119.
- Sukandar, E.Y. 2009. *Trend Paradigma Dunia Farmasi*. Bandung: Departemen Farmasi, FMIPA, Institut Teknologi Bandung.
- Sulistiyani, M., and Huda, N. 2018. Perbandingan Metode Transmisi dan Reflektansi pada Pengukuran Polistirena Menggunakan Instrumentasi Spektroskopi Fourier Transform Infrared. *Indonesian Journal of Chemical Science*; 7(2); 195-198.
- Suprianto. 2016. Analisis Pelepasan Teofilin dari Granul Matriks Kitosan. *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 2(1);70-80.
- Surianti & Agus, I. 2021. Ekstraksi Asam Buton dengan Menggunakan Asam

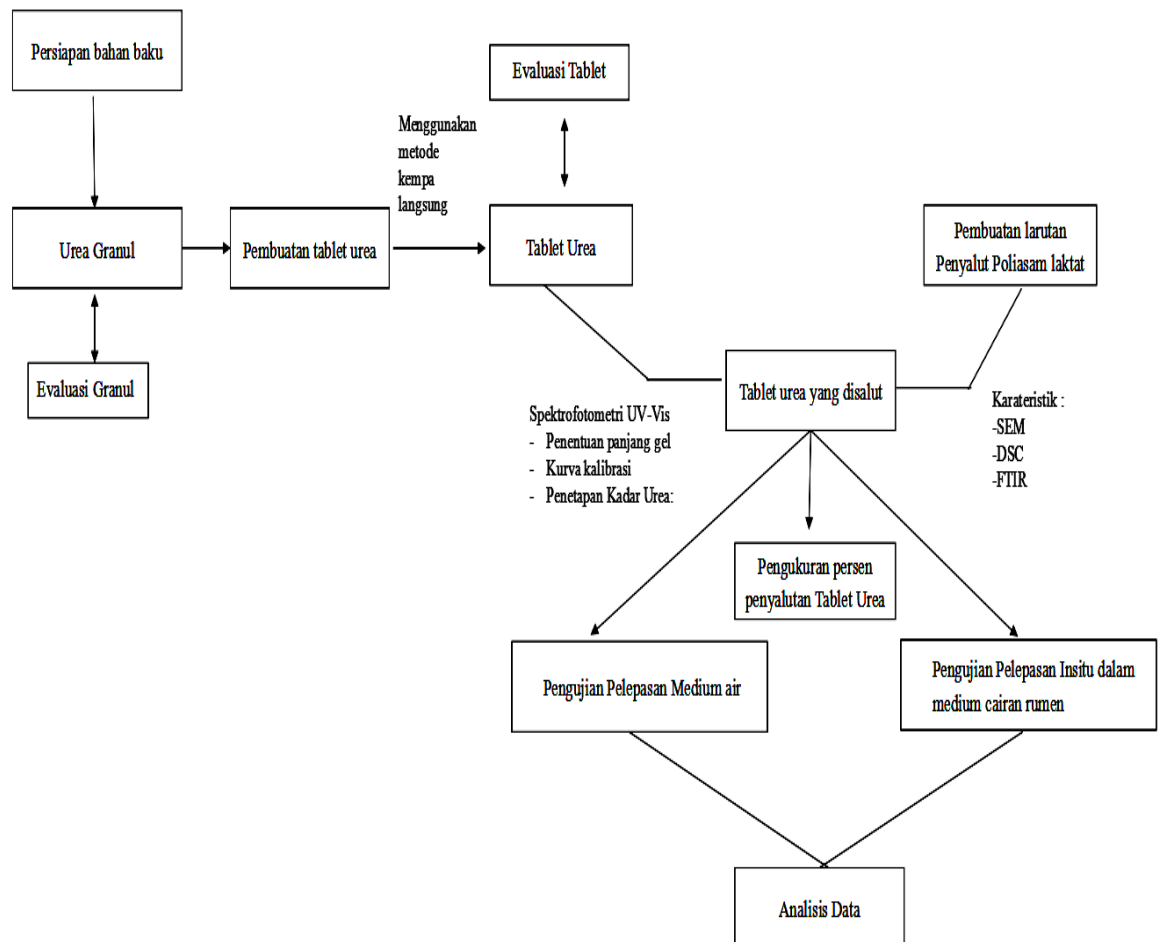
- Cuka. *Jurnal Media Inovasi Teknik Sipil Unidayan*. Vol 10 (1); 2301-5241.
- Sutherland, W.J. 1998. The importance of behavioural studies in conservation biology. *Anim Behav.*, 56(4), 801-809.
- Taylor-Edwards, C.C., Elam, N.A., Kitts, S.E., McLeod, K.R., Axé, D.E., Vanzant, E.S., Kristensen, N.B., Harmon, D.L., 2009a. Influence of slowrelease urea on nitrogen balance and portal-drained visceral nutrient fflux in beef steers. *J. Anim. Sci.* 87, 209–221.
- Tilley, J.M.A., Terry, R.A. 1963. A Twi Stage Technique for The In vitro Digestion of Forage Crop. *Journal of Brititsh Grassland*. 18;104-111
- Trenkel ME. 2010. *Slow- and controlled-release and stabilized fertilizers: An Option for Enhancing Nutrient Use Efficiency in Agriculture*. Second. Paris: Slow- and Controlled-Release and Stabilized Fertilizers: An Option for Enhancing Nutrient Use Efficiency in Agriculture M.E. Trenkel International Fertilizer Industry Association (IFA).
- Trinanda, L., Narulita S. D., Anggorowati, H. I., Afandi, I., Siagian, I. I., Andayani, R. (2017). Sintesis Bioplastik (Poly Lactic Acid) dari Buah Mangrove *Sonneratia Caseolaris*. Prosiding, *Seminar Nasional Kelautan XII yang diselenggarakan oleh FTIK Universitas Hang Tuah, tanggal 20 Juli 2017*. Surabaya : Universitas Hang Tuah.
- 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 der Ploeg, R.R., Bohm, W., Kirkham, M.B. 1999. On the origin of the theory of mineral nutrition of plants and the law of the minimum, *Soil Sci. Soc. Am. J.* 63(5): 1055–1062.
- Voigt J, Piatkowski B, Bock J. Studies on the effect of phosphoric phenyl ester diamide as inhibitor of the rumen urease of dairy cows. 1. Influence on urea hydrolysis, ammonia release and fermentation in the rumen. *Arch Tierernahr* 1980;30:811–23.
- Voigt, R. (1994). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Penerjemah : Soendani Noerono .Yogyakarta : Gajah Mada University Press.
- 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.
- Wang, J.; Hemenway, J.; Chen, W.; Desai, D.; Early, W.; Paruchuri, S.; Chang, S.-Y.; Stamato, H.; Varia, S. 2012. An evaluation of process parameters to improve coating effifficiency of an active tablet fiffilm-coating process. *Int. J. Pharm.* 427;163–169.
- Wang J, Li H, Zhang L, Zhang Y, Yue M, Shao B, Wang J. 2014. Histomorphometric characterization of forestomach of yak (*Bos grunniens*) in the QinghaiTibetan Plateau. *International Journal of Morphology* 32 : 871–881.

