

**OPTIMASI TABLET BROMELIN TEKNIK KEMPA LANGSUNG
MENGUNAKAN METODE *RESPONSE SURFACE METHODOLOGY*
DENGAN PENGIKAT STARCH 1500 DAN PENGHANCUR PRIMOGEL**

**Skripsi
Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**

**Disusun Oleh:
MOH. WAHFIUDIN
1604015162**

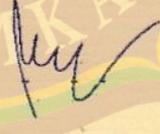


**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2020**

Skripsi dengan Judul

**OPTIMASI TABLET BROMELIN TEKNIK KEMPA LANGSUNG
MENGUNAKAN METODE *RESPONSE SURFACE METHODOLOGY*
DENGAN PENGIKAT STARCH 1500 DAN PENGHANCUR PRIMOGEL**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
MOH. WAHFIUDIN, NIM 1604015162

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>17/2020</u> <u>26/9</u>
<u>Penguji I</u> apt. Ari Widayanti, M.Farm.		<u>22/2020</u> <u>9</u>
<u>Penguji II</u> apt. Rahmah Elfiyani, M.Farm.		<u>27/2020</u> <u>9</u>
<u>Pembimbing I</u> apt. Pramulani Mulya Lestari, M.Farm.		<u>29/2020</u> <u>9</u>
<u>Pembimbing II</u> Dr. H. Priyo Wahyudi, M.Si.		<u>5/2020</u> <u>10</u>
Mengetahui: Ketua Program Studi Farmasi apt. Kori Yati, M.Farm.		<u>5/2020</u> <u>10</u>

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

ABSTRAK

OPTIMASI TABLET BROMELIN TEKNIK KEMPA LANGSUNG MENGUNAKAN METODE *RESPON SURFACE METHODOLOGY* DENGAN PENGIKAT STARCH 1500 DAN PENGHANCUR PRIMOGEL

MOH. WAHFIUDIN
1604015162

Bromelin merupakan salah satu jenis enzim protease yang terdapat pada tumbuhan Nanas. Salah satu pemanfaatan enzim bromelin dalam farmasi dibuat dalam sediaan tablet. Bahan pengikat yang digunakan dalam penelitian ini adalah starch 1500, dengan konsentrasi 5-20%. Bahan penghancur yang digunakan yaitu primogel, dengan konsentrasi 2-8%. Tujuan penelitian ini untuk menghasilkan konsentrasi optimal pengikat starch 1500 dan penghancur primogel dengan teknik kempa langsung menggunakan metode RSM yang dapat menghasilkan sifat fisik tablet yang baik dan dapat mempertahankan aktivitas enzim bromelin. Rancangan percobaan berdasarkan *Central Composite Design* (CCD) akan dibuat sebanyak 16 unit percobaan. Kemudian pada tablet tersebut dilakukan pengujian terhadap sifat fisik tablet dan pengujian terhadap aktivitas enzim protease. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi pengikat starch 1500 dan peningkatan konsentrasi penghancur primogel dapat meningkatkan sifat fisik tablet dan aktivitas enzim. Kesimpulan dari penelitian ini adalah didapatkan kondisi optimal starch 1500 dengan konsentrasi 16,96% dan primogel dengan konsentrasi 3,22%.

Kata Kunci: Enzim Bromelin, *Respon Surface Methodology* (RSM), *Central Composite Design* (CCD).

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-NYA, penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul **“OPTIMASI TABLET BROMELIN TEKNIK KEMPA LANGSUNG MENGGUNAKAN METODE RESPON SURFACE METHODOLOGY DENGAN PENGIKAT STARCH 1500 DAN PENGHANCUR PRIMOGEL”**

