

## Analisis SEM ( *Scanning Electron Microscopy* ) pada Urea Tablet dilapisi dengan Polikaprolakton

Edtyva Monicha<sup>1\*)</sup>

<sup>1</sup>Kemenkes Poltekes Kupang

\*)E-mail: [edtyvam98@gmail.com](mailto:edtyvam98@gmail.com)

### Info Artikel

*Sejarah Artikel :*

Diterima :

11 November 2024

Disetujui :

27 November 2024

Dipublikasikan :

30 November 2024

### Kata Kunci:

SEM ( *Scanning Electron Microscopy* ),  
Urea, Polikaprolakton

### Keywords:

SEM ( *Scanning Electron Microscopy* ),  
Urea, Polikaprolakton

### **Abstrak**

**Latar belakang:** Pengaruh pelapisan tablet urea yang dilapisi dengan polikaprolakton memperlambat pelepasan tablet urea sehingga urea yang diurai dapat bermanfaat. **Tujuan:** analisis SEM ( *Scanning Electron Microscopy* ) berguna untuk melihat karakteristik dan kompatibilitas antara polimer penyalut polikaprolakton dengan urea. **Metode:** Penelitian eksperimen yaitu dilakukan pencetakan urea granul menjadi tablet lalu dislut dengan polimer polikaprolakton dan dianalisis menggunakan SEM ( *Scanning Electron Microscopy* ). **Hasil:** Dari setiap urea yang dislut memiliki ketebalan penyalutan yang bervariasi setiap formula. Pada tabel 3 dapat dilihat bahwa formula 5 dan formula 6 memiliki penyalut yang lebih tebal dibandingkan formula yang lainnya, karena memiliki persentase penyalut yang lebih besar yaitu 22,58 dan 25,17. **Simpulan dan saran:** Penggunaan penyalut polikaprolakton sebagai penyalut tablet urea memiliki kesesuaian untuk produksi tablet urea lepas lambat ,dimana semakin tebal lapisan penyalut semakin lama pelepasan urea didalam tablet khususnya formula 5 dan formula 6.

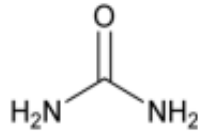
### **Abstract**

**Background:** The effect of coating urea tablets coated with polycaprolactone slows down the release of urea tablets so that the decomposed urea can be useful. **Objectives:** SEM (Scanning Electron Microscopy) analysis is useful for seeing the characteristics and compatibility between polycaprolactone coating polymers and urea. **Methods:** Experimental research is carried out by printing urea granules into tablets then sluiced with polycaprolactone polymer and analyzed using SEM (Scanning Electron Microscopy). **Results:** Each coated urea has a coating thickness that varies for each formula. Table 3 shows that formulas 5 and 6 have thicker coatings than the other formulas, because they have a higher coating percentage of 22.58 and 25.17. **Conclusions and suggestions:** The use of polycaprolactone coating as a coating for urea tablets is suitable for the production of slow-release urea tablets, where the thicker the coating layer, the longer the release of urea in the tablet, especially formulas 5 and 6.

## **PENDAHULUAN**

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).

*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).

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). 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.

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 Korsemeier-Peppas sehingga dapat diketahui mekanisme pelepasan sediaan lepas lambat tersebut.

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).

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menggambarkan pelepasan urea yang dibentuk menjadi tablet lalu dilapisi dengan polikaprolalton sehingga pelepasan urea yang ada didalam tablet dapat dilepaskan secara *slow release*.

Data merujuk pada referensi tertentu disertakan dan menggunakan format abjad contoh (Sugiyono, 2019). Huruf yang digunakan Times New Roman ukuran 11 spasi 1,5. Jumlah halaman keseluruhan isi artikel (abstrak hingga referensi) minimal 10 halaman.

## **METODE PENELITIAN**

### **Alat dan bahan**

Alat yang digunakan adalah alat cetak tablet manual Mks-tbl8, timbangan analitik (Shimadzu AUX 220), *scanning electron microscopy* (SEM) JEOL-JSM-6510LV. Bahan utama yang digunakan polikaprolakton (PCL) (Sigma Aldrich), urea granul (PT. Pupuk Sriwijaya, Indonesia) diameter 2 mm.

