Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi, Vol. 12, No. 1, 2007, halaman 25-31
Akreditasi DIKTI Depdiknas RI No. 49/DIKTI/Kep/2003

ISSN : 1410 – 0177

Formulasi Sediaan Antiseptik Mulut dari Katekin Gambir

Henny Lucida, Amri Bakhtiar dan Wina Astari Putri
Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Andalas Padang

Diterima tanggal : 10 Februari 2007 disetujui : 05 Maret 2007

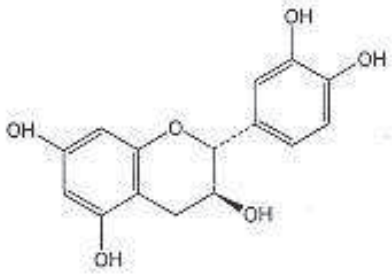
Abstract

Gambir has been found to be effective against Staphylococcus mutans which associated with the prevention of plaque formation (Kozai, 1995). This paper reports formulation of catechin, a major component of gambir, as antiseptic gargled solution. Due to catechin's poor solubility and stability, two dry dosage forms were made: effervescent granules (F1) and instant powder with separated solvent (F2). Evaluation of dosage forms showed that both dried formulas showed good powder properties. However, catechin in F1 turned brown in color which was associated with oxidation during granulation. There was a decrease in catechin concentration of F1 from (95.82 ± 0.01 %) to (90.76 ± 0.90 %) after 6 weeks of storage at room temperature. Reconstitution of F2 gave a golden yellow solution, the cathecin content decreased from (97.30 ± 0.40 %) to (93.84 ± 1.14 %) under similar conditions.

Key words : Catechin, Gambir, Mouth antiseptic

Pendahuluan

Gambir adalah ekstrak kering dari ranting dan daun tanaman *Uncaria gambir* (Hunter) Roxb yang merupakan komoditas utama provinsi Sumatera Barat; provinsi ini memasok 80% dari total gambir yang dihasilkan Indonesia. Gambir telah sejak lama digunakan sebagai pelengkap sirih yang dikunyah dan dipercaya dapat menguatkan gigi. Ekstrak gambir mengandung katekin sebagai komponen utama (Gambar 1), suatu senyawa polifenol, yang berpotensi sebagai antioksidan dan antibakteri (Miller, 1996; Arakawa et al, 2004; Velury, 2004). Kozai et al (1995) melaporkan bahwa ekstrak gambir mempunyai daya hambat terhadap bakteri *Streptococcus mutans* yang menyebabkan terjadinya plak gigi. Terjadinya plak gigi dapat menyebabkan karies pada gigi dan berlanjut dengan gingivitis. Masalah ini banyak terjadi pada masyarakat, yang selain merusak gigi juga menyebabkan bau mulut.



Gambar 1. Struktur kimia katekin

Katekin bersifat asam lemah (pKa1 = 7,72 dan pKa2 = 10.22) (Lucida, 2006), sukar larut dalam air dan sangat tidak stabil diudara terbuka. Bersifat mudah teroksidasi pada pH mendekati netral (pH 6,9) dan lebih stabil pada pH lebih rendah (2,8 dan 4,9). Katekin juga mudah terurai oleh cahaya dengan laju reaksi lebih besar pada pH rendah (3,45) dibandingkan pH 4,9 (Lucida, 2006). Sifat fisikokimianya menjadi tantangan tersendiri dalam formulasi katekin menjadi sediaan obat. Tulisan ini melaporkan pemanfaatan katekin untuk mencegah terbentuknya plak gigi dengan cara pemberian obat kumur yang bisa diminum untuk memperoleh aktivitas antioksidan katekin. Katekin dibuat dalam bentuk serbuk instan dengan dua variasi yaitu sediaan serbuk effervescent dan serbuk instan dengan pelarut terpisah yang direkonstitusi segera sebelum digunakan; serangkaian prosedur evaluasi terhadap sediaan dilakukan untuk memilih sediaan mana yang lebih baik.

Metodologi

Alat dan Bahan

Timbangan analitik, piknometer, spektrofotometer UV-Vis Shidmadzu 1601, pH meter, visikometer Hoepler, desikator, mikroskop yang dilengkapi mikrometer serta alat gelas standar lainnya.

