

**OPTIMASI KONSENTRASI HPMC DAN PRIMOGEL PADA TABLET  
ENZIM BROMELIN TEKNIK KEMPA LANGSUNG MENGGUNAKAN  
*RESPONSE SURFACE METHODOLOGY***

**Skripsi**

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar  
sarjana farmasi**

**Disusun Oleh :**

**RAHMI HELDI  
1604015232**


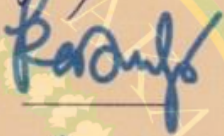


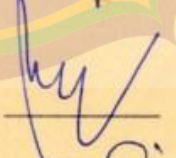



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF.DR.HAMKA  
JAKARTA  
2020**

Skripsi dengan Judul

**OPTIMASI KONSENTRASI HPMC DAN PRIMOGEL PADA TABLET  
ENZIM BROMELIN TEKNIK KEMPA LANGSUNG MENGGUNAKAN  
RESPONSE SURFACE METHODOLOGY**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:  
**RAHMI HELDI, NIM 1604015232**

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> <b>Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.</b>		<u>5/2<sup>21</sup></u>
<u>Penguji I</u> <b>apt. Pramulani Mulya Lestari, M.Farm.</b>		<u>22-09-2020</u>
<u>Penguji II</u> <b>apt. Rahmah Elfiyani, M.Farm.</b>		<u>22/9 2020</u>
<u>Pembimbing I</u> <b>apt. Ari Widayanti, M.Farm.</b>		<u>26/9 2020</u>
<u>Pembimbing II</u> <b>Dr. H. Priyo Wahyudi, M.Si.</b>		<u>29/9 2020</u>
<u>Mengetahui:</u>  <b>Ketua Program Studi Farmasi</b> <b>apt. Kori Yati, M.Farm.</b>		<u>9/10 2020</u>

Dinyatakan Lulus pada tanggal: **28 Agustus 2020**

## Abstrak

### **OPTIMASI KONSENTRASI HPMC DAN PRIMOGEL PADA TABLET ENZIM BROMELIN TEKNIK KEMPA LANGSUNG MENGGUNAKAN *RESPONSE SURFACE METHODOLOGY***

**RAHMI HELDI**  
**1604015232**

Bromelin dapat dimanfaatkan sebagai suplemen protease di saluran pencernaan. Bromelin dibuat menjadi beberapa bentuk sediaan padat seperti tablet. Pembuatan tablet pada penelitian ini menggunakan metode kempa langsung. Pemilihan eksipien sangat penting dalam memformulasi tablet. Pemilihan HPMC sebagai pengikat karena berbentuk bubuk berserat atau glanular bermassa basah, sedangkan primogel sebagai penghancur bersifat mudah mengalir dan serbuk higroskopis. Penelitian bertujuan memperoleh konsentrasi optimal pengikat dan penghancur menggunakan *Response Surface Methodology* (RSM). Rancangan *Central Composite Design* (CCD) digunakan dan diperoleh 16 formula. Variabel bebas yaitu konsentrasi pengikat level terendah 2,61% dan level tertinggi 4,39% dan konsentrasi penghancur level terendah 3,22% dan level tertinggi 6,78%. Sebagai respon adalah waktu hancur, kekerasan, kerapuhan, dan aktivitas enzim protease. Hasil evaluasi tablet menyatakan semua formula memenuhi persyaratan. Hasil penelitian didapatkan konsentrasi optimal pengikat HPMC 3,21% dan penghancur primogel 3,22% yang memberikan hasil respon waktu hancur 10,6814 menit, kekerasan 5,3312 kg, kerapuhan 0,549644%, dan aktivitas enzim 9,70496 U/mg.

**Kata Kunci:** Bromelin, HPMC, primogel, CCD, RSM.

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim*

*Alhamdulillah*, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT, karena dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul: **“OPTIMASI KONSENTRASI HPMC DAN PRIMOGEL PADA TABLET ENZIM BROMELIN TEKNIK KEMPA LANGSUNG MENGGUNAKAN RESPONSE SURFACE METHODOLOGY”**