- Wattiaux, M.; Uddin, M.; Letelier, P.; Jackson, R.; Larson, R. 2019. Invited Review: Emission and mitigation of greenhouse gases from dairy farms: The cow, the manure, and the field. *Appl. Anim. Sci.* 35; 238–254.
- Wong, P. Y., Phang, S. W., Baharum, A. 2020. Effects of synthesised polyaniline (PAni) contents on the anti-static properties of PAni-based polylactic acid (PLA) films, *RSC Adv.*, vol. 10, no. 65, hal. 39693– 39699.
- Xiaoyu, L.N., Yuejin, W., Zhengyan, W., Lin, W., Guannan, Q., Lixiang, Y. 2013. A novel slow-release urea fertiliser: Physical and chemical analysis of its structure and study of its release mechanism, *Biosystems Engineering*. 115; 274–282.
- Yunarto, Nanang., Indah Sulistyowati, Arifayu Addiena Kurniatri1, & Nurul Aini1. 2017. Pengaruh Penyalutan terhadap Karakteristik Fisika Kimia dan Stabilitas Tablet Fraksi Etil Asetat Daun Gambir sebagai Agen Antidislipidemia. *Media Litbangkes*, 27(2):71–78.
- Yanuartono, S., Indrajulianto, H., Purnamaningsih, A., Nururrozi dan Raharjo, S., 2019. Fermentasi: Metode untuk Meningkatkan Nilai Nutrisi Jerami Padi. *Jurnal Sains Peternakan Indonesia*. 14 (1); 49-60.
- Zhang, Q., Xie, H., Shi, W., Fan, B. 2020. A novel sampling moiré method and its application for distortion calibration in scanning electron microscope. *Optics and Lasers in Engineering*; 127.
- Zuo, Yingfeng, Gu, Jiyu, Yang, Long, Qiao, Zhibang, Tan, Haiyan, & Zhang, Yanhua. (2014). Preparation and characterization of dry method esterified starch/polylactic acid composite materials. *International journal of biological macromolecules*, 64, 174-180.

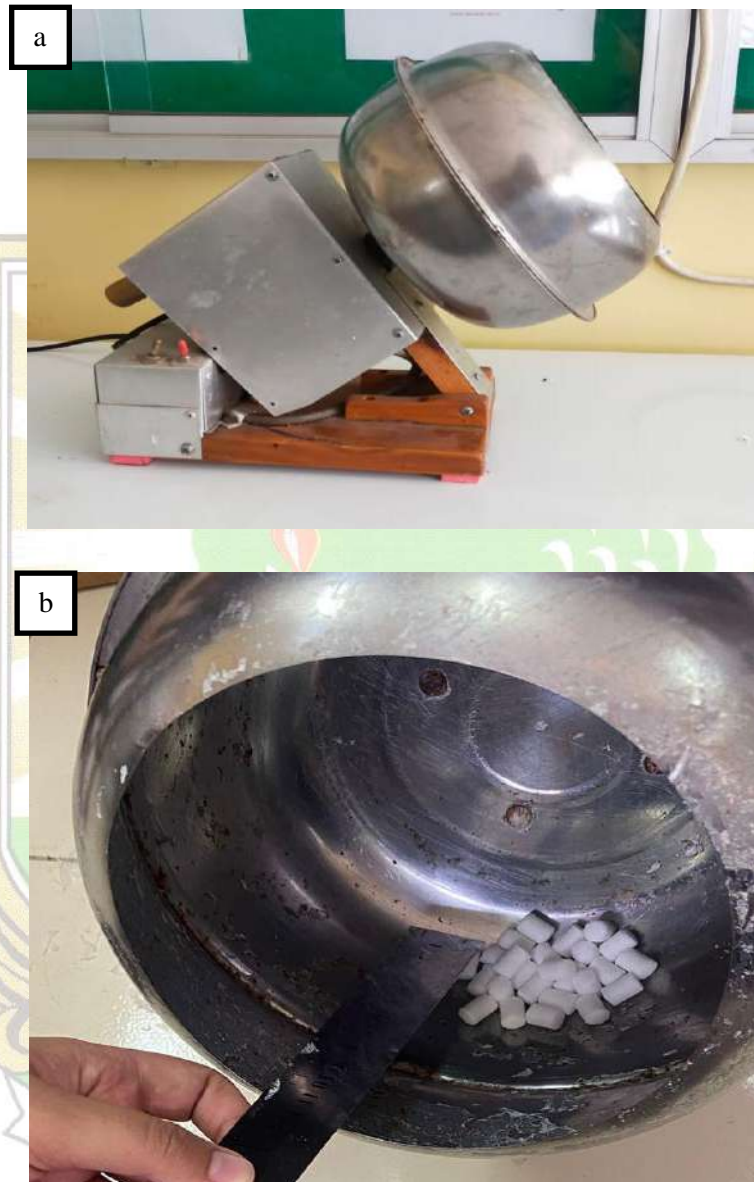


LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja



Lampiran 2. Gambar alat *Coating Pan* skala laboratorium



Gambar 24. (a) Alat *coating pan* skala laboratorium, (b) pengukuran jarak tablet dan botol *spray* pada proses penyemprotan penyalut.

Lampiran 2. Gambar hasil tablet urea

Gambar 25. (a) Hasil tablet urea tanpa penyalut, (b) tablet urea salut pada formula 1 dan (c) tablet urea salut pada formula 2, (d) tablet urea salut pada formula 3, (e) tablet urea salut pada formula 4 (f) tablet urea salut pada formula 5 (g) tablet urea salut pada formula 6.