### **Pemeriksaan bahan baku**

#### **a. Pemeriksaan urea granul**

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

##### **1) Kadar nitrogen**

Ditimbang sebanyak 0,5 g urea dan masukkan ke dalam labu kjeldahl, lalu ditambahkan secara perlahan 25 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pekat. Destruksi hingga  $\pm 350^{\circ}\text{C}$  selama  $\pm 2$  jam sampai larutan jernih. Setelah larutan dingin, diencerkan dengan air suling secara perlahan dan pindahkan ke dalam labu ukur 100 mL lalu cukupkan dengan air suling sampai tanda batas dan kocok hingga

larut. Pipet 10 mL larutan tersebut ke dalam labu destilasi kjeldahl, tambahkan indikator PP, destilat ditampung ke dalam 50 mL  $H_3BO_3$  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

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

#### 3) Biuret

Ditimbang 10 gram urea dan dimasukkan ke dalam beker glass 400 mL. Tambahkan 150 mL air suling hangat (kira-kira 50 °C) dan aduk selama 30 menit hingga larut. Lalu disaring dan dimasukkan ke dalam labu ukur 250 mL, dipipet 50 mL larutan dan masukkan ke dalam labu ukur 100 mL, tambahkan 1 tetes larutan indikator merah metil dan netralkan dengan larutan asam sulfat 0.05 M hingga berwarna merah muda (pink). Ditambahkan 20 mL larutan kalium natrium tartrat dan larutan tembaga sulfat. Lalu dikocok hingga larut dan encerkan dengan air suling sampai tanda batas. Absorbansi ditetapkan dengan spektrofotometer dengan panjang gelombang 555 nm.

#### 4) Ukuran granul

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

#### b. Pemeriksaan bahan baku polikaprolakton

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

#### Persiapan bahan baku

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

### **Pembuatan sediaan urea tablet**

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

### **Evaluasi Tablet**

a. Keseragaman ukuran

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

b. Keseragaman bobot

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

c. Keragaman bobot

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

d. Kekerasan

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

e. Kerapuhan

Kerapuhan tablet merupakan parameter yang menggambarkan kekuatan permukaan tablet dalam melawan berbagai perlakuan yang menyebabkan abrasi pada permukaan tablet. Alat uji kerapuhan tablet antara lain *a friabilator* (Handosoewignyo dan Fudholi, 2013). Uji ini dilakukan dengan cara sebanyak 20 tablet diputar dengan alat *friabilator* dengan kecepatan 25 putaran permenit selama 4 menit, maksimal kerapuhan tablet yaitu 0,5-1%. Syarat uji kerapuhan tablet yaitu tablet dianggap

cukup baik bila hasilnya kurang dari 0,8% (Depkes RI,2020) dengan menggunakan rumus dibawah ini:

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

Ket :  $W_0$  = bobot tablet sebelum medapat perlakuan  
 $W_1$  = bobot tablet setelah mendapat perlakuan

### Pembuatan larutan penyalut

Polikaprolakton dengan jumlah sesuai dengan Tabel 1 dilarutkan dengan kloroform sebanyak 25 mL menggunakan *hot plate stirrer* hingga larut. Larutan tersebut diaduk dengan batang pengaduk diatas *hot plate stirrer* dengan kecepatan 380 rpm selama 10 menit. Prosedur pembuatan penyalutan ini juga dilakukan pada formulasi lain sesuai ketentuan formula Tabel 1.

**Tabel 1.** Formula Bahan Penyalut Polikaprolakton

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

### Penyalutan (*Coating*)

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

### Tahap Analisa dan Karakterisasi

Tahap selanjutnya yang dilakukan analisis dan karakterisasi tablet urea. Analisa yang akan dilakukan antara lain yaitu pengukuran persen penyalutan (*coating*) dan uji karakterisasi dengan SEM

a. Pengukuran persen penyalutan (*Coating*)

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

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

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

b. Analisa 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).