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA Jakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, arahan dan bimbingan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak. Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si. Selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si. Selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si. Selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta
4. Ibu apt. Ari Widayanti, M.Farm. Selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag Selaku Wakil Dekan IV Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta
6. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm. Selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta
7. Ibu apt. Pramulani Mulya Lestari, M.Fram. Selaku pembimbing I yang telah banyak membimbing dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
8. Bapak Dr. H. Priyo Wahyudi, M.Si. Selaku pembimbing II yang telah banyak membimbing dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
9. Bapak Muhamad Mundzir dan Ibu Imaroh atas peran yang luar biasa selaku orang tua yang selalu memberi dukungan, doa dan cinta yang tak ternilai harganya dan juga keluarga yang luar biasa tiada hentinya memberikan dukungan baik moril maupun materil yang selalu membantu tanpa keluhan dan selalu mendoakan dan memberikan dorongan semangat yang tidak pernah berhenti kepada penulis untuk terus maju.
10. Para sahabat yang telah memberikan nasehat, arahan, saran, dan dukungan yang sangat berkualitas dan berarti.

11. Teman - teman angkatan 2016 FFS UHAMKA yang tidak bisa disebutkan satu per satu, terimakasih telah menemani dari awal semester hingga penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu kritik dan saran dari pembaca sangat diharapkan. Penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang membacanya.

Jakarta, Agustus 2020

Penulis



DAFTAR ISI

	Hlm.
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Landasan Teori	5
1. Nanas (<i>Ananas comosus</i> Merr.)	5
2. Enzim Bromelin	6
3. Tablet	7
4. Bahan Pengisi (<i>filler</i>)	8
5. Bahan Pengikat (<i>binder</i>)	9
6. Bahan Penghancur (<i>disintegran</i>)	9
7. Monografi Zat Tambahan	10
8. Evaluasi Sifat Alir Massa Tablet	12
9. Evaluasi Sifat Fisik Tablet	12
10. Pengukuran Aktivitas Enzim	14
11. <i>Response Surface Methodology</i> (RSM)	14
B. Kerangka Berfikir	15
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	17
A. Tempat dan Waktu Penelitian	17
1. Tempat Penelitian	17
2. Waktu Penelitian	17
B. Alat dan Bahan Penelitian	17
1. Alat Penelitian	17
2. Bahan Penelitian	17
C. Prosedur Penelitian	17
1. Pembuatan Rancangan Percobaan Optimasi Tablet Bromelin Menggunakan Metode <i>Response Surface Methodology</i> (RSM) (<i>Design Expert 7.15</i>)	17
2. Prosedur Penelitian	20
3. Pengamatan Sifat Alir Massa Tablet	21
4. Pengamatan Evaluasi Sifat Fisik Tablet	21
5. Pengamatan Uji Aktivitas Enzim	22
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	25
A. Hasil Evaluasi Sifat Alir Massa Tablet	25
1. Waktu Alir	25
2. Sudut Diam	26

B.	Hasil Evaluasi Sifat Fisik Tablet	26
1.	Uji Organoleptis	26
C.	Rancangan Percobaan dengan <i>Response Surface Methodology</i> (RSM)	27
D.	Optimasi dengan <i>Response Surface Methodology</i>	28
1.	Analisis Terhadap Waktu Hancur, Kekerasan, Kerapuhan, dan Aktivitas Enzim	29
E.	Produksi Tablet Bromelin Teknik Kempa Langsung dengan Pengikat Starch 1500 dan Penghancur Primogel dengan kondisi Optimal Hasil Pemodelan	47
BAB V SIMPULAN DAN SARAN		51
A.	Simpulan	51
B.	Saran	51
DARTAR PUSTAKA		52
DAFTAR LAMPIRAM		53



DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Syarat Keseragaman Bobot (Depkes RI 1979)	13
Tabel 2. Penentuan Kode Perlakuan Variabel Bebas Starch 1500 dan Primogel (<i>Design Expert 7.15</i>)	18
Tabel 3. Rancangan Percobaan Optimasi Tablet Bromelin Berdasarkan <i>Central Composite Design (Design Expert 7.15)</i>	19
Tabel 4. Formula Tablet Bromelin	20
Tabel 5. Hasil Uji Organoleptis Tablet Bromelin	27
Tabel 6. Hasil Rancangan Percobaan Optimasi Tablet Bromelin Berdasarkan <i>Central Composite Design (Design Expert 7.15)</i>	28
Tabel 7. Pemilihan Model Berdasarkan Jumlah Model Sekuensial Kuadrat pada Respon Waktu Hancur	29
Tabel 8. Pemilihan Model Berdasarkan Jumlah Model Sekuensial Kuadrat pada Respon Kekerasan	30
Tabel 9. Pemilihan Model Berdasarkan Jumlah Model Sekuensial Kuadrat pada Respon Kerapuhan	31
Tabel 10. Pemilihan Model Berdasarkan Jumlah Model Sekuensial Kuadrat pada Respon Aktivitas Enzim	32
Tabel 11. Pemilihan Model Berdasarkan Pengujian Ketidakcocokan Model pada Respon Waktu Hancur	33
Tabel 12. Pemilihan Model Berdasarkan Pengujian Ketidakcocokan Model pada Respon Kekerasan	33
Tabel 13. Pemilihan Model Berdasarkan Pengujian Ketidakcocokan Model pada Respon Kerapuhan	34
Tabel 14. Pemilihan Model Berdasarkan Pengujian Ketidakcocokan Model pada Respon Aktivitas Enzim	34
Tabel 15. Pemilihan Model Berdasarkan Ringkasan Model Secara Statistik pada Respon Waktu Hancur	35
Tabel 16. Pemilihan Model Berdasarkan Ringkasan Model Secara Statistik pada Respon Kekerasan	35
Tabel 17. Pemilihan Model Berdasarkan Ringkasan Model Secara Statistik pada Respon Kerapuhan	36
Tabel 18. Pemilihan Model Berdasarkan Ringkasan Model Secara Statistik pada Respon Aktivitas Enzim	36
Tabel 19. Uji ANOVA dari Model 2FI untuk Respon Waktu Hancur	37
Tabel 20. Uji ANOVA dari Model 2FI untuk Respon Kekerasan	38
Tabel 21. Uji ANOVA dari Model Kuadratik untuk Respon Kerapuhan	38
Tabel 22. Uji ANOVA dari Model 2FI untuk Respon Aktivitas Enzim	39
Tabel 23. Penyesuaian Model Untuk Respon Waktu Hancur	40
Tabel 24. Penyesuaian Model Untuk Respon Kekerasan	40
Tabel 25. Penyesuaian Model Untuk Respon Kerapuhan	41
Tabel 26. Penyesuaian Model Untuk Respon Aktivitas Enzim	41
Tabel 27. Penyesuaian R-Kuadrat Untuk Respon Waktu Hancur	41
Tabel 28. Penyesuaian R-Kuadrat Untuk Respon Kekerasan	42

Tabel 29. Penyesuaian R-Kuadrat Untuk Respon Kerapuhan	42
Tabel 30. Penyesuaian R-Kuadrat Untuk Respon Aktivitas Enzim	43
Tabel 31. Kondisi Optimal yang Disarankan RSM dan Prediksi Respon Waktu Hancur, Kekerasan, Kerapuhan, dan Aktivitas Enzim	48