Lampiran 3. Data Hasil Evaluasi Granul dan Tablet

Data hasil uji kandungan lembab

Tabel 27. Data hasil pengujian kandungan lembab urea granul

Pengulangan	Kandungan lembab (%)	Syarat (Voight, 1994)
1	2,81	Syarat kelembapan 1-5%
2	2,69	
3	2,61	
Rata-rata	2,70	
SD	0,10066	

Persentase perhitungan kadar lembab:

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

$$\text{Pengulangan 1} = \frac{5,010 \text{ g} - 4,869 \text{ g}}{5,010 \text{ g}} \times 100\% = 2,81\%$$

$$\text{Pengulangan 2} = \frac{5,013 \text{ g} - 4,878 \text{ g}}{5,013 \text{ g}} \times 100\% = 2,69\%$$

$$\text{Pengulangan 3} = \frac{5,019 \text{ g} - 4,888 \text{ g}}{5,019 \text{ g}} \times 100\% = 2,61\%$$

Lampiran 3. Hasil pengujian laju alir

Tabel 28. Data hasil pengujian laju alir

Sifat alir granul	Rata-rata \pm SD	Persyaratan
Laju alir (g/detik)	8,5566 \pm 0,1171	4-10 gram/detik
Sudut diam ($^{\circ}$)	32,69 \pm 0,6184	25 $^{\circ}$ -40 $^{\circ}$

Urea granul = 100 gram

$$\text{Laju alir Pengulangan 1} = \frac{100 \text{ g}}{11,80 \text{ detik}} = 8,47 \text{ gram/detik}$$

$$\text{Laju alir Pengulangan 2} = \frac{100 \text{ g}}{11,75 \text{ detik}} = 8,51 \text{ gram/detik}$$

$$\text{Laju alir Pengulangan 3} = \frac{100 \text{ g}}{11,50 \text{ detik}} = 8,69 \text{ gram/detik}$$

1. Sudut diam

$$\tan \alpha = h/r$$

Keterangan : α = sudut istirahat

h =tinggi tumpukkan granul

r = jari-jari

$$\text{Pengulangan 1: sudut } \theta = \tan^{-1} \frac{3,5 \text{ cm}}{5,79 \text{ cm}} = 32,37^{\circ}$$

$$\text{Pengulangan 2: sudut } \theta = \tan^{-1} \frac{3,7 \text{ cm}}{5,88 \text{ cm}} = 33,41^{\circ}$$

$$\text{Pengulangan 3: sudut } \theta = \tan^{-1} \frac{3,5 \text{ cm}}{5,81 \text{ cm}} = 32,31^{\circ}$$

Lampiran 3. Hasil Pengujian Kompresibilitas

Tabel 29. Data hasil kompresibilitas

Pengulangan	Kompresibilitas (%)	Persyaratan
1	9,09 %	Granul dengan sifat alir yang baik akan memiliki nilai % Kompresibilitas < 20 %.
2	9,30 %	
3	8,51 %	
Rata-rata	8,96%	
SD	0.4091	

Persentase perhitungan % Kompresibilitas:

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

Keterangan: K_p = Kompresibilitas

V_0 = volume awal

V_n = volume akhir

$$K_p \text{ Pengulangan 1} = \frac{44 - 40}{44} \times 100 \% = 9,09 \%$$

$$K_p \text{ Pengulangan 2} = \frac{43 - 39}{43} \times 100 \% = 9,30 \%$$

$$K_p \text{ Pengulangan 3} = \frac{47 - 43}{47} \times 100 \% = 8,51 \%$$

Lampiran 3. Hasil Keseragaman Ukuran

Tabel 30. Data keseragaman ukuran

Tablet	Diameter (mm)	Ketebalan (mm)	Diameter (mm)	Ketebalan (mm)	Diameter (mm)	Ketebalan (mm)
1	8,11	11,13	8,13	11,11	8,12	11,10
2	8,10	11,10	8,13	11,14	8,10	11,10
3	8,13	11,15	8,12	11,11	8,10	11,14
4	8,10	11,13	8,14	11,10	8,12	11,13
5	8,11	11,11	8,11	11,12	8,12	11,13
6	8,11	11,12	8,11	11,13	8,14	11,16
7	8,14	11,15	8,14	11,16	8,11	11,11
8	8,11	11,16	8,10	11,14	8,13	11,14
9	8,15	11,11	8,11	11,16	8,14	11,13
10	8,13	11,13	8,14	11,15	8,15	11,10
11	8,11	11,10	8,10	11,11	8,10	11,15
12	8,12	11,13	8,13	11,13	8,11	11,12
13	8,10	11,12	8,11	11,12	8,13	11,11
14	8,10	11,10	8,10	11,12	8,15	11,15
15	8,12	11,13	8,15	11,14	8,14	11,13
16	8,11	11,14	8,12	11,13	8,11	11,12
17	8,10	11,12	8,13	11,10	8,10	11,12
18	8,13	11,16	8,15	11,11	8,13	11,14
19	8,11	11,13	8,12	11,12	8,12	11,10
20	8,15	11,12	8,14	11,16	8,12	11,12
Rata-rata	8,117	11,127	8,124	11,128	8,122	11,125
SD	0,016	0,018	0,016	0,019	0,015	0,018

Lampiran 3. Hasil Pengujian Keseragaman Bobot

Tabel 31. Data hasil keseragaman bobot (mg)

Tablet	Pengulangan 1 (mg)	Pengulangan 2 (mg)	Pengulangan 3 (mg)
1	0,505	0,504	0,506
2	0,502	0,508	0,505
3	0,499	0,502	0,502
4	0,503	0,499	0,509
5	0,510	0,509	0,502
6	0,505	0,504	0,498
7	0,507	0,502	0,504
8	0,505	0,506	0,509
9	0,499	0,503	0,502
10	0,503	0,507	0,503
11	0,509	0,504	0,501
12	0,510	0,498	0,504
13	0,504	0,509	0,508
14	0,506	0,504	0,502
15	0,498	0,501	0,509
16	0,509	0,508	0,501
17	0,501	0,501	0,506
18	0,508	0,503	0,504
19	0,504	0,499	0,507
20	0,510	0,505	0,499
Rata-rata	0,5046	0,5038	0,5040
SD	0,003789027	0,003318211	0,003284333

