

**APLIKASI *RESPONSE SURFACE METHODOLOGY* PADA OPTIMASI
KONSENTRASI PVP DAN SUHU PENGERINGAN TABLET ENZIM
BROMELIN**

Skripsi

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

**Oleh:
GHEFIRA TSURAYYA HARTONO
1604015212**









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

Skripsi dengan Judul

**APLIKASI *RESPONSE SURFACE METHODOLOGY* PADA OPTIMASI
KONSENTRASI PVP DAN SUHU PENGERINGAN TABLET ENZIM
BROMELIN**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
GHEFIRA TSURAYYA HARTONO, NIM 1604015212

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>15/2/21</u>
<u>Penguji I</u> apt. Pramulani Mulya Lestari, M.Farm.		<u>22-09-2020</u>
<u>Penguji II</u> apt. Rahmah Elfiyani, M.Farm.		<u>22/9/2020</u>
<u>Pembimbing I</u> apt. Ari Widayanti, M.Farm.		<u>26/9/2020</u>
<u>Pembimbing II</u> Dr. H. Priyo Wahyudi, M.Si.		<u>29/9/2020</u>
Mengetahui: Ketua Program Studi Farmasi apt. Kori Yati, M.Farm.		<u>9/10/2020</u>

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

Abstrak

APLIKASI *RESPONSE SURFACE METHODOLOGY* PADA OPTIMASI KONSENTRASI PVP DAN SUHU PENGERINGAN TABLET ENZIM BROMELIN

**GHEFIRA TSURAYYA HARTONO
1604015212**

Tanaman nanas (*Ananas comosus*) menghasilkan bromelin yang mempunyai khasiat sebagai suplemen atau antinematoda gastrointestinal di dalam tubuh manusia. Bromelin merupakan enzim yang dapat terurai oleh panas. Polivinilpirolidon (PVP) merupakan pengikat yang dapat meningkatkan sifat alir granul sehingga dapat menjadikan tablet lebih kompak. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan konsentrasi optimum tablet enzim bromelin yang memenuhi persyaratan mutu fisik dan aktivitas enzim. Diagram penelitian ini dilakukan dengan 2 langkah besar, tahap 1 Penelitian menetapkan rancangan *central composite design* (CCD) dengan menggunakan 2 variabel yaitu konsentrasi pengikat PVP dan suhu pengeringan, dan didapatkan 16 rancangan formula berdasarkan *Response Surface Methodology* (RSM). Kedua pengolahan formula model RSM. Hasil penelitian menunjukkan dari kondisi optimum dengan menggunakan PVP 4,09% dan suhu 55,95°C berdasarkan respon kekerasan sebesar 5,425 Kgf, kerapuhan 0,5351%, waktu hancur 13,5 detik dan aktivitas enzim 14,7119 unit/mg. Sebagai kesimpulan adalah formula 2 dan 7 sebagai formula optimal yang memenuhi syarat fisik dan aktivitas enzim.

Kata Kunci : Enzim Bromelin, PVP, RSM, CCD

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim,

Puji syukur kita panjatkan kepada Allah SWT, karena atas rahmat karunia-Nya penelitian dengan judul : **“APLIKASI *RESPONSE SURFACE METHODOLOGY* PADA OPTIMASI KONSENTRASI PVP DAN SUHU PENGERINGAN TABLET ENZIM BROMELIN ”**. Dapat diselesaikan dengan baik, 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 kali ini saya 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, dan pembimbing I 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.
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 dosen 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.
8. Kedua orang tua yang tidak henti-hentinya memberikan doa, dukungan moril dan materil kepada penulis, serta adik dan keluarga besar yang juga ikut memberikan dorongan, motivasi, serta ikut membantu sehingga penulis bisa menyelesaikan penulisan skripsi ini.
9. Dosen fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA yang telah memberikan banyak ilmu kepada penulis.
10. Sahabat, teman, laboran dan semua Civitas kampus.