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk menyelesaikan tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta. Pada kesempatan baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si., selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA.
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA.
4. Ibu apt. Ari Widayanti, M.Farm., selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA, pembimbing I yang dengan penuh keikhlasan meluangkan waktu di tengah kesibukan yang sangat padat untuk membimbing, mengajar, dan memberi motivasi serta mengarahkan penulis dari awal mengajukan judul, hingga dapat menyelesaikan skripsi ini tepat waktu.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA.
6. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA.
7. Bapak Dr. H. Priyo Wahyudi, M.Si., selaku pembimbing II dan pembimbing akademik dengan penuh keikhlasan dan kesabaran meluangkan waktu di tengah kesibukan yang sangat padat untuk membimbing, mengajar, mengoreksi, memberi motivasi serta mengarahkan penulis dari awal mengajukan judul, hingga dapat menyelesaikan skripsi ini tepat waktu.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih ada banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi penulis khususnya, umumnya bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Agustus 2020

Penulis

## LEMBAR PERSEMBAHAN

Skripsi ini kupersembahkan untuk orang yang sangat kusayangi dan kukasihi:

1. Kedua orang tua tercinta Alm. Ayahanda Yang Heldi bin Ahmad Kemas Amir dan Ibunda Yuyun Yunengsih, serta Kakanda tersayang Achmad Yama Heldi yang tidak henti-hentinya memberikan doa, dukungan moril dan materil kepada penulis, serta keluarga besar yang juga ikut memberikan dorongan dan motivasi sehingga penulis bisa menyelesaikan penulisan skripsi ini.
2. Terimakasih kepada Ghefira Tsurayya Hartono, Siti Kartika Hasyim, dan Moh. Wahfiudin selaku tim dan teman penelitian atas kerjasama dan dukungan kepada penulis.
3. Sahabat seperjuangan (Nur Haeti, Pieska Septiwidya, Ranggi Noperiansyah, Rima Dwi Setiani, Nadila Dwi Silvia, Risti Amelia Adzmi, dan Siti Masfufah) yang telah memberi semangat dan motivasi.
4. Sahabat-sahabat yang kusayangi (Munyati Sulam, Amirah Sumayyah, Nabilah Tsabat, Islah Amara, Tika Firdayati, Fiona Firdausa, Sitta Maftuhah, Yulia Rahmadilla, dan Putra Diarr Istianto) yang telah memberi dukungan kepada penulis.
5. Teman-teman KM FFS UHAMKA yang telah memberikan banyak pelajaran dalam berorganisasi.
6. Seluruh angkatan 2016 yang telah berjuang untuk mendapat gelar Sarjana Farmasi dan seluruh pihak yang telah membantu yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu.

Jakarta, Agustus 2020

Penulis



## DAFTAR ISI

	Hlm
<b>HALAMAN JUDUL</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRAK</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b>	<b>iv</b>
<b>LEMBAR PERSEMBAHAN</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>xi</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
<b>A. Latar Belakang</b>	<b>1</b>
<b>B. Permasalahan Penelitian</b>	<b>3</b>
<b>C. Tujuan Penelitian</b>	<b>3</b>
<b>D. Manfaat Penelitian</b>	<b>3</b>
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>4</b>
<b>A. Landasan Teori</b>	<b>4</b>
1. Enzim Bromelin	4
2. Aktivitas Enzim	4
3. Tablet	5
4. Kempa Langsung	6
5. Eksipien Tablet	7
6. Evaluasi Sifat Alir Serbuk	8
7. Evaluasi Tablet	8
8. <i>Response Surface Methodology</i>	11
9. Monografi Zat Tambahan	12
<b>B. Kerangka Berpikir</b>	<b>13</b>
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b>	<b>15</b>
<b>A. Tempat dan Waktu Penelitian</b>	<b>15</b>
1. Tempat Penelitian	15
2. Waktu Penelitian	15
<b>B. Metode Penelitian</b>	<b>15</b>
1. Alat Penelitian	15
2. Bahan Penelitian	15
<b>C. Prosedur Penelitian</b>	<b>15</b>
1. Rancangan Percobaan Formulasi Tablet Enzim Bromelin Menggunakan <i>Response Surface Methodology</i> (RSM) (Design Expert 7.1.5)	15
2. Pengumpulan Bahan	17
3. Pembuatan Tablet Enzim Bromelin	17
4. Evaluasi Sifat Alir Talet Bromelin	18
5. Evaluasi Tablet Enzim Bromelin	18
6. Uji Aktivitas Enzim Protease	19
<b>D. Analisis Data</b>	<b>21</b>
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>22</b>
<b>A. Rancangan Percobaan dengan <i>Response Surface Methodology</i> (RSM)</b>	<b>22</b>