Lampiran 3. Perhitungan Keseragaman Bobot

Pengulangan 1 :

$$\begin{aligned} \text{A 5\%} &= \frac{5}{100} \times 504,6 \text{ mg} & \text{B 10\%} &= \frac{10}{100} \times 504,6 \text{ mg} \\ &= 25,23 & &= 50,46 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Batas atas A} &= 504,6 + 25,23 & \text{Batas atas B} &= 504,6 + 50,46 \\ &= 529,83 \text{ mg} & &= 555,06 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Batas bawah A} &= 504,6 - 25,23 & \text{Batas bawah B} &= 504,6 - 50,46 \\ &= 479,37 \text{ mg} & &= 454,14 \text{ mg} \end{aligned}$$

Pengulangan 2 :

$$\begin{aligned} \text{A 5\%} &= \frac{5}{100} \times 503,8 \text{ mg} & \text{B 10\%} &= \frac{10}{100} \times 503,8 \text{ mg} \\ &= 25,19 & &= 50,38 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Batas atas A} &= 503,8 + 25,19 & \text{Batas atas B} &= 503,8 + 50,38 \\ &= 528,99 \text{ mg} & &= 554,18 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Batas bawah A} &= 503,8 - 25,19 & \text{Batas bawah B} &= 503,8 - 50,38 \\ &= 478,61 \text{ mg} & &= 453,42 \text{ mg} \end{aligned}$$

Pengulangan 3 :

$$\begin{aligned} \text{A 5\%} &= \frac{5}{100} \times 504 \text{ mg} & \text{B 10\%} &= \frac{10}{100} \times 504 \text{ mg} \\ &= 25,2 & &= 50,4 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Batas atas A} &= 504 + 25,2 & \text{Batas atas B} &= 504 + 50,4 \end{aligned}$$

$$= 529,2 \text{ mg}$$

$$= 554,4 \text{ mg}$$

$$\text{Batas bawah A} = 503,8 - 25,2$$

$$\text{Batas bawah B} = 503,8 - 50,4$$

$$= 478,8 \text{ mg}$$

$$= 453,6 \text{ mg}$$

Lampiran 3. Hasil Pengujian Keragaman Bobot

Misal pada Formula 1.

Tabel 32. Data hasil keragaman bobot

Tablet	Pengulangan 1		Pengulangan 2		Pengulangan 3	
	Bobot tiap tablet (mg)	% Kadar	Bobot tiap tablet (mg)	% Kadar	Bobot tiap tablet (mg)	% Kadar
1	491,58	99,66	494,08	100,16	494,91	100,33
2	494,91	100,33	495,75	100,50	491,58	99,66
3	489,08	99,15	489,91	99,32	494,08	100,16
4	494,08	100,16	490,75	99,49	490,75	99,49
5	494,08	100,16	492,41	99,83	495,75	100,5
6	489,91	99,32	494,91	100,33	487,41	98,81
7	490,75	99,49	497,41	100,84	494,08	100,16
8	489,91	99,32	493,25	100,00	490,75	99,49
9	492,41	99,83	490,75	99,49	489,08	99,15
10	488,25	98,98	489,91	99,32	497,41	100,84
Rata-rata	491,50	99,64	492,91	99,93	492,58	99,86
SD	0,47		0,53		0,64	

Hasil kekerasan tablet urea lepas lambat

Tabel 33. Data hasil kekerasan tablet urea

Tablet	Pengulangan 1 (kg/cm ²)	Pengulangan 2 (kg/cm ²)	Pengulangan 3 (kg/cm ²)
1	6,84	7,12	6,88
2	5,73	5,94	6,31
3	6,62	6,82	7,02
4	6,35	6,55	6,48
5	7,19	7,03	5,73
Rata-rata	6,54	6,69	6,48
SD	0,55020	0,47420	0,51061

Lampiran 3 . Hasil Kerapuhan pada Tablet Urea

Tabel 34. Data hasil kerapuhan tablet urea

Tablet	Pengulangan 1		
	Bobot awal (mg)	Bobot akhir (mg)	Bobot hilang (mg)
1	10.985	10.891	94
2	10.967	10.879	88
3	10.979	10.887	92
Rata-rata			91,33
SD			2,49443

Tablet	Pengulangan 2		
	Bobot awal (mg)	Bobot akhir (mg)	Bobot hilang (mg)
1	10.981	10.895	86
2	10.984	10.890	94
3	10.977	10.888	89
Rata-rata			89,66
SD			2,62466

Tablet	Pengulangan 3		
	Bobot awal (mg)	Bobot akhir (mg)	Bobot hilang (mg)
1	10.968	10.876	92
2	10.974	10.885	89
3	10.963	10.876	87
Rata-rata			89,33
SD			2,05480

Lampiran 3 . Perhitungan Kerapuhan pada tablet

$$\% \text{ kerapuhan} = \frac{W_0 - W_1}{W_1} \times 100\%$$

W_0 = Bobot awal tablet

W_1 = Bobot akhir tablet

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

Pengulangan 1 :

$$1. \% \text{ kerapuhan} = \frac{10.985 - 10.891}{10.891} \times 100\% = 0,863\%$$

$$2. \% \text{ kerapuhan} = \frac{10.967 - 10.879}{10.879} \times 100\% = 0,808\%$$

$$3. \% \text{ kerapuhan} = \frac{10.979 - 10.887}{10.887} \times 100\% = 0,845\%$$

Pengulangan 2 :

$$1. \% \text{ kerapuhan} = \frac{10.981 - 10.895}{10.895} \times 100\% = 0,789\%$$

$$2. \% \text{ kerapuhan} = \frac{10.984 - 10.890}{10.890} \times 100\% = 0,863\%$$

$$3. \% \text{ kerapuhan} = \frac{10.977 - 10.888}{10.888} \times 100\% = 0,817\%$$

Pengulangan 3 :

$$1. \% \text{ kerapuhan} = \frac{10.968 - 10.876}{10.876} \times 100\% = 0,789\%$$

$$2. \% \text{ kerapuhan} = \frac{10.974 - 10.885}{10.885} \times 100\% = 0,817\%$$

$$3. \% \text{ kerapuhan} = \frac{10.963 - 10.876}{10.876} \times 100\% = 0,799\%$$