Penulis menyadari adanya kekurangan yang terdapat dalam skripsi ini. Namun penulis berharap pembaca dapat memaklumi hal tersebut, oleh karena itu segala kritik dan saran yang bersifat membangun sangat diharapkan. Akhir kata penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat dengan menambah wawasan dan pengetahuan serta berguna dalam upaya pengembayaan ilmu terutama dibidang farmasi sains dan teknologi.

Jakarta, Agustus 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	ii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
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. Enzim	5
2. Polivinilpirolidon	6
3. <i>Response Surface Methodology</i> (RSM)	6
4. Eksipien	7
5. Tablet	9
6. Metode Pembuatan Tablet	9
7. Evaluasi Granulasi	10
8. Evaluasi Tablet	11
9. Monografi Zat Tambahan	12
10. Aktivitas Enzim	14
B. Kerangka Berpikir	15
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	16
A. Tempat dan Waktu Penelitian	16
1. Tempat Penelitian	16
2. Waktu Penelitian	16
B. Alat dan Bahan Penelitian	16
1. Alat Penelitian	16
2. Bahan Penelitian	16
C. Prosedur Penelitian	16
1. Pengumpulan Bahan	16
2. Rancangan Percobaan Formulasi Tablet Bromelin	17
3. Pembuatan Tablet Bromelin	18
4. Evaluasi Granulasi	18
5. Evaluasi Tablet	20
6. Uji Aktivitas Enzim Bromelin	20
7. Analisis Data	23
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	24
A. Rancangan Percobaan dengan <i>Response Surface Methodology</i> (RSM)	24
1. Optimasi Konsentrasi Pengikat dan Suhu Pengeringan	24

	Hlm
B. Hasil Evaluasi terhadap Granulasi	24
1. Susut pengeringan	24
2. Sifat Alir	25
3. Kompresibilitas	26
4. Distribusi Ukuran Partikel	27
C. Hasil Evaluasi Tablet Enzim Bromelin	36
1. Uji Organoleptis Tablet Enzim Bromelin	36
2. Evaluasi Sifat Fisik Tablet Enzim Bromelin	36
D. Penentuan Kondisi Optimum dengan <i>Response Surface Methodology</i>	37
1. Analisis Respon Kerapuhan terhadap Tablet Enzim Bromelin	37
2. Analisis Respon Kekerasan terhadap Tablet Enzim Bromelin	42
3. Analisis Respon Waktu Hancur terhadap Tablet Enzim Bromelin	46
4. Analisis Respon Aktivitas Enzim terhadap Tablet Enzim Bromelin	51
E. Produksi Tablet Enzim Bromelin dengan Kondisi Optimal Terhadap Pemodelan	55
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	58
A. Simpulan	58
B. Saran	58
DAFTAR PUSTAKA	59
DAFTAR LAMPIRAN	62