<b>B. Evaluasi Sifat Alir</b>	<b>23</b>
<b>C. Hasil Evaluasi Tablet Enzim Bromelin</b>	<b>24</b>
1. Uji Organoleptis	24
2. Uji Sifat Fisik Tablet Enzim Bromelin	25
<b>D. Optimasi dengan <i>Response Surface Methodology</i> (RSM)</b>	<b>25</b>
1. Analisis Terhadap Waktu Hancur Tablet Enzim Bromelin.	25
2. Analisis Terhadap Kekerasan Tablet Enzim Bromelin.	30
3. Analisis Terhadap Kerapuhan Tablet Enzim Bromelin.	34
4. Analisis Terhadap Aktivitas Enzim Tablet Enzim Bromelin.	38
<b>E. Optimasi Pengikat dan Penghancur Tablet Enzim Bromelin dengan Kondisi Pemodelan</b>	<b>42</b>
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>45</b>
<b>A. Simpulan</b>	<b>45</b>
<b>B. Saran</b>	<b>45</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>46</b>
<b>LAMPIRAN-LAMPIRAN</b>	<b>50</b>



## DAFTAR TABEL

	<b>Hlm</b>
Tabel 1. Persyaratan Keseragaman Bobot Tablet	10
Tabel 2. Rentang dan Level Variable Bebas pada Optimasi Tablet Enzim Bromelin (Design Expert 7.1.5)	16
Tabel 3. Rancangan Percobaan Berdasarkan Central Composite Design (Design-Expert 7.1.5)	16
Tabel 4. Formula Tablet Enzim Bromelin	17
Tabel 5. Hasil Rancangan Percobaan Optimasi Tablet Enzim Bromelin Berdasarkan Central Composite Design (Design-Expert 7.1.5)	22
Tabel 6. Uji Organoleptis Tablet Enzim Bromelin	24
Tabel 7. Uji Sifat Fisik Tablet Enzim Bromelin	25
Tabel 8. Pemilihan Model Berdasarkan Urutan Model Jumlah Kuadrat pada Respon Waktu Hancur Tablet Enzim Bromelin	26
Tabel 9. Pemilihan Model Berdasarkan Pengujian Ketidaksesuaian Model pada Respon Waktu Hancur Tablet Enzim Bromelin	27
Tabel 10. Pemilihan Model Berdasarkan Ringkasan Model Secara Statistik pada Respon Waktu Hancur Tablet Enzim Bromelin	27
Tabel 11. Uji ANOVA dari Model untuk Respon Waktu Hancur Tablet Enzim Bromelin	28
Tabel 12. Penyesuaian Model untuk Respon Waktu Hancur Tablet Enzim Bromelin	28
Tabel 13. Penyesuaian R-Kuadrat Model untuk Respon Waktu Hancur Tablet Enzim Bromelin	29
Tabel 14. Pemilihan Model Berdasarkan Urutan Model Jumlah Kuadrat pada Respon Kekerasan Tablet Enzim Bromelin	31
Tabel 15. Pemilihan Model Berdasarkan Pengujian Ketidaksesuaian Model pada Respon Kekerasan Tablet Enzim Bromelin	31
Tabel 16. Pemilihan Model Berdasarkan Ringkasan Model Secara Statistik pada Respon Kekerasan Tablet Enzim Bromelin	32
Tabel 17. Uji ANOVA dari Model untuk Respon Kekerasan Tablet Enzim Bromelin	32
Tabel 18. Penyesuaian Model untuk Respon Kekerasan Tablet Enzim Bromelin	32
Tabel 19. Penyesuaian R-Kuadrat Model untuk Respon Kekerasan Tablet Enzim Bromelin	33
Tabel 20. Pemilihan Model Berdasarkan Urutan Model Jumlah Kuadrat pada Respon Kerapuhan Tablet Enzim Bromelin	34
Tabel 21. Pemilihan Model Berdasarkan Pengujian Ketidaksesuaian Model pada Respon Kerapuhan Tablet Enzim Bromelin	35