## HASIL PENELITIAN

Pada hasil pemeriksaan bahan baku urea bentuk serbuk hablur transparan, warna putih atau hampir putih, sifat agak higroskopis, kelarutan dalam sangat mudah larut air, larut dalam methanol dan praktis tidak larut dalam metilen klorida. Untuk pengukuran kadar nitrogen dengan kadar 46,92 dimana batas minimal 46 %, kadar air 0,50 dengan batas maksimal 0,5 %, kadar biuret 0,24 % dengan batas maksimal 1,5 dan ukuran granul urea 1,00 – 3,35 mm ada 92 dengan batas minimal 90. Pada pemeriksaan polikaprolakton pemeriaan bentuk semi kristal, warna putih, sifat tidak berbau dan kelarutan dalam air sangat mudah larut sedangkan dalam kloroform mudah larut.

Penyalutan pada tablet urea berfungsi untuk menjaga kualitas tablet dari pengaruh kelembaban. Penyalutan tablet urea dengan selaput akan melindungi zat inti yang bersifat higroskopis sehingga diharapkan kualitas dan kadar zat inti urea akan stabil dalam jangka waktu yang lama (Yunarto., *et al.*, 2017). Pada pengukuran persen penyalutan didapat hasil untuk formula tablet urea disalut dengan polimer polikaprolakton sesuai tabel 2.