DAFTAR TABEL

	Hlm
Tabel 1. Indeks Carrs Sifat Alir Serbuk	10
Tabel 2. Syarat Keseragaman Bobot	11
Tabel 3. Rentang dan Level Variabel Bebas pada Optimasi Tablet Enzim Bromelin (Design Expert 7.1.5)	17
Tabel 4. Formula Pembuatan Tablet Enzim Bromelin	17
Tabel 5. Rancangan Percobaan Berdasarkan <i>Central Composite Design</i> (Design Expert 7.1.5)	18
Tabel 6. Optimasi Konsentrasi Pengikat dan Suhu Pengeringan	24
Tabel 7. Hasil Uji Sifat Fisik Tablet Enzim Bromelin	36
Tabel 8. Uji Pemilihan Model Berdasarkan Uraian Jumlah Kuadrat dari Urutan Model pada Respon Kerapuhan terhadap Hasil Tablet Enzim Bromelin	38
Tabel 9. Uji Pemilihan Model Berdasarkan Pengujian Ketidaktepatan pada Respon Kerapuhan terhadap Tablet Enzim Bromelin	39
Tabel 10. Uji Pemilihan Model Berdasarkan Ringkasan Model Secara Statistik pada Respon Kerapuhan terhadap Tablet Enzim Bromelin	39
Tabel 11. Uji ANOVA dari Model untuk Respon Kerapuhan terhadap Tablet Enzim Bromelin	40
Tabel 12. Penyesuaian R-Kuadrat Model terhadap Respon Kerapuhan Tablet Enzim Bromelin	40
Tabel 13. Penyesuaian R-Squared Model untuk Respon Kerapuhan dari Hasil Tablet Enzim Bromelin	41
Tabel 14. Pemilihan Model Berdasarkan Uraian Jumlah Kuadrat dari Urutan Model pada Respon Kekerasan dari Hasil Tablet Enzim Bromelin	42
Tabel 15. Pemilihan Model Berdasarkan Pengujian Ketidaktepatan pada Respon Kekerasan dari Tablet Enzim Bromelin	43
Tabel 16. Pemilihan Model Berdasarkan Ringkasan Model Secara Statistik pada Respon Kekerasan terhadap Tablet Enzim Bromelin	44
Tabel 17. Uji ANOVA dari Model untuk Respon Kekerasan terhadap Tablet Enzim Bromelin	44
Tabel 18. Penyesuaian R-Kuadrat Model terhadap Respon Kekerasan Tablet Enzim Bromelin	45
Tabel 19. Penyesuaian R-Squared Model untuk Respon Kekerasan terhadap Hasil Tablet Enzim Bromelin	45
Tabel 20. Pemilihan Model Berdasarkan Uraian Jumlah Kuadrat dari Urutan Model pada Respon Waktu Hancur dari Hasil Tablet Enzim Bromelin	47
Tabel 21. Pemilihan Model Berdasarkan Pengujian Ketidaktepatan pada Respon Waktu Hancur terhadap Tablet Enzim Bromelin	48
Tabel 22. Pemilihan Model Berdasarkan Ringkasan Model Secara Statistik pada Respon Waktu Hancur terhadap Tablet Enzim Bromelin	48

	Hlm
Tabel 23. Uji ANOVA dari Model untuk Respon Waktu Hancur dari Tablet Enzim Bromelin	49
Tabel 24. Penyesuaian R-Kuadrat Model terhadap Respon Waktu Hancur Tablet Enzim Bromelin	49
Tabel 25. Penyesuaian R-Squared Model untuk Respon Waktu Hancur dari Hasil Tablet Enzim Bromelin	50
Tabel 26. Pemilihan Model Berdasarkan Uraian Jumlah Kuadrat dari Urutan Model pada Respon Aktivitas Enzim dari Hasil Tablet Enzim Bromelin	51
Tabel 27. Pemilihan Model Berdasarkan Pengujian Ketidaktepatan pada Respon Waktu Hancur dari Tablet Enzim Bromelin.	52
Tabel 28. Pemilihan Model Berdasarkan Ringkasan Model Secara Statistik pada Respon Aktivitas Enzim dari Tablet Enzim Bromelin	53
Tabel 29. Uji ANOVA dari Model untuk Respon Aktivitas Enzim dari Tablet Enzim Bromelin	53
Tabel 30. Penyesuaian R-Kuadrat Model terhadap Respon Aktivitas Enzim Tablet Enzim Bromelin	54
Tabel 31. Penyesuaian R-Squared Model untuk Respon Aktivitas Enzim dari Hasil Tablet Enzim Bromelin	54
Tabel 32. Kondisi Optimal Produksi Tablet Enzim Bromelin terhadap Respon	56
Tabel 33. Hasil Absorbansi Kurva Standar Tirosin	66
Tabel 34. Hasil Perhitungan Aktivitas Enzim pada Tablet	76
Tabel 35. Hasil Perhitungan Aktivitas Enzim pada Granul	77
Tabel 36. Hasil Evaluasi Susut Pengeringan	78
Tabel 37. Hasil Evaluasi Sifat Alir Granul	79
Tabel 38. Hasil Evaluasi Kompresibilitas Granul	81
Tabel 39. Uji Distribusi Ukuran Partikel F1	83
Tabel 40. Uji Distribusi Ukuran Partikel F2	83
Tabel 41. Uji Distribusi Ukuran Partikel F3	83
Tabel 42. Uji Distribusi Ukuran Partikel F4	83
Tabel 43. Uji Distribusi Ukuran Partikel F5	84
Tabel 44. Uji Distribusi Ukuran Partikel F6	84
Tabel 45. Uji Distribusi Ukuran Partikel F7	84
Tabel 46. Uji Distribusi Ukuran Partikel F8	84
Tabel 47. Uji Distribusi Ukuran Partikel F9	85
Tabel 48. Uji Distribusi Ukuran Partikel F10	85
Tabel 49. Uji Distribusi Ukuran Partikel F11	85
Tabel 50. Uji Distribusi Ukuran Partikel F12	85
Tabel 51. Uji Distribusi Ukuran Partikel F13	86
Tabel 52. Uji Distribusi Ukuran Partikel F14	86
Tabel 53. Uji Distribusi Ukuran Partikel F15	86
Tabel 54. Uji Distribusi Ukuran Partikel F16	86
Tabel 55. Hasil Evaluasi Tablet	87