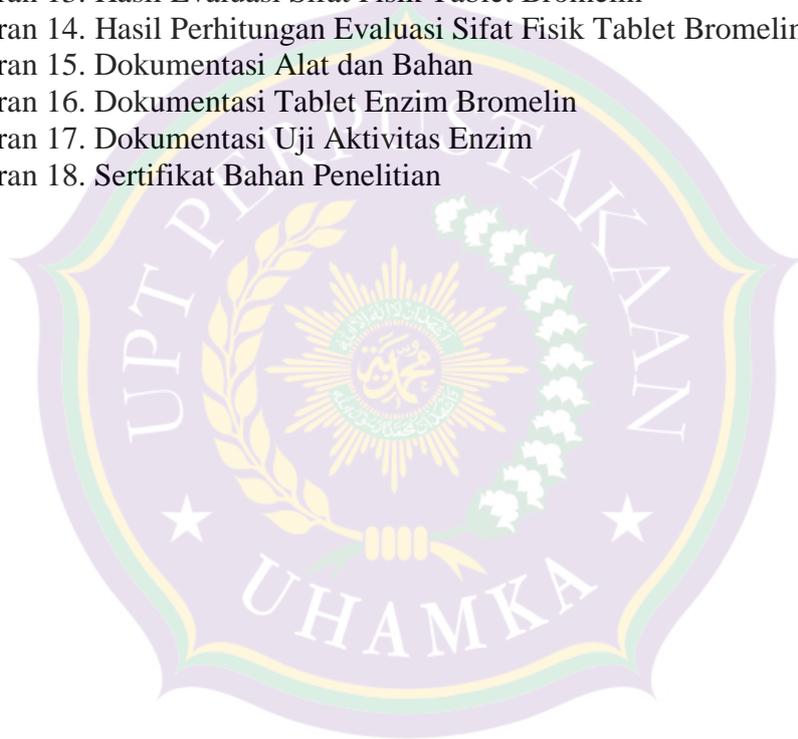
DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Buah Nanas	5
Gambar 2. Waktu Alir Massa Tablet Bromelin	25
Gambar 3. Sudut Diam Massa Tablet Bromelin	26
Gambar 4. Plot 3 Dimensi Pengaruh Variabel Starch 1500 dan Primogel terhadap Respon Waktu Hancur	44
Gambar 5. Plot 3 Dimensi Pengaruh Variabel Starch 1500 dan Primogel terhadap Respon Kekerasan	45
Gambar 6. Plot 3 Dimensi Pengaruh Variabel Starch 1500 dan Primogel terhadap Respon Kerapuhan	46
Gambar 7. Plot 3 Dimensi Pengaruh Variabel Starch 1500 dan Primogel terhadap Respon Aktivitas Enzim	47



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Bagan Alur Kerja Tablet Bromelin Teknik Kempa Langsung	54
Lampiran 2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Tirosin	55
Lampiran 3. Penentuan Kurva Standar Tirosin	56
Lampiran 4. Pengujian Aktivitas Enzim	57
Lampiran 5. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimal Tirosin	58
Lampiran 6. Perhitungan Kurva Standar Tirosin	60
Lampiran 7. Hasil Penentuan Kurva Standar Tirosin	61
Lampiran 8. Hasil Pengukuran Aktivitas Enzim pada λ 275 nm	63
Lampiran 9. Hasil Pengukuran Blanko Pada λ 275 nm	66
Lampiran 10. Hasil Perhitungan Aktivitas Enzim Pada λ 275 nm	67
Lampiran 11. Hasil Perhitungan Aktivitas Enzim Protease Tablet Bromelin	68
Lampiran 12. Hasil Evaluasi Massa Tablet Bromelin	68
Lampiran 13. Hasil Evaluasi Sifat Fisik Tablet Bromelin	70
Lampiran 14. Hasil Perhitungan Evaluasi Sifat Fisik Tablet Bromelin	71
Lampiran 15. Dokumentasi Alat dan Bahan	72
Lampiran 16. Dokumentasi Tablet Enzim Bromelin	75
Lampiran 17. Dokumentasi Uji Aktivitas Enzim	76
Lampiran 18. Sertifikat Bahan Penelitian	77



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Enzim protease merupakan enzim yang menghidrolisis ikatan peptida yang membentuk molekul protein (Bhagavathy *et al.* 2019). Enzim protease dapat diperoleh dari hewan, tanaman, dan mikroorganisme. Bromelin merupakan salah satu jenis enzim protease yang terdapat pada tumbuhan Nanas (*Ananas comosus*) (Abreu 2019). Berdasarkan penelitian Mendes *et al.* (2012) enzim bromelin memiliki sifat biologis yang beragam bagi kesehatan manusia, termasuk agregasi trombosit dan efek anti inflamasi. Bromelin telah digunakan secara luas dalam industri makanan, farmasi, kosmetik, tekstil, dan industri lainnya (Abreu 2019). Salah satu cara pemanfaatan enzim bromelin dalam dunia kesehatan dapat dilakukan melalui pembuatan formula enzim dalam bentuk sediaan tablet.