Katekin sampel (Laboratorium Kimia Bahan Alam Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Andalas Padang), katekin standar (PT.Nusantara Beta Farma), $NaHCO_3$, asam sitrat, mannitol, Na Benzoat, aquades, mentol, polivinil pirolidon (PVP), tween 80, isopropil alkohol, Na_2HPO_4 dan NaH_2PO_4.

Pemeriksaan Katekin.

Pemeriksaan kadar katekin (% b/b)

Pemeriksaan kadar bertujuan untuk menentukan kemurnian katekin yang dipakai dibandingkan terhadap katekin standar, dilakukan secara spektrofotometri UV Visibel.

Katekin standar ditimbang seksama 50 mg dan dilarutkan dalam etil asetat hingga 50 ml (konsentrasi 1 mg/ml). Dari larutan induk diencerkan hingga menjadi 0,04 mg/ml. Diukur panjang gelombang maksimumnya dengan menggunakan spektofotometer UV.

Dari larutan induk diatas dibuat larutan katekin standar dengan berbagai konsentrasi dalam etil asetat: 0,02 mg/ml, 0,03 mg/ml, 0,04 mg/ml, 0,05 mg/ml, 0,06 mg/ml, kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum dan dibuat kurva kalibrasi serta hitung persamaan regresi.

Penetapan kadar katekin sampel: ditimbang 50 mg katekin dan dilarutkan dalam etil asetat hingga 50 ml kemudian dibuat larutan katekin menggunakan etil asetat dengan berbagai konsentrasi, yaitu 0,02 mg/ml, 0,03 mg/ml, 0,04 mg/ml, 0,05 mg/ml, 0,06 mg/ml. Kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang maksimum. Kadar katekin dalam larutan dihitung dengan menggunakan kurva kalibrasi.

Susut pengeringan (BPOM, 2000)

Ditimbang 1 gram cuplikan katekin, kemudian ditempatkan dalam krus porselen yang diketahui beratnya dan dipanaskan dalam oven listrik pada suhu 105 °C selama 5 jam. Kemudian didinginkan dalam desikator hingga mencapai suhu kamar dan timbang. Panaskan lagi selama 30 menit dan dinginkan dalam desikator. Pemanasan selama 30 menit , pendinginan dan penimbangan dilakukan beberapa kali sampai pengurangan berat antara dua penimbangan berturut-turut lebih kecil dari 0,001 g. Dihitung kadar airnya dari pengurangan yang didapat.

Penentuan Kadar Abu (% b/b) (BPOM, 2000)

Ditimbang 1 gram katekin dan dimasukkan ke dalam krus porselen. Katekin dipijar dengan pembakar bunsen selama kira-kira 1 jam dan disempurnakan pemijarannya dengan menempatkan bahan dalam tanur suhu tinggi pada 900° ± 20° C sampai diperoleh abu berwarna abu-abu. Dinginkan dalam desikator ditimbang serta dicatat pengurangan beratnya. Dihitung kadar abu dari pengurangan berat yang didapat.

Pemeriksaan Kemurnian Bahan Tambahan

Bahan tambahan seperti NaHCO3, Asam Sitrat, mannitol, Na Benzoat, Mentol, Isopropil Alkohol, dan Tween 80, diperiksa kemurniannya menurut Farmakope Indonesia edisi IV (Depkes RI 1995) PVP diperiksa menurut Farmakope Indonesia Edisi III (Depkes RI, 1979).

Pemeriksaan kelarutan katekin dalam air dan dalam 0,5 % Tween 80

Penentuan absorban larutan jenuh katekin dalam pelarut air pada suhu 40° C dan dalam larutan 0,5 % Tween 80 dilakukan dengan cara: sejumlah katekin dilarutkan dalam masing-masing pelarut hingga jenuh. Larutan jenuh diaduk dengan magnetik stirer selama 30 menit, kemudian disaring. Filtrat yang didapat kemudian diukur absorbansnya dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Kadar katekin dalam larutan dihitung sebagai konfirmasi penentuan jumlah pelarut yang diperlukan untuk rekonstitusi katekin di dalam masing-masing sediaan.

Pembuatan serbuk instan dari katekin gambir.