DAFTAR GAMBAR

	Hlm
Gambar 1. Grafik Evaluasi Susut Pengeringan terhadap Tablet Enzim Bromelin	25
Gambar 2. Grafik Evaluasi Waktu Alir terhadap Tablet Enzim Bromelin	25
Gambar 3. Grafik Evaluasi Sudut Diam Terhadap Tablet Enzim Bromelin	26
Gambar 4. Grafik Evaluasi kompresibilitas terhadap Tablet Enzim Bromelin	27
Gambar 5. Grafik Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel terhadap Tablet Enzim Bromelin Formula 1	28
Gambar 6. Grafik Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel terhadap Tablet Enzim Bromelin Formula 2	28
Gambar 7. Grafik Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel terhadap Tablet Enzim Bromelin Formula 3	29
Gambar 8. Grafik Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel terhadap Tablet Enzim Bromelin Formula 4	29
Gambar 9. Grafik Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel terhadap Tablet Enzim Bromelin Formula 5	30
Gambar 10. Grafik Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel terhadap Tablet Enzim Bromelin Formula 6	30
Gambar 11. Grafik Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel Terhadap Tablet Enzim Bromelin Formula 7	31
Gambar 12. Grafik Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel terhadap Tablet Enzim Bromelin Formula 8	31
Gambar 13. Grafik Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel terhadap Tablet Enzim Bromelin Formula 9	32
Gambar 14. Grafik Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel terhadap Tablet Enzim Bromelin Formula 10	32
Gambar 15. Grafik Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel terhadap Tablet Enzim Bromelin Formula 11	33
Gambar 16. Grafik Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel terhadap Tablet Enzim Bromelin Formula 12	33
Gambar 17. Grafik Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel terhadap Tablet Enzim Bromelin Formula 13	34
Gambar 18. Grafik Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel terhadap Tablet Enzim Bromelin Formula 14	34
Gambar 19. Grafik Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel terhadap Tablet Enzim Bromelin Formula 15	35
Gambar 20. Grafik Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel terhadap Tablet Enzim Bromelin Formula 16	35
Gambar 21. Plot 3 Dimensi Respon Kerapuhan dari Tablet Enzim Bromelin	42
Gambar 22. Plot 3 Dimensi Respon Kekerasan dari Tablet Enzim Bromelin	46
Gambar 23. Plot 3 Dimensi Respon Waktu Hancur dari Tablet Enzim Bromelin	51
Gambar 24. Plot 3 Dimensi Respon Aktivitas Enzim dari Tablet Enzim Bromelin	55

DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm
Lampiran 1. Skema Alur Penelitian	62
Lampiran 2. Penentuan Panjang Gelombang Tirosin	63
Lampiran 3. Pembuatan Kurva Standar Tirosin	64
Lampiran 4. Pengujian Aktivitas Enzim	65
Lampiran 5. Perhitungan Kurva Standar	66
Lampiran 6. Perhitungan Pembuatan Dapar	67
Lampiran 7. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimal Tirosin	68
Lampiran 8. Hasil Penentuan Kurva Kalibrasi Tirosin	69
Lampiran 9. Hasil Pengukuran Aktifitas Enzim pada λ 275 nm	71
Lampiran 10. Hasil Pengukuran Blanko Pada λ 275 nm	75
Lampiran 11. Hasil Perhitungan Aktivitas Enzim pada λ 275 nm	76
Lampiran 12. Data Hasil Evaluasi Susut Pengeringan	78
Lampiran 13. Data Hasil Evaluasi Sifat Alir Granul	79
Lampiran 14. Data Hasil Evaluasi Kompresibilitas Granul	81
Lampiran 15. Data Hasil Evaluasi Distribusi Ukuran Granul	83
Lampiran 16. Hasil Evaluasi Tablet	87
Lampiran 17. Dokumentasi Alat dan Bahan	88
Lampiran 18. Larutan Bahan	91
Lampiran 19. Granul dan Tablet	92
Lampiran 20. Sertifikat Bahan Penelitian	93

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Tablet merupakan salah satu sediaan oral, yang memiliki paling banyak tantangan dalam mendesain dan proses pembuatannya. Perencanaan formulasi tablet sangat dibutuhkan untuk meminimalisir kesalahan dalam pembuatan tablet, sehingga dapat menjamin kesederhanaan dan kebenaran desain atau proses pembuatan (Lachman dkk., 2013). Preformulasi merupakan proses untuk menentukan sifat-sifat fisik dan kimia zat tunggal atau digabung dengan excipien untuk memberikan informasi yang berguna bagi formulator untuk memvariasikan bentuk sediaan (Siregar 2010). Design tersebut dapat memberikan keuntungan dengan cara mendeteksi keadaan optimum dalam pembuatan formulasi pada suatu sediaan yang akan dibuat. Metode *Response Surface Methodology* (RSM) umumnya dikombinasikan dengan pemrograman matematika untuk, arah pencarian yang lebih baik dalam mendapatkan variabel (Kleijnen 2015). Maka dari itu preformulasi dapat meneliti semua kombinasi obat dan excipien untuk mengetahui dan menyusun formulasi yang sesuai (Agoes 2012).

Formulasi tablet merupakan pencampuran kombinasi yang dirancang secara tepat untuk mencapai pembentukan suatu sediaan yang diinginkan (Agoes 2012). Sediaan tablet mengandung zat aktif dan excipien. Pemilihan excipien yang tepat menjadi salah satu penentu keberhasilan pembuatan sediaan padat (tablet) (Agoes 2012). Sediaan padat dengan zat aktif enzim saat ini masih jarang ditemukan, oleh karena itu formulasi enzim sangat dibutuhkan untuk dikembangkan. Formulasi enzim sampai saat ini masih jarang ditemui, hal tersebut karena sifat enzim yang tidak stabil dan aktivitas enzim tergantung pada kondisi seperti suhu, pH, inhibitor dan konsentrasi. Dalam dunia farmasi enzim papain, bromelin, ficin, dan kimopapain mempunyai khasiat untuk membunuh nematoda gastrointestinal di dalam tubuh manusia (Susanti dan Febriana 2017). Enzim yang telah diaplikasikan dalam beberapa pengobatan adalah enzim bromelin yang berasal dari tanaman nanas (Pavan *et al.* 2012).