Lampiran 3. Hasil Pengukuran Persen Penyalutan

Tabel 35. Data pengukuran persen penyalutan

Formula	Urea (g)	Berat polimer penyalut (g)	Persen penyalutan teoritis (%)	Berat awal sampel (g)	Berat residu polimer (g)	Persen penyalutan (%)	Efisiensi penyalutan (%)
F1	25	0,5	1,96	10	0,141	1,37	69,89
F2	25	1	3,84	10	0,278	2,69	70,09
F3	25	1,5	5,66	10	0,423	4,08	72,08
F4	25	2	7,4	10	0,576	5,54	74,86
F5	25	2,5	9,09	10	0,769	7,37	81,07
F 6	25	3	10,71	10	0,911	8,7	81,23

Perhitngan Persen penyalutan

Formula 1

$$\% \text{ Penyalutan teoritis} = \frac{\text{Berat penyalut}}{\text{Berat urea} + \text{berat penyalut}} \times 100\%$$

$$= \frac{0,5}{25 + 0,5} \times 100\%$$

$$= 1,96\%$$

$$\% \text{ Penyalutan} = \frac{\text{Berat residu polimer}}{\text{Berat total}} \times 100\%$$

$$= \frac{0,141 \text{ gram}}{10,288 \text{ gram}} \times 100\%$$

$$= 1,37 \%$$

$$\% \text{ Efisiensi penyalutan} = \frac{\% \text{ Penyalutan}}{\% \text{ Penyalutan teoritis}} \times 100\%$$

$$= \frac{1,37}{1,96} \times 100\%$$

$$= 69,89 \%$$

Formula 2

$$\% \text{ Penyalutan teoritis} = \frac{\text{Berat penyalut}}{\text{Berat urea} + \text{berat penyalut}} \times 100\%$$

$$= \frac{1}{25 + 1} \times 100\%$$

$$= 3,84\%$$

$$\% \text{ Penyalutan} = \frac{\text{Berat residu polimer}}{\text{Berat total}} \times 100\%$$

$$= \frac{0,278 \text{ gram}}{10,304 \text{ gram}} \times 100\%$$

$$= 2,69 \%$$

$$\% \text{ Efisiensi penyalutan} = \frac{\% \text{ Penyalutan}}{\% \text{ Penyalutan teoritis}} \times 100\%$$

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

$$= 70,05\%$$

Formula 3

$$\% \text{ Penyalutan teoritis} = \frac{\text{Berat penyalut}}{\text{Berat urea} + \text{berat penyalut}} \times 100\%$$

$$= \frac{1,5}{25 + 1,5} \times 100\%$$

$$= 5,66\%$$

$$\% \text{ Penyalutan} = \frac{\text{Berat residu polimer}}{\text{Berat total}} \times 100\%$$

$$= \frac{0,423 \text{ gram}}{10,352 \text{ gram}} \times 100\%$$

$$= 4,08 \%$$

$$\% \text{ Efisiensi penyalutan} = \frac{\% \text{ Penyalutan}}{\% \text{ Penyalutan teoritis}} \times 100\%$$

$$= \frac{4,08}{5,66} \times 100\%$$

$$= 72,08 \%$$

Formula 4

$$\% \text{ Penyalutan teoritis} = \frac{\text{Berat penyalut}}{\text{Berat urea} + \text{berat penyalut}} \times 100\%$$

$$= \frac{2}{25 + 2} \times 100\%$$

$$= 7,40 \%$$

$$\% \text{ Penyalutan} = \frac{\text{Berat residu polimer}}{\text{Berat total}} \times 100\%$$

$$= \frac{0,576 \text{ gram}}{10,396 \text{ gram}} \times 100\%$$

$$= 5,54 \%$$

$$\% \text{ Efisiensi penyalutan} = \frac{\% \text{ Penyalutan}}{\% \text{ Penyalutan teoritis}} \times 100\%$$

$$= \frac{5,54}{7,40} \times 100\%$$

$$= 74,86 \%$$

Formula 5

$$\% \text{ Penyalutan teoritis} = \frac{\text{Berat penyalut}}{\text{Berat urea} + \text{berat penyalut}} \times 100\%$$

$$= \frac{2,5}{25 + 2,5} \times 100\%$$

$$= 9,09 \%$$

$$\% \text{ Penyalutan} = \frac{\text{Berat residu polimer}}{\text{Berat total}} \times 100\%$$

$$= \frac{0,769 \text{ gram}}{10,421 \text{ gram}} \times 100\%$$

$$= 7,37 \%$$

$$\% \text{ Efisiensi penyalutan} = \frac{\% \text{ Penyalutan}}{\% \text{ Penyalutan teoritis}} \times 100\%$$

$$= \frac{7,37}{9,09} \times 100\%$$

$$= 81,07 \%$$

Formula 6

$$\% \text{ Penyalutan teoritis} = \frac{\text{Berat penyalut}}{\text{Berat urea} + \text{berat penyalut}} \times 100\%$$

$$= \frac{3}{25 + 3} \times 100\%$$

$$= 10,71 \%$$

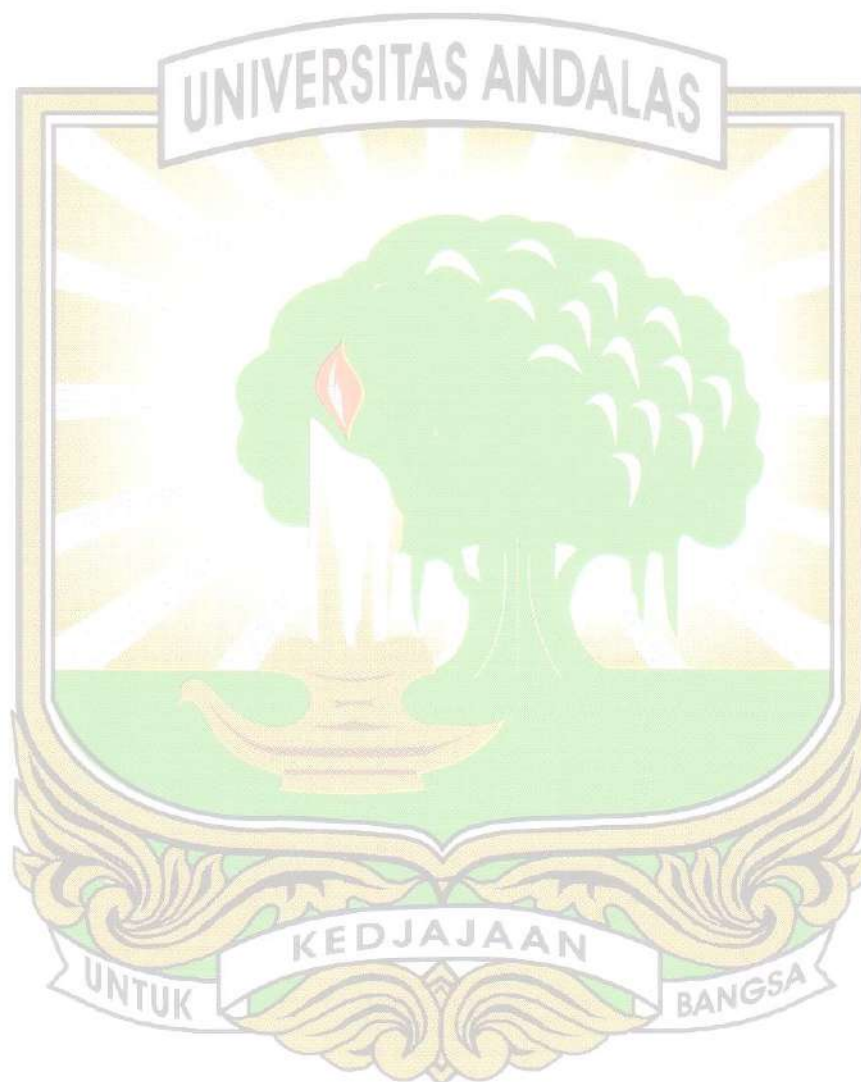
$$\% \text{ Penyalutan} = \frac{\text{Berat residu polimer}}{\text{Berat total}} \times 100\%$$