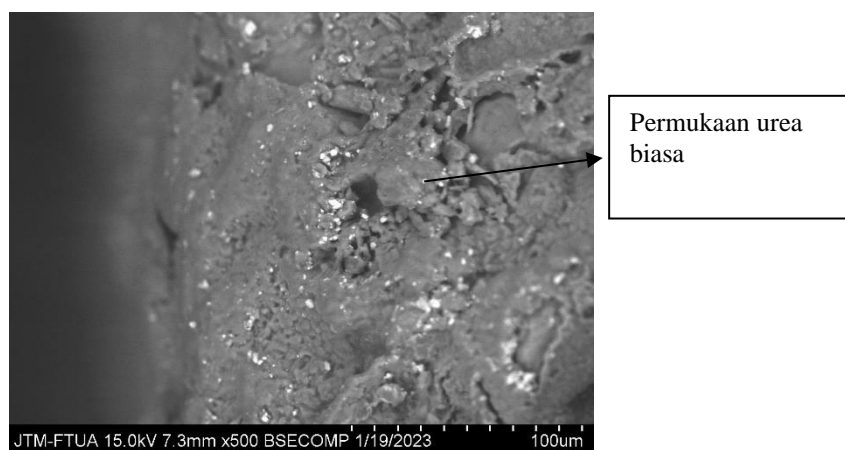


**Tabel 2.** Data pengukuran persen penyalutan

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

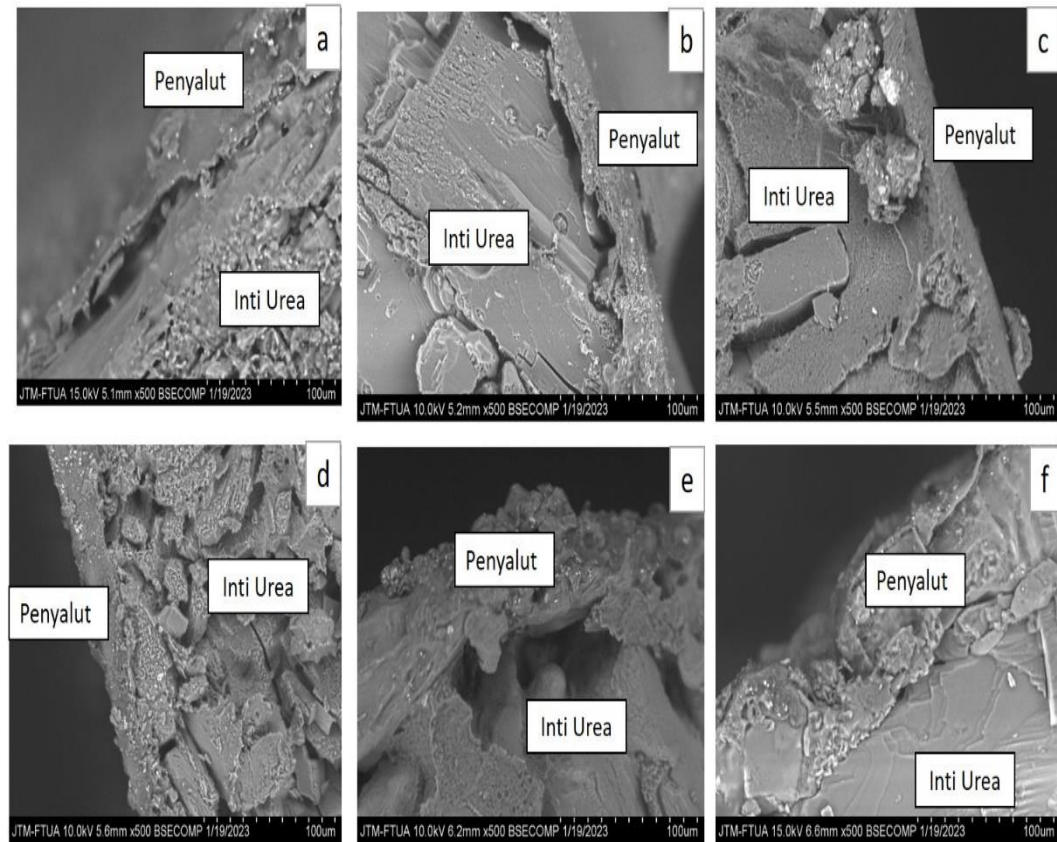
Analisis morfologi permukaan tablet dengan *scanning electron microscopy* (SEM), Tujuan analisa dengan menggunakan SEM adalah untuk mempelajari morfologi partikel yang terjadi baik pada urea tanpa pelapisan, urea terlapis polikaprolakton. Lapisan luar urea maupun urea menggunakan pelapis diamati di bawah mikroskop optik dengan perbesaran 500x.

Dari hasil pemeriksaan morfologi menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) untuk tablet urea biasa dan tablet urea lepas lambat dengan penyalutan polikaprolakton pada urea tanpa salut, formula 1,2,3,4,5, dan 6 dengan perbesaran 500 kali, terlihat terbentuk lapisan permukaan penyalut yang menyatu dan seragam akan tetapi ada juga butiran partikel penyalut yang tidak menyatu akibat salut yang terlalu tipis. Penyalutan oleh polimer pada bagian luar berfungsi sebagai penghalang fisik untuk transfer massa sehingga dapat mengurangi tingkat difusi air ke dalam inti dan difusi nitrogen ke luar inti (Salman, 2015).



**Gambar 2.** Mikrograf SEM urea biasa (tanpa penyalut) dengan perbesaran 500 kali.





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

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

**Tabel 3.** Data Pengukuran Ketebalan Film Penyalut

No.	Formula	Ketebalan <i>film</i> penyalut( $\mu\text{m}$ )
1	Formula 1	13,74
2	Formula 2	15,63
3	Formula 3	13,97
4	Formula 4	18,32
5	Formula 5	22,58
6	Formula 6	25,17