Nanas (*Ananas comosus*) merupakan tanaman yang menghasilkan enzim bromelin dengan konsentrasi tinggi, yang terdapat di dalam seluruh bagian buah (Pavan *et al.* 2012). Bromelin merupakan enzim protease yang dapat menghidrolisis ikatan peptida protein yang umumnya ditemukan pada tumbuhan, hewan, dan mikroorganisme (Susanti dan Febriana 2017). Enzim bromelin merupakan enzim endopeptidase dengan spesifikasi substrat rendah yang dapat mengkatalisis hidrolisis berbagai ikatan (Cazarin *et al.* 2016). Aktivitas enzim bromelin dapat meningkat dan menjadi optimum pada suhu 50°C dengan aktivitasnya pH 5,5 hingga 8,0 (Pavan *et al.* 2012). Menurut Rachmawati (2014) enzim bromelin berhasil dijadikan granul dengan suhu 45°C, menggunakan Avicel PH 101 sebagai pengisi dan polivinilpirolidon (PVP) sebagai pengikat.

Pengikat merupakan salah satu eksipien yang dibutuhkan pada pembuatan tablet. Salah satu pengikat yang sering digunakan adalah polivinilpirolidon (PVP). Polivinilpirolidon dipilih dalam penelitian ini karena tahan pemanasan dalam proses granulasi basah serta, memiliki ikatan yang kuat dan mempunyai keunggulan dibandingkan dengan pengikat lain karena dapat digunakan sebagai pengikat kering dan basah karena merupakan perekat yang baik dalam air ataupun alkohol (Banker and Anderson 1986). Berdasarkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan, granulasi menggunakan PVP sebagai pengikat menghasilkan granul lebih kering, memiliki sifat alir yang baik, sudut diam yang minimum, *finer* lebih sedikit, dan kompaktilitasnya baik. Menurut penelitian Ariswati dkk. (2010) penggunaan PVP akan menghasilkan tablet yang memenuhi syarat fisik, seperti tablet yang keras dan kompak karena kekerasannya relatif kecil, waktu desintegrasi yang cepat sehingga cepat terdisolusi ke dalam tubuh, PVP mempunyai ikatan lebih lemah, sehingga lebih mudah melepaskan obatnya. Konsentrasi PVP yang digunakan untuk pengikat tablet sebesar 0,5 hingga 5% (Rowe *et al.* 2009).

Konsentrasi bahan pengikat dan suhu pengeringan granul yang sesuai sangat berpengaruh terhadap aktivitas enzim bromelin yang dibentuk menjadi sediaan tablet yang memenuhi persyaratan. Menurut Nokhodchi (2005) suatu sediaan granul yang mengandung kelembapan yang tinggi dapat mempengaruhi sifat alir, kompaktilitas granul, dan kekerasan tablet, sehingga untuk mengurangi hal

tersebut perlu dilakukan proses pengeringan. Enzim bromelin jika dikeringkan dengan suhu tinggi akan mempengaruhi aktivitas enzim, karena suhu yang terlalu tinggi akan menyebabkan enzim dengan mudah terdenaturasi. Keuntungan yang dimiliki adalah bahan menjadi awet dalam masa penyimpanan, sehingga proses pembusukan dan mikroorganisme yang terbentuk akan terhenti (Riansyah dkk. 2013).

Berdasarkan hal tersebut maka pada penelitian ini dilakukan pembuatan tablet bromelin menggunakan formula yang berasal dari aplikasi RSM. Penelitian ini diawali dengan memasukkan variabel bebas ke dalam aplikasi RSM untuk mendapatkan variasi perlakuan dari dua variabel yang dicobakan. Pengumpulan enzim bromelin kemudian dicetak untuk dibuat menjadi tablet menggunakan granulasi basah. Granulasi basah menjadi pilihan untuk proses pembuatan tablet karena pengikat PVP-air dapat diproses dengan baik. Penggunaan suhu pengeringan akan memberikan keterkaitan yang baik terhadap enzim bromelin saat pembuatan tablet. Hasil akhir dilakukan evaluasi tablet dan uji efektivitas enzim bromelin untuk memenuhi persyaratan.