Tablet adalah bentuk sediaan solid yang mengandung satu atau lebih zat aktif dengan atau tanpa bahan tambahan (Siregar 2010). Berdasarkan metode pembuatannya dapat digolongkan sebagai tablet cetak atau tablet kempa. Sebagian besar tablet dibuat dengan cara pengempaan dan merupakan bentuk sediaan yang paling banyak digunakan. Tablet kempa dibuat dengan memberikan tekanan tinggi pada serbuk atau granul menggunakan cetakan baja (Agoes 2012). Selain mengandung zat aktif, sediaan tablet juga mengandung zat nonaktif yang disebut eksipien. Zat aktif dan eksipien yang digunakan harus kompatibel untuk menghasilkan sediaan obat yang stabil, berkhasiat, menarik, mudah digunakan, dan aman (Siregar 2010). Eksipien pada tablet umumnya terdiri dari pengisi, penghancur, pelincir, dan pengikat (Agoes 2012).

Bahan pengikat bertujuan untuk menambah kohesifitas pada serbuk sehingga mengadakan ikatan yang penting untuk membentuk granul yang di bawah pengempaan akan membentuk suatu massa kohesif atau kompak (Siregar 2010). Bahan pengikat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Starch 1500, dengan konsentrasi sebagai pengikat sebesar 5-20% (Rowe *et al.* 2009). Starch 1500 adalah pati serbaguna karena dapat digunakan sebagai pengikat kering, pengikat basah, dan sebagai desintegran. Pemilihan bahan pengikat starch 1500 karena dapat digunakan sebagai pengikat kering maupun basah sehingga dapat

menjerat udara dari serbuk yang digunakan dalam formulasi kempa langsung. Pada umumnya pati memiliki kekuatan adhesif yang dapat mempengaruhi kecepatan penghancuran tablet (Siregar 2010). Untuk menentang efisiensi pengikat tablet dan gaya fisik yang bertindak di bawah pengempaan tablet maka dibutuhkan bahan penghancur.

Bahan penghancur adalah bahan yang ditambahkan pada granulasi tablet untuk menyebabkan tablet yang dikempa pecah jika ditepatkan dalam lingkungan berair (Siregar 2010). Mekanisme kerja bahan penghancur sebagai penghancur tablet yaitu meningkatkan pengaruh kapiler, mengembang atau larut dalam air, dan reaksi kimia pelepasan gas. Mekanisme yang paling luas diterima untuk bahan penghancur adalah pengembangan, karena hampir semua bahan penghancur dapat mengembang pada tingkat tertentu. Bahan penghancur yang digunakan dalam penelitian ini yaitu primogel, dengan konsentrasi sebagai penghancur 2-8% (Rowe *et al.* 2009). Pemilihan bahan penghancur primogel karena mekanismenya dapat menarik air ke dalam tablet, kemudian mengembang dan menyebabkan tablet pecah secara terpisah (Siregar 2010). Untuk optimasi variasi konsentrasi pengikat dan penghancur pada pembuatan tablet bromelin maka digunakan desain eksperimen *Response Surface Methodology* (RSM).

Response Surface Methodology (RSM) adalah salah satu metode yang lebih populer dalam optimasi simulasi. *Response Surface Methodology* bersifat heuristik berurutan yang menggunakan rangkaian eksperimen lokal yang dimaksudkan untuk mengarah pada kombinasi input optimal (Fu *et al.* 2015). Rancangan percobaan yang digunakan pada *Response Surface Methodology* (RSM) adalah *Central Composite Design* (CCD). Sebagai variabel bebas adalah konsentrasi pengikat (X_1) dan konsentrasi penghancur (X_2) dan sebagai variabel tergantung (respon) adalah uji waktu hancur, uji kekerasan, uji kerapuhan, dan uji aktivitas enzim. Penentuan rentang dan level variabel bebas untuk menentukan *Low level* (-1), *High level* (+1), dan *Center level*. Setelah didapatkan rentang dan level variabel bebas, maka berdasarkan rancangan percobaan CCD dibuat 16 unit percobaan, yang terdiri dari 4 unit percobaan star point, 4 unit percobaan center level, dan 8 unit percobaan faktorial.

Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui formula tablet terbaik dengan variasi konsentrasi pengikat dan konsentrasi penghancur menggunakan metode RSM. Rancangan percobaan berdasarkan *Central Composite Design* (CCD) dibuat 16 unit percobaan, yang terdiri dari 4 unit percobaan *star point*, 4 unit percobaan *center level*, dan 8 unit percobaan faktorial. Pada formula tersebut dilakukan pembuatan tablet dengan metode cetak kempa langsung. Kemudian pada tablet tersebut dilakukan pengujian terhadap sifat fisik tablet dan aktivitas enzim protease. Optimasi dilakukan untuk mengetahui konsentrasi pengikat dan konsentrasi penghancur yang dapat menghasilkan sifat fisik tablet yang baik dan dapat mempertahankan aktivitas enzim bromelin setelah dibuat dalam sediaan tablet.

B. Permasalahan Penelitian

Bromelin merupakan salah satu jenis enzim protease yang terdapat pada tumbuhan nanas (*Ananas comosus*). Salah satu pemanfaatan enzim bromelin dalam farmasi dibuat dalam sediaan tablet. Tablet adalah bentuk sediaan solid yang mengandung satu atau lebih zat aktif dengan atau tanpa bahan tambahan. Bahan tambahan pada pembuatan tablet diantaranya adalah bahan pengikat dan bahan penghancur. Bahan pengikat yang digunakan adalah starch 1500 dan bahan penghancur yang digunakan adalah primogel. Bahan pengikat berfungsi membentuk massa granul menjadi kohesif atau kompak di bawah pengempaan, sedangkan bahan penghancur berfungsi membantu hancurnya tablet jika ditepatkan dalam lingkungan berair.

Pemilihan konsentrasi pengikat dan penghancur yang tidak sesuai akan menghasilkan sifat fisik tablet yang tidak memenuhi persyaratan, tidak tahan terhadap pengepakan, pendistribusian, penyimpanan, dan tidak dapat mempertahankan aktivitas enzim bromelin. Penggunaan bahan pengikat starch 1500 dan bahan penghancur primogel perlu diteliti lebih lanjut dengan mengoptimasikan pengikat starch 1500 dan penghancur primogel menggunakan *Response Surface Methodology* untuk menghasilkan sifat fisik tablet memenuhi persyaratan dan dapat mempertahankan aktivitas enzim bromelin. Berdasarkan hal tersebut, maka permasalahan penelitian ini adalah belum diperoleh konsentrasi optimal pengikat starch 1500 dan penghancur primogel tablet bromelin teknik

kempa langsung menggunakan metode RSM yang dapat menghasilkan dengan sifat fisik tablet yang memenuhi persyaratan dan dapat mempertahankan aktivitas enzim bromelin.

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini untuk mendapatkan konsentrasi optimal pengikat starch 1500 dan penghancur primogel tablet bromelin teknik kempa langsung menggunakan metode RSM yang dapat menghasilkan sifat fisik tablet yang memenuhi persyaratan dan dapat mempertahankan aktivitas enzim bromelin.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi konsentrasi optimal pengikat starch 1500 dan penghancur primogel tablet bromelin teknik kempa langsung menggunakan metode RSM serta meningkatkan pemanfaatan enzim bromelin untuk diterapkan pada industri farmasi untuk membuat tablet bromelin.