	<b>Hlm</b>
Tabel 22. Pemilihan Model Berdasarkan Ringkasan Model Secara Statistik	35
Tabel 23. Uji ANOVA dari Model untuk Respon Kerapuhan Tablet Bromelin	36
Tabel 24. Penyesuaian Model untuk Respon Kerapuhan Tablet Enzim Bromelin	36
Tabel 25. Penyesuaian R-Kuadrat Model untuk Respon Kerapuhan Tablet Bromelin	37
Tabel 26. Pemilihan Model Berdasarkan Urutan Model Jumlah Kuadrat pada Tablet Enzim Bromelin	39
Tabel 27. Pemilihan Model Berdasarkan Pengujian Ketidaksesuaian Model pada Respon Aktivitas Enzim Tablet Enzim Bromelin	39
Tabel 28. Pemilihan Model Berdasarkan Ringkasan Model Secara Statistik pada Respon Aktivitas Enzim Tablet Enzim Bromelin	40
Tabel 29. Uji ANOVA dari Model untuk Respon Aktivitas Enzim Tablet Enzim Bromelin	40
Tabel 30. Penyesuaian Model untuk Respon Aktivitas Enzim Tablet Enzim Bromelin	41
Tabel 31. Penyesuaian R-Kuadrat Model untuk Respon Aktivitas Enzim Tablet Enzim Bromelin	41
Tabel 32. Kondisi Optimal yang disarankan <i>Response Surface Methodology</i> dan Prediksi Waktu Hancur, Kekerasan, Kerapuhan, dan Aktivitas Enzim	43
Tabel 33. Hasil Absorbansi Kurva Standar Tirosin	53
Tabel 34. Hasil Uji Aktivitas Enzim	63
Tabel 35. Hasil Evaluasi Sifat Alir Serbuk	65
Tabel 36. Hasil Evaluasi Tablet Enzim Bromelin	66

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Hlm</b>
Gambar 1. Evaluasi Waktu Alir Tablet Enzim Bromelin	23
Gambar 2. Evaluasi Sudut Diam Tablet Enzim Bromelin	24
Gambar 3. Plot 3 Dimensi Pengaruh Variabel Pengikat dan Penghancur terhadap Respon Waktu Hancur	30
Gambar 4. Plot 3 Dimensi Pengaruh Variabel Pengikat dan Penghancur terhadap Respon Kekerasan	33
Gambar 5. Plot 3 Dimensi Pengaruh Variabel Pengikat dan Penghancur terhadap Respon Kerapuhan	38
Gambar 6. Plot 3 Dimensi Pengaruh Variabel Pengikat dan Penghancur terhadap Respon Aktivitas Enzim	42



## DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm
Lampiran 1. Alur Kerja Pembuatan Tablet Enzim Bromelin Teknik Kempa Langsung	49
Lampiran 2. Alur Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Tirosin	50
Lampiran 3. Alur Penetapan Kurva Standar Tirosin	51
Lampiran 4. Alur Pengujian Aktivitas Enzim	52
Lampiran 5. Perhitungan Kurva Standar Tirosin	53
Lampiran 6. Hasil Panjang Gelombang Tirosin	54
Lampiran 7. Hasil Kurva Kalibrasi Tirosin	56
Lampiran 8. Hasil Pengukuran Aktifitas Enzim Pada $\lambda$ 275 nm	58
Lampiran 9. Hasil Pengukuran Blanko Pada $\lambda$ 275 nm	61
Lampiran 10. Perhitungan Pembuatan Dapar	62
Lampiran 11. Hasil Perhitungan Aktivitas Enzim Pada $\lambda$ 275 nm	63
Lampiran 12. Hasil Evaluasi Sifat Alir Serbuk	65
Lampiran 13. Hasil Evaluasi Tablet Enzim Bromelin	66
Lampiran 14. Dokumentasi Alat dan Bahan	67
Lampiran 15. Dokumentasi Tablet enzim bromelin	70
Lampiran 16. Dokumentasi Uji Aktivitas Enzim	71
Lampiran 17. Sertifikat Bahan Penelitian	72

# BAB I PENDAHULUAN

## A. Latar Belakang

Aktivitas enzim dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya konsentrasi substrat, pH, suhu, dan inhibitor. Pengaruh tersebut dapat mengganggu stabilitas enzim yang merupakan sifat penting enzim dalam aplikasinya sebagai biokatalis (Susanti dan Fidia 2017). Hal yang harus diperhatikan dan dihindari dalam proses pembuatan enzim adalah terjadinya inaktivasi enzim yang disebabkan oleh panas, proteolisis, pH tidak sesuai, oksidasi, agen pendenaturasi, inhibitor, dan hilangnya kofaktor (Sutrisno 2017). Enzim banyak digunakan di bidang industri terutama industri bioteknologi baik konvensional maupun mutakhir. Enzim yang secara tradisional diperoleh dari tumbuhan termasuk protease (papain, fisin, bromelin), amilase, lipoksigenase, dan enzim khusus tertentu (Susanti dan Fidia 2017).