Tabel I. Formula sediaan serbuk instant katekin gambir

Formula 1		Formula 2	
Untuk 1 sachet serbuk instan katekin netto 3 g mengandung :		Bagian serbuk (Netto 1,5 g) mengandung :	
Katekin	0,5 g	Katekin	0,5 g
NaHCO3	0,5 g	Mannitol	1 g
Asam Sitrat	0,18 g		
Asam tartrat	0,25 g	Bagian Pelarut mengandung :	
Na Benzoat	0,03 g	Larutan Tween 80	0,5 %
Mannitol	1,48 g	Na Benzoat	0,1 %
PVP	0,06 g	Asam sitrat	0,5 g
Isopropil alkohol qs		Mentol	0,05 %
		Aqua	ad 200 ml

Cara membuat Formula 1 :

Komponen asam dan basa dikeringkan secara terpisah pada suhu 34-40 °C selama 24 jam. Selanjutnya pembuatan sediaan dilakukan di dalam ruangan dengan kelembaban udara rendah. Kedalam komponen basa ditambahkan natrium benzoat dan sebagian PVP, lalu ditetesi dengan isopropil alkohol sampai diperoleh massa yang dapat dikepal. Massa ini kemudian digranulasi dengan ayakan mesh 40 dan dikeringkan. Granul kering kemudian dilewatkan di ayakan mesh 60. Secara terpisah, komponen asam dicampur dengan mannitol dan sebagian PVP. Kemudian di granulasi seperti komponen basa. Komponen basa lalu dicampur dengan komponen asam, dihomogenkan dan ditambahkan serbuk katekin, Campuran ini dihomogenkan kemudian disimpan di dalam wadah bersih, kering, dan terlindung dari cahaya. Bila perlu disimpan dalam desikator.

Cara membuat Formula 2 :

Untuk bagian serbuk, katekin dan mannitol digerus di dalam lumpang hingga homogen kemudian disimpan di dalam wadah bersih, kering dan terlindung dari cahaya. Bila perlu disimpan dalam desikator.

Untuk bagian pelarut, tween 80 dilarutkan dengan sejumlah air, kemudian ke dalamnya ditambahkan larutan asam sitrat dan natrium benzoat dalam air kemudian diaduk hingga homogen, terakhir dimasukkan mentol.

Evaluasi serbuk instan katekin (Parikh, 1997)

Evaluasi serbuk yang dilakukan meliputi : pemerian, pemeriksaan bentuk partikel, pemeriksaan distribusi ukuran partikel dengan metoda mikroskop yang dilengkapi mikrometer, pemeriksaan bobot jenis (BJ) benar (*true density*), BJ nyata (*apparent density*) dan BJ mampat (*tap density*), porositas, volume tuang dan bobot tuang, faktor Housner, uji adsorbsi isoterm serbuk, dan uji waktu rekonstitusi

Evaluasi serbuk instan katekin yang telah dilarutkan meliputi: pemerian, kejernihan, penentuan bobot jenis, penetapan pH, penentuan visikositas dengan viskometer Hoepler

Penentuan perolehan kembali katekin pada serbuk instan yang telah disimpan selama 6 minggu

Ditimbang sejumlah serbuk yang setara dengan 50 mg katekin dilarutkan dalam etil asetat hingga 50 ml kemudian dibuat pengenceran menggunakan etil asetat sehingga didapat konsentrasi setara dengan 0,02mg/ml, 0,03 mg/ml, 0,04 mg/ml, 0,05 mg/ml, 0,06 mg/ml. Kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang maksimum. Kadar katekin dihitung dengan menggunakan persamaan regresi.

Pembahasan

Pembuatan serbuk instan katekin sebagai obat kumur dengan konsentrasi 10 mg/ml didasarkan pada penelitian katekin sebagai antimikroba yang dapat menghambat sintesis ISG (Insoluble glucan) oleh Gtase (Glucosyl transferase) sampai 48,9 % pada konsentrasi 10 mg/ml, dan sampai dengan 32,2 % pada konsentrasi 1,25 mg/ml, sehingga dapat mengurangi pembentukan plak gigi (Kozai, 1995).