$$= \frac{0,911 \text{ gram}}{10,465 \text{ gram}} \times 100\%$$

$$= 8,70 \%$$

$$\% \text{ Efisiensi penyalutan} = \frac{\% \text{ Penyalutan}}{\% \text{ Penyalutan teoritis}} \times 100\%$$

$$= \frac{8,70}{10,71} \times 100\%$$
$$= 81,23$$



Lampiran 3. Penentuan Kadar dan Pelepasan

Tabel 36. Data analisa regresi linear dengan menggunakan *Microsoft excel*

SUMMARY OUTPUT								
<i>Regression Statistics</i>								
Multiple R	0,998946979							
R Square	0,997895067							
Adjusted R Square	0,997193423							
Standard Error	0,011507422							
Observations	5							
ANOVA								
	<i>Df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>			
Regression	1	0,188331938	0,188331938	1422,223604	4,10129E-05			
Residual	3	0,000397262	0,000132421					
Total	4	0,1887292						
	<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	0,170286885	0,01085208	15,69163515	0,000562539	0,135750722	0,204823048	0,13575072	0,20482304
X Variable 1	0,00062123	1,64728E-05	37,71237999	4,10129E-05	0,000568806	0,000673653	0,000568806	0,000673653

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: $y = 0,0006x + 0,1703$

$$0,762 = 0,0006x + 0,1703$$

$$X = \frac{0,762 - 0,1701}{0,0006} = \frac{0,762 - 0,1703}{0,0006}$$

$$= 986,1 \text{ ppm} \approx 0,9861 \text{ mg/mL}$$

Maka bobot urea adalah

$$= 0,9861 \text{ mg/mL} \times 250 \text{ mL} \times \left(\frac{1200}{1000} \right)$$

$$= 295,83 \text{ mg}$$

$$\% \text{ kadar urea dalam urea granul} = \frac{295,83}{300} \times 100\%$$

$$= 98,61 \%$$

b) Perhitungan LOD dan LOQ

- SE dari intersep = 0,011
- SD dari intersep = SE dari intersep x

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

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

$$= 0,02$$

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

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

$$= 99,9$$

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

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

$$= 333,3$$

c) Rumus untuk Perhitungan Pelepasan

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

Konsentrasi Urea yang lepas (ppm) = $\frac{(\text{Absorbansi rata2} - 0,1702)}{0,0006}$

Jumlah urea yang terlarut (mg) = Konsentrasi urea yang lepas (ppm) × 0,5L (jumlah media cair) × FP

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

Jumlah urea sisa

= Jumlah urea dalam sampel (mg) – Jumlah urea yang terlepas (mg)

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

Lampiran 4. Data Hasil Uji Pelepasan

Tabel 37. 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 Uncoating
1	-	1	8,184	7,821	6,504	5,933	5,478	4,804	72,246
15	1,17609	3,87298	17,406	16,369	16,086	15,532	15,056	14,506	76,884
30	1,47712	5,47723	18,278	17,735	16,432	15,739	15,235	14,157	83,914
45	1,65321	6,7082	24,082	20,116	18,188	18,251	17,742	17,074	85,103
60	1,77815	7,74597	30,131	31,034	26,476	25,724	26,093	23,418	86,093
120	2,07918	10,9545	36,071	35,712	34,763	30,540	27,374	26,931	88,615
240	2,38021	15,4919	38,331	37,123	36,820	36,083	34,571	33,754	89,064
360	2,5563	18,9737	47,271	45,941	41,961	41,354	39,989	35,407	90,606
480	2,68124	21,9089	53,652	48,753	46,570	43,604	41,569	40,230	92,859
600	2,77815	24,4949	75,729	72,602	69,714	69,010	66,508	64,342	93,440
720	2,85733	26,8328	78,457	76,741	72,171	70,798	67,592	65,974	95,823

t (menit)	Log t	√Waktu	Log % urea terlepas						
			Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Urea Uncoating
1	-	1	0,91	0,89	0,81	0,77	0,74	0,68	1,86
15	1,17609	3,87298	1,24	1,21	1,21	1,19	1,18	1,16	1,89
30	1,47712	5,47723	1,26	1,25	1,22	1,2	1,18	1,15	1,92
45	1,65321	6,7082	1,38	1,3	1,26	1,26	1,25	1,23	1,93
60	1,77815	7,74597	1,48	1,49	1,42	1,41	1,42	1,37	1,93
120	2,07918	10,9545	1,56	1,55	1,54	1,48	1,44	1,43	1,95
240	2,38021	15,4919	1,58	1,57	1,57	1,56	1,54	1,53	1,95
360	2,5563	18,9737	1,67	1,66	1,62	1,62	1,6	1,55	1,96
480	2,68124	21,9089	1,73	1,69	1,67	1,64	1,62	1,6	1,97
600	2,77815	24,4949	1,88	1,86	1,84	1,84	1,82	1,81	1,97
720	2,85733	26,8328	1,89	1,89	1,86	1,85	1,83	1,82	1,98