Bromelin merupakan suatu obat pencernaan yang diekstraksi dari batang dan buah nanas, bromelin juga memiliki kemampuan untuk mencerna protein (Basch and Ulbricht 2005). Aktivitas enzimatis bromelin terdiri dari spektrum luas dengan kisaran pH 5,5 hingga 8,0, dalam studi klinis telah menunjukkan bahwa bromelin dapat membantu pengobatan beberapa gangguan (Pavan *et al.* 2012). Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa dosis rendah bromelin mudah terdegradasi oleh protease inhibitor dalam plasma darah dan pemberian oral dapat membantu bromelin mempertahankan aktivitas proteolitiknya (Orsini 2006). Dalam industri farmasi, bromelin dapat dibuat menjadi beberapa bentuk sediaan padat seperti tablet.

Tablet merupakan bahan obat dalam bentuk sediaan padat yang biasanya dibuat dengan penambahan bahan farmasetika yang sesuai. Beberapa bahan kimia berbentuk granul, memiliki sifat mengalir bebas dan kohesif yang memungkinkan bahan tersebut dapat dikempa langsung (Allen dkk. 2013). Tablet kompresi dibuat dengan sekali tekanan menjadi berbagai bentuk tablet dan ukuran, dalam bahan obatnya diberi tambahan sejumlah bahan pembantu (Ansel 1989). Teknologi kempa langsung ini sederhana dan lebih efisien karena hanya berlangsung dua tahap saja, yaitu campur dan kempa (Agoes 2012). Tablet kempa dibuat dengan menekan massa serbuk lembab tekanan rendah ke dalam lubang cetakan, ekspien

yang sesuai akan mengalir ke lubang cetak membentuk padatan kokoh. Pemilihan eksipien sangat penting dalam memformulasi tablet kempa langsung, misalnya pada pemilihan pengikat-penghancur (Siregar 2010).

Eksipien adalah bahan tidak aktif dari suatu sediaan farmasi, merupakan komponen sediaan farmasi yang harus dihasilkan atau diproduksi (Agoes 2012). Penelitian ini menggunakan Hidroksi propil metil selulosa (HPMC) sebagai pengikat, yang merupakan salah satu polimer paling sering digunakan pada pembuatan sediaan farmasi karena memiliki bentuk bubuk berserat atau glanular bermassa basah (Rowe *et al.* 2009). Pengikat HPMC adalah eter selulosa yang digunakan sebagai dasar untuk matriks hidrofilik untuk pengiriman oral rilis terkontrol yang dapat ditabletkan dari granul bermassa basah atau kompresi langsung (Ghosal *et al.* 2011). Selain penggunaan HPMC, penelitian ini menggunakan primogel sebagai bahan penghancur. Bahan penghancur berfungsi untuk menarik air ke dalam tablet, sehingga mengembang dan menyebabkan tablet pecah secara terpisah (Siregar 2010). Primogel adalah pati yang dimodifikasi dengan sifat disintegrasi yang dramatis dan dapat meningkatkan volume 200% sampai 300% dalam air, serta bersifat mudah mengalir dan memiliki serbuk higroskopis (Siregar 2010). Primogel merupakan salah satu bahan penghancur yang banyak digunakan karena memiliki kecenderungan yang sangat baik untuk air dan mengembang saat terbasahi (Lachman dkk. 1994). Untuk menentukan konsentrasi pengikat dan penghancur suatu sediaan tablet dapat menggunakan suatu metode, penelitian ini menggunakan metode *Response Surface Methodology* (RSM) untuk mendapatkan konsentrasi yang optimal.