Hasil pemeriksaan bahan baku katekin (Tabel II), menunjukkan bahwa sampel katekin yang digunakan telah memenuhi persyaratan (The Merck Index, 1983) dan Standar Nasional Indonesia 01-3391-1994 (Anonim, 2000). Terdapat perbedaan pada jarak lebur katekin sampel (170–172°C) dengan persyaratan pada literatur (175-177°C) (WHO,1998) yang diduga disebabkan cara pemurnian katekin yang berbeda. Namun penetapan kadar katekin sampel menunjukkan hasil 97,69 % ± 1,041 (Tabel III). Pemeriksaan bahan tambahan telah memenuhi persyaratan sebagaimana di dalam literatur (Wade, 1994).

Formula 1 (F1) dibuat dalam bentuk serbuk effervescent yang dapat melepaskan gas CO_2 di dalam air. Terbentuknya gas diharapkan mampu membantu lepasnya dan larutnya katekin di dalam air. Sebagai pemanis untuk kedua formula ini dipilih mannitol, karena mannitol adalah gula yang tidak mudah difermentasi oleh mikroorganisme dan dapat memberikan efek mencegah plak gigi sehingga mannitol bersifat nonkariogenik (Gaffar, 2000). Formula 2 (F2) dibuat dalam bentuk serbuk dengan pelarut dalam kemasan terpisah. Dalam pelarut F2 digunakan Tween 80 sebagai surfaktan nonnionik yang dapat meningkatkan kelarutan katekin dalam air dengan membentuk misel.

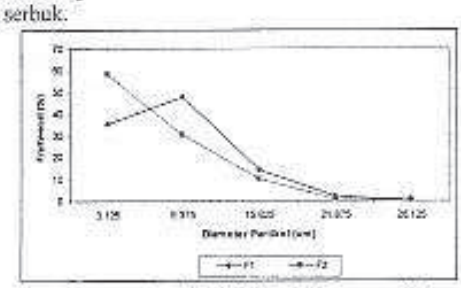
Sebelum sediaan dibuat, dilakukan pemeriksaan kelarutan katekin dalam air hangat 40° C dan dalam Tween 80 0,5% Dari hasil perhitungan didapatkan kelarutan katekin dalam air hangat 40° C sebesar 1 : 4,5 dan dalam 0,5% Tween 80 sebesar 1 : 5,9. Hal ini menunjukkan bahwa katekin mudah larut dalam air hangat dan mudah larut dalam larutan 0,5% Tween 80 sehingga katekin akan terlarut sempurna bila direkonstitusi dengan sejumlah 200 ml pelarut sebelum digunakan.

Dari pemeriksaan pemerian serbuk instan didapatkan bahwa warna F1 coklat dan F2 kuning (Gambar 4). Bau keduanya khas, rasa F1 kelat asam dan rasa F2 agak pahit-manis. Perbedaan warna

antara kedua formula dapat disebabkan proses formulasi yang berbeda dan berpengaruh terhadap kestabilan katekin (Zhu, 2002). Warna F1 coklat diduga disebabkan oleh terurainya (teroksidasi) katekin selama proses granulasi. Terjadinya penguraian juga bisa disebabkan karena adanya bahan-bahan yang bersifat higroskopis seperti PVP. Penguraian yang terjadi juga ditandai dengan berkurangnya kadar katekin segera setelah pembuatan serbuk (95,82 ± 0,01%) (Tabel V).