## PEMBAHASAN

Pada hasil pemeriksaan bahan baku urea maupun polikaprolakton telah sesuai dengan yang disyaratkan farmakope Indonesia edisi 6. Untuk persiapan bahan baku pengeringan granul dilakukan pada suhu  $50^{\circ}\text{C}$  sampai dihasilkan granul kering. Tujuan dari proses pengeringan yaitu untuk menghilangkan pelarut yang digunakan pada saat proses granulasi dan mengurangi kelembapan. Granul kering yang dihasilkan diayak dengan menggunakan ayakan mesh nomor 100 dengan tujuan agar granul memiliki ukuran yang sama untuk mengisi rongga cetakan tablet secara merata (Rahmatullah ST., dkk, 2021). Pada pembuatan sediaan urea tablet urea memiliki titik lebur menurut literatur  $136,141^{\circ}\text{C}$  dari hasil percobaan, dicetak menjadi tablet dengan metode kempa langsung. Pembuatan urea dengan metode kempa langsung karena karena sifatnya yang tidak tahan terhadap pemanasan dan memiliki sifat alir yang baik. Syarat metode kempa langsung meliputi sifat alir dan kompresibilitas yang baik (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Pada evaluasi tablet keseragaman suatu tablet dipengaruhi oleh besarnya tekanan yang ditentukan. Semakin besar tekanan yang diberikan maka semakin besar pula ukuran yang dihasilkan. Ketebalan tablet dipengaruhi oleh beberapa hal yaitu tekanan pada saat mencetak tablet, jumlah massa yang diisikan pada ruang cetak tablet dan kerapatan massa tablet yang dicetak sedangkan diameter tablet dapat dipengaruhi oleh ukuran ruang cetak tablet (Rori dkk., 2016). Syarat keseragaman ukuran diameter tablet tidak lebih dari 3 kali tebal tablet dan tidak kurang dari  $\frac{4}{3}$  tebal tablet. Hasil yang diperoleh pada tabel 10 sediaan tablet sudah memenuhi syarat karena diameter tablet tidak lebih dari tiga kali tebal tablet yaitu  $8,116 \text{ mm} < 3 \times 8,116 \text{ mm} = 24,348 \text{ mm}$  dan tidak kurang dari  $\frac{4}{3}$  tebal tablet yaitu  $11,126 > \frac{4}{3} \times 11,126 \text{ mm} = 14,83 \text{ mm}$ . Keseragaman bobot merupakan salah satu metode keseragaman sediaan sebagai derajat keragaman jumlah zat aktif dalam satuan sediaan. Metode lain dalam menentukan keragaman sediaan adalah keragaman sediaan. Uji keragaman sediaan berdasarkan pada penetapan kadar kandungan zat aktif dalam sediaan untuk menentukan kandungan berada dalam batas yang ditentukan. Penggunaan uji keragaman kandungan dilakukan pada tablet dengan dosis kurang dari 25 mg atau perbandingan zat aktif pada bobot total tablet kurang dari 25% dan uji keragaman bobot dilakukan pada tablet dengan dosis besar dari 25 mg atau perbandingan zat aktif pada bobot total tablet besar dari 25% (DepKes RI, 2023), Data keragaman bobot yang diperoleh sesuai dengan farmakope Indonesia edisi 6 dimana urea mengandung tidak kurang dari 98,5 % dan tidak lebih dari 101,5 % dari uji keragaman bobot memenuhi syarat bobot urea yang telah ditetapkan farmakope Indonesia edisi 6. Untuk evaluasi kekerasan tablet untuk menentukan kompresibilitas dari tablet selama proses produksi dari tablet, dari hasil diperoleh bahwa hasil uji kekerasan 6,716, 6,451 dan 6,471 sehingga memenuhi persyaratan kekerasan tablet  $4-10 \text{ kg/cm}^2$ . Kekerasan dipengaruhi oleh ukuran partikel dan adanya fines.

Ukuran partikel yang berbeda menyebabkan ruang antar granulnya akan semakin besar dan dapat terisi oleh udara sehingga pada saat pengempaan terjadi penurunan kekuatan ikatan antar granul, sedangkan adanya jumlah fines/ debu-debu kecil yang banyak dapat menyebabkan tablet rapuh karena tersusun dari serbuk yang sangat halus sehingga kekerasannya rendah (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Hasil dari uji kerapuhan didapatkan bahwa tablet yang dibuat telah memenuhi persyaratan yaitu kurang dari 1%. Kerapuhan tablet menunjukkan ketahanan tablet terhadap tekanan mekanik terutama guncangan dan pengikisan. Uji kerapuhan berhubungan dengan kehilangan bobot akibat abrasi yang terjadi pada permukaan tablet. Semakin besar masa tablet yang hilang maka semakin tinggi kerapuhannya. Kerapuhan yang tinggi akan mempengaruhi konsentrasi atau kadar zat aktif yang masih terdapat pada tablet (Hadisoewignyo & Fudholi, 2013).