*Response Surface Methodology* adalah kumpulan teknik matematika dan statistik yang berguna untuk pemodelan dan analisis masalah. Respon yang penting dipengaruhi oleh beberapa variabel dan tujuannya adalah untuk mengoptimalkan respon ini (Montgomery 2001). Metode RSM menggunakan desain eksperimen (DOE) dan analisis regresi linier yang bersamaan. Metode ini merupakan heuristik berurutan, menggunakan rangkaian eksperimen lokal yang dimaksudkan untuk mengarah pada kombinasi input optimal (Kleijnen 2015). Berbagai penelitian tentang efek formulasi tablet dan parameter proses pada sifat tablet dievaluasi dan dikuantifikasi dengan teknik analisis multivariat; analisis



komponen utama (*Principle Component Analysis*) dan (*Partial Least Squares*) (Garlapati and Roy 2017). Menurut Marlina (2014) penggunaan Avicel PH 102 menghasilkan granul enzim bromelin dengan sifat fisik yang memenuhi persyaratan, kecuali waktu alir granul yang melebihi persyaratan, maka penelitian ini bertujuan untuk memperbaiki sifat alir tersebut.

Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini melakukan pembuatan tablet menggunakan enzim bromelin. Pencampuran enzim dan bahan lainnya dicetak menjadi sediaan tablet menggunakan teknik kempa langsung. Pada pembuatan formulasi tablet dilakukan menggunakan metode RSM untuk mendapatkan hasil formulasi tablet yang optimal. Sediaan yang telah dibuat dilakukan evaluasi tablet dan uji efektivitas enzim bromelin untuk memenuhi persyaratan.

## **B. Permasalahan Penelitian**

Sediaan tablet enzim bromelin pada penelitian ini dibuat menggunakan metode kempa langsung dengan pemilihan pengikat dan penghancur yang berpengaruh dalam menentukan konsentrasi yang optimal. Optimasi konsentrasi pengikat dan penghancur perlu dilakukan untuk mendapatkan sifat fisik tablet yang memenuhi persyaratan serta dapat mempertahankan aktivitas enzim protease. Berdasarkan uraian tersebut, permasalahan penelitian ini adalah belum didapatkan konsentrasi optimal pengikat HPMC dan penghancur primogel pada pembuatan tablet enzim bromelin teknik kempa langsung menggunakan metode RSM.

## **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan konsentrasi optimal pengikat HPMC dan penghancur primogel pada pembuatan tablet enzim bromelin teknik kempa langsung dengan menggunakan metode *Response Surface Methodology*.

## **D. Manfaat Penelitian**

Dari penelitian ini diharapkan memberikan informasi mengenai formula optimal tablet enzim bromelin dengan metode kempa langsung, serta dapat meningkatkan pemanfaatan enzim bromelin untuk diterapkan di industri farmasi sebagai suatu produk obat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agoes G. 2008. *Pengembangan Sediaan Farmasi*. ITB. Bandung. Hlm. 20.
- Agoes G. 2012. *Sediaan Farmasi Padat*. ITB. Bandung. Hlm. 16-320.
- Allen LV, Junior NGP, Howard CA. 2013. *Bentuk Sediaan Farmasetik dan Sistem Penghantaran Obat*. Terjemahan: Hendriati L, Foe K. EGC. Jakarta. Hlm. 243-260.
- Ansel HC. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Terjemahan: Ibrahim F. UI-Press. Jakarta. Hlm. 244-246.
- Bala M, Nurul AI, Maizirwan M, Mohamed SJ, Hamzah. 2012. Bromelain Production: Current Trends and Perspective. *Archives Des Sciences*. 65 (11) : 370-385.
- Basch EM, Ulbricht CE. 2005. *Natural Standard Herb & Suplemenet Handbook : The Clinical Bottom Line*. Elsevier Mosby. New York. Hlm. 107.
- Bintang M. 2018. *Biokimia Teknik Penelitian*. Erlangga. Jakarta. Hlm. 49-50.
- Cazarin CBB, Glaucia CL, Juliana KS, Mario RMJ. 2016. Enzymes in Meat Processing. In : Chandrasekaran M (Ed.). *Enzymes in Food and Beverage Processing*. CRC Press. Prancis. Hlm. 340-341.
- Departemen Kesehatan RI. 1979. *Farmakope Indonesia III*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 6-8.
- Garlapati VK, Roy L. 2017. Utilization of Response Surface Methodology for Modeling and Optimization of Tablet Compression Process. *Journal of Young Pharmacists*. 9 (3): 417-421.
- Ghosal K, Subrata C, Arunabha N. 2015. Hydroxypropyl methylcellulose in Drug Delivery. *Pelagia Research Library*. 2 (2): 152-168.
- Gurung N, Sumanta R, Sutapa B, Vivek R. 2013. A Broader View: Microbial Enzymes and Their Relevance in. *BioMed Research International*. 2013: 1-2.
- Hadisoewignyo L dan Fudholi A. 2013. *Sediaan Solida*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta. Hlm. 19-120.
- Hazarika BJ, Sit N. 2016. Effect of Dual Modification and Crosslinking on Physiochemical Properties of Taro Starch, *Carbohydrate Polymers*. (140): 269-278.
- Kleijnen JPC. 2015. Response Surface Methodology. In: Fu MC.(Ed.). *Handbook of Simulation Optimization*. Springer. New York. Hlm. 82-84.