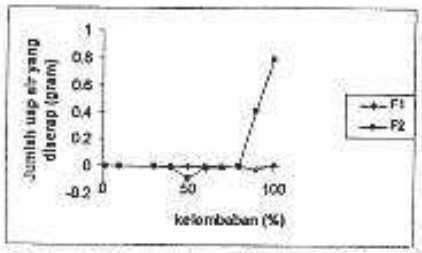
Dari hasil evaluasi serbuk instan terlihat bahwa serbuk instan F1 dan F2 mempunyai sifat alir yang baik (Tabel IV). Sifat alir granul atau serbuk ditentukan oleh kompresibilitas, faktor Housner, dan porositas, dimana ketiga faktor tersebut ditentukan oleh berat jenis (BJ) nyata, BJ benar, dan BJ mampat. Faktor Housner diperoleh 1,1697 untuk F1 dan 0,1725 untuk F2. Faktor Housner yang mempunyai nilai kecil dari 1,25 akan mempunyai aliran granul yang baik (Parikh, 1997). Nilai porositas yang baik berkisar 26 – 48 %, sementara itu nilai porositas F1 = 62,538 % dan F2 = 57,721 %. Hal ini menunjukkan volume ruang antar partikel yang cukup besar. Adanya pori akan mempengaruhi proses fisika dan kimia, misalnya kecepatan aliran, pengukuran kelembaban, dan lain-lain (Parikh, 1997). Semakin besar volume pori maka akan memperlambat kecepatan aliran serbuk dan dapat memberikan peluang untuk meningkatkan kelembaban sediaan. Besarnya nilai porositas juga mungkin disebabkan karena bentuk partikel serbuk yang tidak sferis, sehingga memperbesar pori antar partikel. Namun secara umum dapat disimpulkan bahwa granul F1 dan F2 mempunyai sifat alir yang baik.

Hasil pemeriksaan distribusi ukuran partikel dengan metode analisa penghitungan tidak langsung (Gambar 2) menunjukkan bahwa distribusi ukuran partikel F1 dan F2 berbeda. Pada F1 ukuran partikel yang paling banyak berkisar 6,25 – 12,5 µm dan pada F2 0 – 6,25 µm. Keduanya termasuk kategori serbuk halus(Moechtar, 1990). Distribusi ukuran partikel menunjukkan bahwa distribusi ukuran granul lebih baik daripada ukuran partikel serbuk.



Gambar 2. Grafik distribusi ukuran partikel

Sementara itu hasil evaluasi adsorbsi isoterm (Gambar 3) memperlihatkan kurva tipe III, hal ini menunjukkan terjadinya adsorbsi polimolekul dengan segera sebelum lapisan pertama menyerap sempurna, dan diikuti penyerapan lapisan berikutnya. Nilai negatif yang diperoleh terjadi karena kelembaban sediaan lebih tinggi dari pada kelembaban lingkungan, hal ini disebabkan oleh sediaan tidak benar-benar kering ketika dilakukan evaluasi adsorbsi isoterm, sehingga lembab dilepaskan dari serbuk ke lingkungan.



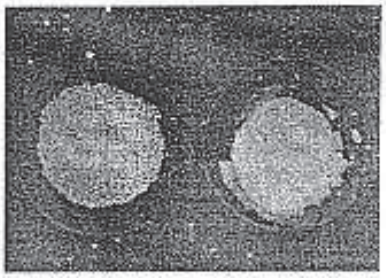
Gambar 3. Kurva adsorpsi isoterm F1 dan F2

Hasil evaluasi serbuk instan katekin yang telah dilarutkan (Tabel V) menunjukkan pemerian warna F1 coklat kemerahan, sedangkan warna F2 kuning emas (Gambar 5). Keduanya memberikan rasa asam, tapi F2 terasa lebih segar karena didalamnya terdapat menthol. Pada pemeriksaan kejernihan keduanya terlihat jernih, walaupun warna F1 terlihat lebih pekat daripada F2. Nilai pH kedua sediaan asam, dimana pH F1 adalah 5,9 dan pH F2 adalah 4,5. Nilai pH sediaan untuk mulut umumnya antara 4,5 hingga sekitar 9 atau 10 dan lebih baik sekitar 6,5 hingga 7,5 atau 8; sedangkan pH dari saliva bervariasi dimana pH normal antara 5,6 dan 7,6 dengan pH rata-rata 6,75. Bila dikaitkan dengan pH stabilitas katekin, katekin dalam sediaan F2 lebih stabil karena pada pH 4,5 katekin lebih stabil terhadap reaksi oksidasi dibandingkan pH lebih tinggi (5,9 pada F1) (Lucida, 2006).