B. Permasalahan Penelitian

Pengeringan granul dengan bahan aktif enzim bromelin pada suhu tinggi dapat menyebabkan terjadinya denaturasi protein enzim yang mempengaruhi aktivitas enzim. Pemanasan yang tidak mencapai efektivitasnya pada pengeringan granul juga akan mempengaruhi sifat fisik sediaan tablet yang dihasilkan dan dapat menyebabkan tidak terpenuhinya persyaratan sifat fisik tablet. Begitupun dengan konsentrasi pengikat yang terlalu rendah akan mempengaruhi kekerasan menjadi berkurang, kerapuhan menjadi meningkat serta waktu hancur menjadi sangat cepat sehingga tidak sesuai dengan persyaratan. Berdasarkan hal tersebut maka permasalahan penelitian adalah belum tersedia informasi ilmiah kondisi optimal konsentrasi pengikat PVP dan suhu pengeringan pada pembuatan tablet bromelin.

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan kondisi optimal konsentrasi pengikat PVP dan suhu pengeringan granul pada pembuatan tablet bromelin menggunakan aplikasi RSM.

D. Manfaat Penelitian

Diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi dasar ilmiah formula optimal tablet bromelin dengan metode granulasi basah, untuk diterapkan pada industri farmasi menghasilkan produk tablet enzim.



DAFTAR PUSTAKA

- Agoes G. 2012. *Sediaan Farmasi Padat*. Penerbit ITB. Bandung. Hlm. 18-24, 229, 230, 288, 321, 323.
- Allen LV, Popovich NG, Ansel HC. 2013. *Bentuk Sediaan Farmasetis dan Sistem Penghantaran Obat*. Edisi 9. Terjemahan: Hendriati L, Foe K. Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm. 243, 254, 260.
- Ariswati WC, Siswanto A, Hartanti D. 2010. Pengaruh Gelatin, Amilum dan PVP sebagai Bahan Pengikat terhadap Sifat Fisik Tablet Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Rxob.). *Journal Pharmacy*. 07 (02) : 58–66.
- Banker GS, Anderson NR. 1986. Tablet. In : Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL (Eds.). *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy 3rd*. Lea and Febiger. Philadelphia. Hlm. 293
- Basch EM, Ulbricht CE. 2005. *Natural Standards Herb and Supplement Handbook : The Clinical Bottom Line*. Elsevier Mosby. New York. Hlm. 107.
- Bintang M. 2018. *Bioimia Teknik Penelitian*. Edisi 2. Penerbit Airlangga. Jakarta. Hlm. 49, 57-59.
- Cazarin CBB, Lima GC, da Silva JK, Junior MRM. 2016. Enzymes in Meat Processing. In : Chandrasekaran M. (Ed.). *Enzymes in Food and Beverage Processing*. CRC Press. New York. Hlm. 340.
- Colby DS. 1996. *Ringkasan Biokimia Harper*. Terjemahan: Dharma A. EGC. Jakarta. Hlm. 46.
- deMan JM. 1997. *Kimia Makanan*. Edisi 2. Terjemahan: Padmawinata K. Penerbit ITB. Bandung. Hlm. 438, 461-465.
- Departemen Kesehatan RI. 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 6, 7, 591.
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 1086.
- Departemen Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 54, 1084.
- Dinata DI. 2012. *Bioteknologi Pemanfaatan Mikroorganisme dan Teknologi Bioproses*. Penerbit Buku kedokteran EGC. Jakarta. Hlm. 91.
- 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.
- Hadisoewignyo L, Fudholi A. 2013. *Sediaan Solida*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta. Hlm. 21, 51, 118.
- Kamineni S, Manepally M, Kamineni EP. 2016. Musculoskeletal Protein Analysis Techniques - A Review. *Journal of Rheumatology and Arthritic Diseases*:

1–9.