Tabel 38. Data uji kinetika pelepasan tablet urea lepas lambat pada media air

Orde 0

t (menit)	% urea terlepas						
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Urea Uncoating
1	8,184	7,821	6,504	5,933	5,478	4,804	72,246
15	17,406	16,369	16,086	15,532	15,056	14,506	76,884
30	18,278	17,735	16,432	15,739	15,235	14,157	83,914
45	24,082	20,116	18,188	18,251	17,742	17,074	85,103
60	30,131	31,034	26,476	25,724	26,093	23,418	86,093
120	36,071	35,712	34,763	30,54	27,374	26,931	88,615
240	38,331	37,123	36,82	36,083	34,571	33,754	89,064
360	47,271	45,941	41,961	41,354	39,989	35,407	90,606
480	53,652	48,753	46,57	43,604	41,569	40,23	92,859
600	75,729	72,602	69,714	69,01	66,508	64,342	93,44
720	78,457	76,741	72,171	70,798	67,592	65,974	95,823

Orde 1

t (menit)	Log % urea terlepas						
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Urea Uncoating
1	0,91	0,89	0,81	0,77	0,74	0,68	1,86
15	1,24	1,21	1,21	1,19	1,18	1,16	1,89
30	1,26	1,25	1,22	1,20	1,18	1,15	1,92
45	1,38	1,30	1,26	1,26	1,25	1,23	1,93
60	1,48	1,49	1,42	1,41	1,42	1,37	1,93
120	1,56	1,55	1,54	1,48	1,44	1,43	1,95
240	1,58	1,57	1,57	1,56	1,54	1,53	1,95
360	1,67	1,66	1,62	1,62	1,60	1,55	1,96
480	1,73	1,69	1,67	1,64	1,62	1,60	1,97
600	1,88	1,86	1,84	1,84	1,82	1,81	1,97
720	1,89	1,89	1,86	1,85	1,83	1,82	1,98

Orde Higuchi

√Waktu	% urea terlepas						
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Urea Uncoating
1	8,184	7,821	6,504	5,933	5,478	4,804	72,246
3,87298	17,406	16,369	16,086	15,532	15,056	14,506	76,884
5,47722	18,278	17,735	16,432	15,739	15,235	14,157	83,914
6,70820	24,082	20,116	18,188	18,251	17,742	17,074	85,103
7,74596	30,131	31,034	26,476	25,724	26,093	23,418	86,093
10,9544	36,071	35,712	34,763	30,54	27,374	26,931	88,615
15,4919	38,331	37,123	36,82	36,083	34,571	33,754	89,064
18,9736	47,271	45,941	41,961	41,354	39,989	35,407	90,606
21,9089	53,652	48,753	46,57	43,604	41,569	40,23	92,859
24,4948	75,729	72,602	69,714	69,01	66,508	64,342	93,44
26,8328	78,457	76,741	72,171	70,798	67,592	65,974	95,823

Orde Korsmeier-peppas

√Waktu	Log % urea terlepas						
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Urea Uncoating
1	0,91	0,89	0,81	0,77	0,74	0,68	1,86
3,87298	1,24	1,21	1,21	1,19	1,18	1,16	1,89
5,47722	1,26	1,25	1,22	1,20	1,18	1,15	1,92
6,70820	1,38	1,30	1,26	1,26	1,25	1,23	1,93
7,74596	1,48	1,49	1,42	1,41	1,42	1,37	1,93
10,9544	1,56	1,55	1,54	1,48	1,44	1,43	1,95
15,4919	1,58	1,57	1,57	1,56	1,54	1,53	1,95
18,9736	1,67	1,66	1,62	1,62	1,60	1,55	1,96
21,9089	1,73	1,69	1,67	1,64	1,62	1,60	1,97
24,4948	1,88	1,86	1,84	1,84	1,82	1,81	1,97
26,8328	1,89	1,89	1,86	1,85	1,83	1,82	1,98

Lampiran 4. Uji Statistik

Tabel 19. Hasil uji normalitas data persentase pelepasan kadar urea pada media air

Tests of Normality							
	Jenis Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
Standardized Residual	Formula 1	.354	33	.200	.693	33	.200
	Formula 2	.265	33	.080	.777	33	.200
	Formula 3	.248	33	.180	.827	33	.080
	Formula 4	.218	33	.070	.842	33	.052
	Formula 5	.185	33	.056	.909	33	.059
	Formula 6	.176	33	.071	.917	33	.115
	Tablet urea uncoating	.159	33	.133	.890	33	.073

Tests of Normality							
	Hari pengamatan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Standardized Residual	Menit 1	.238	21	.073	.798	21	.051
	Menit 15	.216	21	.111	.817	21	.061
	Menit 30	.241	21	.082	.796	21	.071
	Menit 45	.202	21	.125	.815	21	.111
	Menit 60	.182	21	.066	.862	21	.137
	Menit 120	.153	21	.200*	.892	21	.125
	Menit 240	.138	21	.200*	.907	21	.059
	Menit 360	.130	21	.200*	.931	21	.145
	Menit 480	.136	21	.200*	.922	21	.095
	Menit 720	.152	21	.200*	.928	21	.123

Tabel 40. 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.
Persen Pelepasan Media Air	Based on Mean	15.830	76	154	.000
	Based on Median	1.001	76	154	.490
	Based on Median and with adjusted df	1.001	76	2.002	.627
	Based on trimmed mean	12.490	76	154	.000

Tabel 41. Hasil uji ANOVA dua arah persen pelepasan urea pada media air

Tests of Between-Subjects Effects					
Dependent Variable: Persen Pelepasan Media Air					
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	161617.872 ^a	76	2126.551	6009.411	.000
Intercept	410183.175	1	410183.175	1159134.780	.000
Jenis_Formula	77184.793	6	12864.132	36352.693	.000
Waktu_Pelepasan	77820.063	10	7782.006	21991.136	.000
Jenis_Formula * Waktu_Pelepasan	6613.016	60	110.217	311.462	.000
Error	54.496	154	.354		
Total	571855.543	231			
Corrected Total	161672.368	230			