Perolehan kembali katekin dalam serbuk instan setelah disimpan selama 6 minggu dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri UV- Visible Shimadzu yang telah divalidasi. Dari kurva kalibrasi didapatkan persamaan regresi y = 0,01678 + 12,966 x dengan nilai koefisien regresi 0,9999. Hasil evaluasi menunjukkan penurunan kadar katekin setelah penyimpanan. Kadar katekin dalam F1 turun dari (95,82 % ± 0,01) menjadi (90,76 % ± 0,90) setelah penyimpanan selama 6 minggu pada suhu kamar. Sedangkan pada F2, kadar katekin menurun dari (97,30 % ± 0,40) menjadi (93,84 % ± 1,14). Terjadi penurunan kadar katekin sebesar 5,06 % pada F1 dan 3,46 % pada F2 setelah disimpan

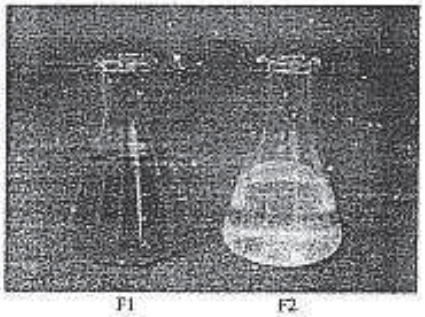
selama 6 minggu di dalam wadah tertutup rapat pada suhu kamar.

Berdasarkan hasil evaluasi sediaan dapat disimpulkan bahwa sifat fisika sediaan F1 dan F2 memenuhi persyaratan partikel yang baik, kecuali pada distribusi ukuran partikel. Distribusi ukuran partikel F1 lebih baik dari pada F2, kedua sediaan menunjukkan hasil yang hampir sama, namun F1 lebih mudah larut dibanding F2 namun dari segi penampilan, rasa, dan sifat kimia sediaan, F2 lebih baik dari F1. Hasil perolehan kembali katekin dalam sediaan juga menunjukkan bahwa F2 lebih baik. Hasil ini belum memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia terkait kadar zat aktif di dalam sediaan (100±5%), terutama setelah penyimpanan, namun hasil penelitian ini menunjukkan bahwa perlu teknik formulasi khusus untuk memperbaiki kestabilan katekin di dalam sediaan.



F1 F2

Gambar 4. Sediaan serbuk instan katekin (F1 = serbuk effervescent katekin; F2 = serbuk katekin + mannitol)



F1 F2

Gambar 5. Sediaan serbuk instan katekin yang telah dilarutkan (F1 = larutan effervescent katekin, F2 = katekin dalam larutan Tween 80 0,5%)

Tabel II. Hasil Pemeriksaan Katekin

No.	Pemeriksaan	Persyaratan (The Merck Index, 1983)	Pengamatan
1	Pemerian		
	- Bentuk	Serbuk	Serbuk
	- Warna	Kuning s/d Kecoklatan	Kuning kecoklatan
	- Bau	Khas	Khas
	- Rasa	Kelat	Kelat
2.	Kelarutan		
	Dalam air	Sukar larut	Agak sukar larut(1 : 92)
	Dalam air hangat (40oC)	-	Mudah larut (1 : 4,5)
	Dalam larutan 0,5% Tween 80	-	Mudah larut (1 : 5,9)
3	Dalam etanol	Mudah larut	Mudah larut (1: 1,8)
4	Dalam etil asetat	Mudah larut	Mudah larut (1: 4,2)
5	Spektrum UV	279 nm	280 nm
6	Jarak Lebur	175 - 177° C	170 - 172° C
	Susut Pengeringan (% b/b)	Maks 16	16
	Kadar Abu (% b/b)	Maks 5	0.1

Tabel III. Hasil Penetapan Kadar Katekin Sampel

No	Konsentrasi (mg/ml)	Kadar Katekin (%)
1.	0,02	97,95
2.	0,03	97,36
3.	0,04	97,81
4.	0,05	99,12
5.	0,06	96,24
	Rata-rata	97,69 ± 1,04

Tabel IV. Hasil evaluasi Serbuk Instan Katekin

No	Evaluasi	F1	F2
1	Pemerian		
	Bentuk	granul	Serbuk halus
	Warna	Coklat	Kuning kecoklatan
	Bau	Khas	Khas
	Rasa	Kelat-asam	Agak pahit-manis
2	BJ Benar	1,3314 g/ml	1,2233 g/ml
3	BJ Mampat	0,4988 g/ml	0,5172 g/ml
4	Porositas	62,538 %	57,721 %
5	Bobot Tuang/Volume Tuang	0,4264 g/ml	0,4411 g/ml
6	Uji Waktu Rekonstitusi	± 25 detik	± 18 detik
8	Faktor Housner	1,1697	1,1725
9	Kadar katekin setelah dibuat serbuk	95,82 % ± 0,01	97,30, % ± 0,40