DARTAR PUSTAKA

- Abreu DC, Katia CF. 2019. Bromelain Separation and Purification. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 36 (02), Hlm. 39-1029.
- Agoes G. 2012. *Sediaan Farmasi Padat*. Edisi 6. ITB. Bandung. Hlm. 18-21, 286-289, 293, 321-324.
- Amran M, Siti S, Sanusi M, Yuhazri M, Noraiham M, Asyadi M, Abdullah M, Effendi M. 2014. Surface Roughness Optimization in Drilling Process Using Response Surface Method (RSM). *Jurnal Teknologi (Sciences and Engineering)*. 66 (3). Hlm 29–35.
- Ansel. 2013. *Bentuk Sediaan Farmasetis dan Sistem Penghantaran Obat*. Terjemahan: Afifah HN, Ningsih TR. Edisi 9. EGC. Jakarta. Hlm. 243-246.
- Bhagavathy S, Pushya K, Gayathridevi R, Jeniffer J. 2019. Purification Characterization and Application of Bromelain from Ananas Comosus. *Journal of Applied and Advanced Research*. 4 (5). Hlm 133-140.
- Bintang M. 2018. *Biokimia Teknik Penelitian*. Edisi 2. Amalia S (Ed.). Erlangga. Jakarta. Hlm. 48-61.
- Chopra S, Patil G, Motwani SK. 2007. Release Modulating Hydrophilic Matrix Systems of Losartan Potassium Optimization of Formulation Using Statistical Experimental Design. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 66 (1). Hlm. 73–82.
- Departemen Kesehatan RI. 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 7.
- Departemen Kesehatan RI. 2001. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*. Edisi 2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Jakarta. Hlm. 17-18.
- Departemen Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 805-806, 1003,1247.
- Dinata DI. 2011. *Bioteknologi Pemanfaatan Mikroorganisme dan Teknologi Bioproses*. EGC. Jakarta. Hlm. 91.
- Fu MC, Price CC, Joe Z. 2015. *Handbook of Simulation Optimization Associate*. Fu MC (Ed.). Springer Science Business Media New York. USA. Hlm. 81-87.
- Hadisoewignyo L, Fudholi A. 2013. *Sediaan Solida*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta. Hlm. 144-120.
- Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Terjemahan: Suyatmi S. Edisi 2. Universitas Indonesia. Jakarta. Hlm. 653.
- Lenth RV. 2009. Response Surface Methods in R Using RSM. *Journal of*

Statistical Software. 32 (7). Hlm. 1–17.

- Mahendra KA, Prasetya IGNJ, Setyawan EI, dan Putra IGNADP. 2013. Pengaruh Variasi Konsentrasi Primogel Sebagai Bahan Penghancur Terhadap Waktu Hancur Tablet Vitamin B Kompleks untuk Anjing. *Journal of Chemical Information and Modeling* 53 (9): 1689–99. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Mendes MLT, Junior EMN, Reinheimer DM, Filho PRSM. 2019. Efficacy of Proteolytic Enzyme Bromelain on Health Outcomes after Third Molar Surgery. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Medicina Oral Patologia Orally Cirurgia Bucal*. 24 (1). Hlm. 61–69.
- Myers RH, Montgomery DC, Anderson CM. 2008. *Respon Surface Methodology Process and Product Optimization Using Designed Experiments*. Edisi 3. Balding DJ, Cressie NAC, Fritzmaurice GM, Jhonstone LM, Molenberghs G, Scott DW, Smith FM, Tsay RS, Weisberg S (Eds.). New Jersey. Canada. Hlm. 73-80.
- Prijanti AR. 2001. *Biokimia Eksperimen Laboratorium*. Widiya Medika. Jakarta. Hlm. 50-55.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. Pharmaceutical Press. USA. Hlm. 129-132, 691-692, 404-405, 728-729, 663-664.
- Sadikin MH. 2002. *Biokimia Enzim*. Rina Saidah (Ed.). Widiya Medika. Jakarta. Hlm. 33-35.
- Siregar CJP. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet*. Terjemahan: July M, Nurul A, Amalia HH. Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm. 1-11, 102, 143-172.
- Suhono B, Yuzammi. Witono JR, Hidayat S, Handayani T. Mursidawati S. Triono T, Astuti IP, Sudarwono, Wawangningrum H. 2010. *Ensiklopedia Flora*. Dadi MZ, Umi Y, Zulfikar R, Hasan B (Eds.). Edisi 2. PT. Kharisma Ilmu. Bogor. Hlm. 58-63.
- Voigt R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Soewandhi SN (Ed.). Edisi 5. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta. Hlm. 202-208.