Lampiran 4. Data uji pelepasan dan penentuan kadar urea pada media Rumen

Tabel 43. 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 <i>Uncoating</i>
1	-	1	16,129	11,947	10,375	9,283	8,042	6,977	72,082
120	2,079181	10,954451	20,365	16,07	17,054	15,978	14,002	12,374	76,220
240	2,380211	15,491933	36,917	29,611	27,963	25,071	24,138	22,222	79,129
360	2,556303	18,973666	43,104	38,081	34,697	35,058	30,654	31,514	85,057
480	2,681241	21,908902	49,402	48,780	45,662	47,833	41,905	37,356	89,979
600	2,778151	24,494897	53,080	51,399	48,055	50,902	45,859	44,200	93,256
720	2,857332	26,832816	77,959	74,936	73,847	72,012	69,329	65,365	95,907
t (menit)	Log t	√Waktu	Log % urea terlepas						
			Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Urea <i>Uncoating</i>
1	-	1	1,2076	1,0772	1,0159	0,9676	0,9053	0,8436	1,8578
120	2,079181	10,954451	1,3088	1,2060	1,2318	1,2035	1,1461	1,0925	1,8820
240	2,380211	15,491933	1,5672	1,4714	1,4465	1,3991	1,3827	1,3467	1,8983
360	2,556303	18,973666	1,6345	1,5807	1,5402	1,5447	1,4864	1,4985	1,9297
480	2,681241	21,908902	1,6937	1,6882	1,6595	1,6797	1,6222	1,5723	1,9541
600	2,778151	24,494897	1,7249	1,7109	1,6817	1,7067	1,6614	1,6454	1,9696
720	2,857332	26,832816	1,8918	1,8746	1,8683	1,8574	1,8409	1,8153	1,9818

Tabel 44. Data uji kinetika pelepasan tablet urea lepas lambat pada media rumen

Orde 1

t (menit)	Log % urea terlepas						
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	UreaUncoating
1	1,2076	1,0772	1,0159	0,9676	0,9053	0,8436	1,8578
120	1,3088	1,2060	1,2318	1,2035	1,1461	1,0925	1,8820
240	1,5672	1,4714	1,4465	1,3991	1,3827	1,3467	1,8983
360	1,6345	1,5807	1,5402	1,5447	1,4864	1,4985	1,9297
480	1,6937	1,6882	1,6595	1,6797	1,6222	1,5723	1,9541
600	1,7249	1,7109	1,6817	1,7067	1,6614	1,6454	1,9696
720	1,8918	1,8746	1,8683	1,8574	1,8409	1,8153	1,9818

Orde 0

t (menit)	% urea terlepas						
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	UreaUncoating
1	16,129	11,947	10,375	9,283	8,042	6,977	72,082
120	20,365	16,07	17,054	15,978	14,002	12,374	76,220
240	36,917	29,611	27,963	25,071	24,138	22,222	79,129
360	43,104	38,081	34,697	35,058	30,654	31,514	85,057
480	49,402	48,780	45,662	47,833	41,905	37,356	89,979
600	53,080	51,399	48,055	50,902	45,859	44,200	93,256
720	77,959	74,936	73,847	72,012	69,329	65,365	95,907

Orde Higuchi

√Waktu	% urea terlepas						
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	UreaUncoating
1	16,129	11,947	10,375	9,283	8,042	6,977	72,082
10,9544	20,365	16,07	17,054	15,978	14,002	12,374	76,220
15,4919	36,917	29,611	27,963	25,071	24,138	22,222	79,129
18,9736	43,104	38,081	34,697	35,058	30,654	31,514	85,057
21,9089	49,402	48,780	45,662	47,833	41,905	37,356	89,979
24,4948	53,080	51,399	48,055	50,902	45,859	44,200	93,256
26,8328	77,959	74,936	73,847	72,012	69,329	65,365	95,907

Orde Korsmeyer-peppas

√Waktu	Log % urea terlepas						
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	UreaUncoating
1	1,2076	1,0772	1,0159	0,9676	0,9053	0,8436	1,8578
10,9544	1,3088	1,2060	1,2318	1,2035	1,1461	1,0925	1,8820
15,4919	1,5672	1,4714	1,4465	1,3991	1,3827	1,3467	1,8983
18,9736	1,6345	1,5807	1,5402	1,5447	1,4864	1,4985	1,9297
21,9089	1,6937	1,6882	1,6595	1,6797	1,6222	1,5723	1,9541
24,4948	1,7249	1,7109	1,6817	1,7067	1,6614	1,6454	1,9696
26,8328	1,8918	1,8746	1,8683	1,8574	1,8409	1,8153	1,9818

Tabel 45. Hasil uji normalitas data persentase pelepasan urea pada media Rumen

Tests of Normality							
	Jenis Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
Standardized Residual	Formula 1	.158	21	.186	.922	21	.094
	Formula 2	.229	21	.115	.812	21	.051
	Formula 3	.363	21	.200	.754	21	.200
	Formula 4	.291	21	.200	.741	21	.200
	Formula 5	.261	21	.131	.815	21	.051
	Formula 6	.200	21	.128	.880	21	.115
	Tablet urea uncoating	.120	21	.200*	.935	21	.170

Tests of Normality							
	Hari pengamatan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Standardized Residual	Menit 1	.204	21	.122	.820	21	.071
	Menit 120	.230	21	.055	.814	21	.051
	Menit 240	.159	21	.176	.891	21	.124
	Menit 360	.168	21	.125	.887	21	.120
	Menit 480	.126	21	.200*	.927	21	.119
	Menit 720	.163	21	.152	.910	21	.055

Tabel 46. Hasil uji homogenitas data persentase pelepasan urea pada media Rumen

Levene's Test of Equality of Error Variances ^{a,b}					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Persen Pelepasan Media Air	Based on Mean	9.651	48	98	.000
	Based on Median	.905	48	98	.644
	Based on Median and with adjusted df	.905	48	2.351	.653
	Based on trimmed mean	8.145	48	98	.000

Tabel 47. Hasil uji ANOVA dua arah persen pelepasan urea pada media Rumen

Tests of Between-Subjects Effects					
Dependent Variable: Persen Pelepasan Media Rumen					
Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	93032.718 ^a	48	1938.182	512340.762	.000
Intercept	276965.786	1	276965.786	73213397.883	.000
Jenis_Formula_Rumen	42966.843	6	7161.141	1892982.664	.000
Waktu_Pelepasan_Rumen	47345.370	6	7890.895	2085886.632	.000
Jenis_Formula_Rumen * Waktu_Pelepasan_Rumen	2720.505	36	75.570	19976.133	.000
Error	.371	98	.004		
Total	369998.875	147			
Corrected Total	93033.088	146			