Tabel V. Hasil Evaluasi Serbuk Instan Katekin yang Telah Dilarutkan

No	Evaluasi	F1	F2
1	Pemerian		
	Bentuk	Cairan	Cairan
	Warna	Coklat kemerahan	Kuning emas
	Bau	Khas	Menthol
	Rasa	Asam	Asam
2	Kejernihan	Cukup jernih	Jernih
3	Berat Jenis	1,021 g/ml	1,034 g/ml
4	pH	5,9	4,5
5	Visikositas	1,842 cps	1,918 cps

Tabel VI. Hasil Perolehan Kembali Katekin dalam sediaan Serbuk Instan F1 dan F2 setelah Disimpan Selama 6 Minggu pada suhu kamar

No	Konsentrasi (mg/ml)	Absorban (A) F1	Kadar katekin dalam F1(%)	Absorban (A) F2	Kadar katekin dalam F2(%)
1.	0,02	0,247	90,28	0,257	93,93
2.	0,03	0,374	91,26	0,384	93,37
3.	0,04	0,480	89,76	0,509	95,19
4.	0,05	0,612	92,05	0,613	92,2
5.	0,06	0,718	90,45	0,754	94,49
		Rata-rata kadar = 90,76 ± 0,90		Rata-rata kadar = 93,84 ± 1,14	

Daftar pustaka

Arakawa, H., M. Masako, S. Robuyusi and Miyazaki, Role of Hydrogen Peroxide in Bactericidal Action of Catechin, Biological & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 27, No. 3227, 2004, 227-288

Departemen Kesehatan RI, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Departemen Kesehatan, Jakarta, 2000

Departemen Kesehatan Republik Indonesia, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Jakarta, 1979.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Jakarta, 1995.

Gaffar, et al. : Process for Inhibiting S. Mutans and Caries", *United States Patent 6.136298*, Oktober, 24, 2000.

Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, edited by Parikh, Dillip, M. Marcel Dekker, Inc, 1997

Kozai, K., M.Soto, N. Yamaguchi, N. Nagasaka and S. Pradopo, "Potential of Gambir as an Inhibitor of Dental Plaque Formation", *Dent. J.* vol.28. No. 3, 1995, 95-96

Lucida, H, Determination of the ionization constants and the stability of catechin from gambir (*Uncaria gambir (Hunter)* Roxb), ASOPMS 12 International Conference, Padang, November 2006.

Miller, A. L., "Antioxidant Flavonoid : Structure, Function, and Clinical Usage", *Alt Med. Rev*, 1 (2), 1996,103-111

Moechtar A, *Farmasi Fisika Bagian Struktur Atom, Struktur Zat Padat, dan Mikromeritik*, Universitas Gadjah Mada Press, Yogyakarta, 1990

Quality Control of Methods for Medicinal Plants Materials, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1998

Anonim Standar Nasional Indonesia Gambir. SNI 01-3391-2000, Badan Standarisasi nasional, Padang, 2000.

The Merck Index : *An Encyclopedia of Chemical and Drugs, 10th ed.*, Merck & Co Inc, Pathway W.J.USA, 1983

Velury,R., Weir, T.L, Bais,H.P., Stermitz,F.R., and Vivanco,J.M.,"*Phytotoxic and Antimicrobial Activities of Catechin Derivative*", *J.Agric.Food. Chem*, 52, (5)2004, 1077-1082

Wade, A. and P.J. Walter, *Handbook of Excipients*, 2nd Ed., The Pharmaceutical, London, 1994.

Zhu, Q. Y., R. R. Holt, S. A. Lazarus, J. L. Ensuna, J. F. Hammerstone, H. H. Schmitz, and C. L. Keen, " Stability of The Flavan-3-ols Epicatechin and Catechin and Related Dimeric Procyanidins Derived From Cocoa", *J.Agric.Food. Chem* , 51, 2002, 1700-1705.