- Khairunnisa R, Nisa M, Riski R, Fatmawaty A. 2016. Evaluasi Sifat Alir dari Pati Talas Safira (*Colocasia esculenta* Var *Antiquorum*) sebagai Eksiipien dalam Formulasi Tablet. *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences* 1 (1): 22–26.
- Kleijnen JPC. 2015. Response Surface Methodology. In : Fu MC. (Ed.). *Handbook of Simulation Optimization*. Springer. New York. Hlm. 81-83.
- Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi 2. Penerjemah : Suyatmi S. Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta. Hlm. 255, 650-659.
- Lachman L, Lieberman H A, Kanig JL. 2013. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi 3. Penerjemah : Suyatmi S. Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta. Hlm. 35-47.
- McGilvery RW, Goldstein GW. 1996. *Biokimia : Suatu Pendekatan Fungsional*. Edisi 3. Penerjemah : Sumarno TM. Airlangga University Press. Surabaya. Hlm. 361.
- Myers RH, Montgomery DC, Anderson-cook CM. 2009. *Response Surface Methodology: Process and Product Optimization Using Designed Experiments*. 3rd Edition. Wiley. New Jersey. Hlm. 1-6, 73, 74.
- Nannipieri P, Kandeler E, Ruggiero P. 2002. Enzymes Activities and Microbiological and Biochemical Processes in Soil. In : Burns RP, Dick R G. (Eds.). *Enzymes in the Environment: Activity, Ecology, and Applications*. Marcel Dekker Inc. New York. Hlm. 9.
- Nathania DS, Bratadiredja MA. 2018. Review : Isolasi Uji Stabilitas Enzim Bromlein dari Nanas (*Ananas comosus* L.). *Farmaka* 16: 375.
- Nokhodchi A. 2005. An Overview of the Effect of Moisture on Compaction and Compression. *Pharmaceutical Technology* 29 (1): 46–66.
- Pavan R, Sapna J, Shraddha, Ajay K. 2012. Properties and Therapeutic Application of Bromelain: A Review. *Biotechnology Research International*: 1–6.
- Phadungath C. 2005. Casein Micelle Structure: A Concise Review. *Journal of Science and Technology* 27: 201–12.
- Poedjiadi A, Supriyanti T. 2007. *Dasar-Dasar Biokimia*. Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta. Hlm. 98.
- Rachmawati H. 2014. Granulasi Bromelin dengan Variasi Pengisi Laktosa, Avicel PH 101, Manitol dan Pengikat PVP Menggunakan Granulasi Basah. *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka. Jakarta. Hlm. 29
- Rajak P, Nath LK, and Bhuyan B. 2014. Application of Assam Bora Rice Starch as a Binder in Formulation of Paracetamol Tablets. *International Journal*

of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 6 (5): 118–20.

- Riansyah A, Supriadi A, Nopianti R. 2013. Pengaruh Perbedaan Suhu dan Waktu Pengeringan terhadap Karakteristik Ikan Asin Sepat Siam (*Trichogaster pectoralis*) dengan Menggunakan Oven. *Fishtech* 2 (1): 53–54.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th Edition. Pharmaceutical Press. London. Hlm. 129, 581, 582, 663, 728.
- Sebayang F. 2006. Pengujian Stabilitas Enzim Bromelin yang Diisolasi dari Bonggol Nanas serta Imobilisasi Menggunakan Kappa Karagenan. *Jurnal Sains Kimia* 10 (1): 20–26.
- 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 (*Rattus norvegicus*) Inflammatory Bowel Disease (IBD) Akibat Paparan Indometasin. *Veterinaria Medika* 5 (3): 187–94.
- Siregar CJP. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet*. EGC. Jakarta. Hlm. 1,16,17, 102, 103, 144-164.
- Sugiyono. 1996. Ilmu Bahan Pangan. Institut Keguruan dan Ilmu Pendidikan. Yogyakarta
- Susanti R, Febriana F. 2017. *Teknologi Enzim*. Penerbit Andi Offset. Yogyakarta. Hlm. 122,124.
- Susilowati D, Christanto YA. 2010. Uji Mutu Fisik Tablet Ekstrak Daun Jambu Monyet (*Anacardium occidentale L.*) dengan Bahan Pengikat PVP (*Polivinilpirolidon*) Secara Granulasi Basah. *Jurnal Farmasi Indonesia* 7 (2): 62–66.
- Voigt R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi 5. Terjemahan: Soewandhi SN. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta. Hlm. 166, 173, 174, 221.