Dalam pembuatan larutan penyalut polikaprolakton yang dilarutkan dengan kloroform menggunakan *hot plate stirrer* dimana kelarutan dari polikaprolakton sangat baik untuk berbagai pelarut organik. Penggunaan *hot plate stirrer* berguna mempercepat proses penghomogenkan larutan penyalut (Altuna E., et al, 2022). Larutan tersebut diaduk dengan batang pengaduk diatas *hot plate stirrer* dengan kecepatan 380 rpm suhu 60°C selama 10 menit, bertujuan agar polikaprolakton dengan pelarut dapat tercampur secara homogen dimana titik lebur polikaprolakton 60 °C (Nair NR., et al, 2017). Penyalutan urea tablet dilakukan dengan menggunakan metode salut semprot, dimana urea tablet yang belum disalut disemprot dengan larutan penyalut yang sudah dibuat. Kemudian urea tablet disemprot dengan larutan penyalut jarak 70 cm dari tablet dengan kecepatan putar *coating pan* 140 rpm (Luis JS., et al, 2019). Langkah terakhir, dilakukan pengeringan urea tablet selama 1 jam untuk memastikan pelarut habis menguap dan urea dikering dengan sempurna.

Penyalutan pada tablet urea berfungsi untuk menjaga kualitas tablet dari pengaruh kelembaban. Penyalutan tablet urea dengan selaput akan melindungi zat inti yang bersifat higroskopis sehingga diharapkan kualitas dan kadar zat inti urea akan stabil dalam jangka waktu yang lama (Yunarto., et al, 2017). Pada pengukuran persen penyalutan didapat hasil untuk formula tablet urea disalut dengan polimer polikaprolakton sesuai tabel 2.

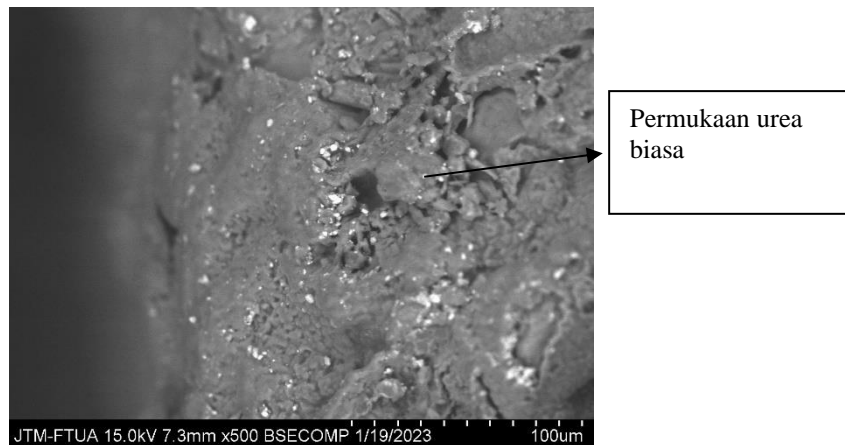
Banyaknya massa dari polimer yang digunakan untuk membuat larutan penyalut akan mempengaruhi persen penyalutan yang didapat. Konsentrasi larutan penyalut sangat mempengaruhi pengoperasian mekanisme pembentukan film pada permukaan urea tablet, hal ini menyebabkan peningkatan pembentukan kristalinitas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

Untuk pengukuran persen penyalutan dari formula 1 sampai formula 6 mengalami peningkatan, karena semakin banyak penggunaan massa polimer penyalut yang digunakan maka semakin meningkat nilai persen penyalutan yang berkaitan dengan lapisan permukaan tablet urea. Selain itu, jumlah