- Lachman L, Herbert AL, Joseph LK. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri Edisi 2*. Terjemahan: Suyatmi S. UI-Press. Jakarta. Hlm. 648-707.
- Lenth RV. 2009. Response-Surface Methods in R, Using RSM. *Journal of Statistical Software*. 32 (7): 1-2.
- Marlina SP. 2014. Granulasi Bromelin dengan Variasi Pengisi Starch 1500, Avicel PH 102, Manitol dan Pengikat HPMC Menggunakan Metode Granulasi Basah. *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka Jakarta: 28.
- Martoharsono S. 2015. *Biokimia Jilid 1*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta. Hlm. 114.
- Mohan R, Venkatasubramanian S, Thirumalaisamy R, Chellappa M. 2016. Optimisation of Bromelain Enzyme Extraction from Pineapple (*Ananas comosus*) and Application in Process Industry. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*. 12 (3): 1-8.
- Montgomery DC. 2001. *Design and Analysis of Experiments*. John Wiley & Sons, Inc. New York. Hlm. 427.
- Myers RH, Montgomery DC, Anderson-cook CM. 2009. *Response Surface Methodology: Process and Product Optimization Using Designed Experiments*. 3<sup>rd</sup> Edition. Wiley. New Jersey. Hlm. 258-297.
- Nannipieri P, Kandeler E, Ruggiero P. 2002. Enzyme Activities and Microbiological and Biochemical Processes In Soil. In: Burns RP, Dick RG (Eds.). *Enzymes in The Environment : Activity, Ecology, and Application*. Marcel Dekker, Inc. New York. Hlm. 15-17.
- Orsini RA. 2006. Bromelain. *Plastic Surgery Educational*. 118 (7): 1-5.
- Pavan R, Sapna J, Shraddha, Ajay K. 2012. Properties and Therapeutic Application of Bromelain: A Review. *Biotechnology Research International*. 2012. (6):1-6.
- Rowe RC, Paul JS, Marian EQ. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. Pharmaceutical Press. New York. Hlm. 129-728.
- Shailendra P, Agrawal S, Lodhi BS. 2012. Natural Binding Agents in Tablet Formulation. *Intern/ational Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*. 2 (3): 1-8.
- Sholichah NA, Aulanni'am, Mahdi C. 2012. Efek Terapi Ekstrak Air Daun Kedondong (*Lannea coromandelica*) terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) dan Aktivitas Protease pada Ileum Tikus Putih Inflammatory Bowel Disease (IBD) Akibat Paparan Indometasin. *Veterinaria Medika*. 5 (3): 187-194.
- Sinaga E. 2012. *Biokimia Dasar*. PT. ISFI Penerbitan. Jakarta. Hlm. 163-164.

- Siregar CJP. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet*. EGC. Jakarta. Hlm. 2-250.
- Susanti R, Fidia F. 2017. *Teknologi Enzim*. Penerbit Andi Offset. Yogyakarta. Hlm. 2-87.
- Sutrisno A. 2017. *Teknologi Enzim*. UB Press. Malang. Hlm. 30-33.
- Tjokronegoro A, Utama H. 2004. *Ikhtisar Biokimia Dasar*. Balai Penerbit FKUI Jakarta. Hlm. 54-58.
- Voigt R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Terjemahan: Noerono S. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta. Hlm.166-221.
- Yusriah, Kuswitasari ND. 2013. Pengaruh pH dan Suhu Terhadap Aktivitas Protease *Penicillium* sp. *Jurnal Sains dan Semi Pomits*. 2 (1): 48-50.