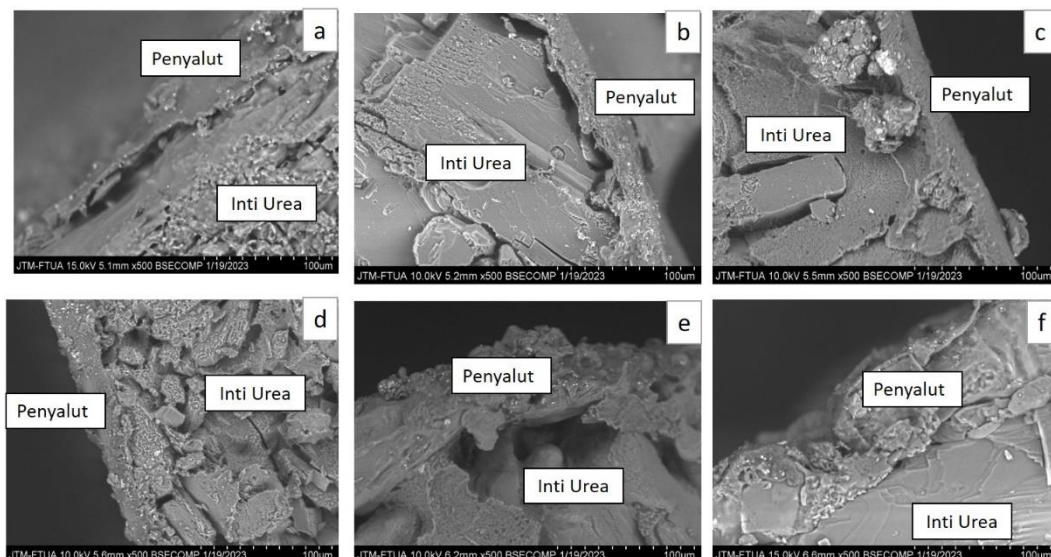
penyalut sangat berpengaruh terhadap pelepasan zat aktif dan jumlah zat aktif yang terkandung. Hal yang sangat tidak diinginkan pada proses pelapisan urea adalah terjadinya debu (*ductiness*), *dustiness* menyebabkan sejumlah material yang hilang selama proses pelapisan, penyimpanan maupun pada saat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

Dari hasil penelitian pada tabel 2 yang telah dilakukan, terlihat formula 6 memiliki persentase penyalutan yang lebih besar dibandingkan formula yang lainnya, hal ini dikarenakan banyaknya massa polimer yang digunakan. Untuk itu semakin banyak jumlah urea yang digunakan mempengaruhi banyak massa polimer yang digunakan dan semakin banyak pula polimer penyalut yang berikatan dengan permukaan tablet urea, disamping itu juga semakin banyak debu (*dustiness*) yang dihasilkan akibat proses pelapisan urea.

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



**Gambar 4.** Mikrograf SEM urea biasa (tanpa penyalut) dengan perbesaran 500 kali.



**Gambar 2.** 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.

Urea lepas lambat dengan penyalut polikaprolakton diamati dengan penampang melintang sehingga dihitung ketebalan penyalutan pada formula 1, 2, 3, 4, 5 dan 6. Tebal penyalutan masing-masing formula secara berurutan yaitu 13,74, 15,63, 13,97, 18,32, 22,58 dan 25,17  $\mu\text{m}$ . Hasil yang diperoleh dapat menjelaskan bahwa setiap urea yang disalut memiliki ketebalan penyalutan yang bervariasi setiap formula. Pada tabel 3 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.



## SIMPULAN

1. Urea yang dibentuk menjadi tablet harus dilakukan pemeriksaan bahan baku hingga evaluasi tablet urea agar urea yang dihasilkan sesuai dengan standar farmakope Indonesia.
2. Penggunaan penyalut polikaprolakton sebagai penyalut tablet urea memiliki kesesuaian untuk produksi tablet urea lepas lambat Dimana semakin tebal lapisan penyalut semakin lama pelepasan urea didalam tablet khususnya formula 5 dan formula 6.

## REFERENSI

- 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.
- 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: Badan Standardisasi Nasional Republik Indonesia.
- 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.
- 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.
- Chowdary, K.P.R., and Ramya K. 2013. Recent research on co-processed excipient for direct compression – a riview. *International Journal of Comprehensive Pharmacy*; 4(2): pp.
- 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.
- 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.
- 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., Dehghanhadikolaei, 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.
- 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. *Veterinari Medicina.*, 64(07):294–301.
- 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.
- 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-Zn<sup>2+</sup> system in the corrosion control of carbon steel in sea water. 2011. *International Journal of Engineering Science and Technology (IJEST)*, 3(11); 0975-5462.
- Mohammed, A., and Abdullah, A. 2019. Scanning Electron Microscopy (SEM): A Review. *International International Conference on Hydraulics and Pneumatics - HERVEX*; 7-9.
- 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 Riview 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 Hampanan 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).
- 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).
- 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.
- USP-NF, 2018, *The United States Pharmacopeia and the National Formulary*, USP 41–NF 36, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, USA p.7011
- 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.