

**OPTIMASI FORMULA SEDIAAN INTRANASAL
MIKROPARTIKEL EKSTRAK AIR GAMBIR DENGAN
VARIASI KONSENTRASI KITOSAN, *CROSSLINKER*, DAN
KECEPATAN PENGADUKAN MENGGUNAKAN DESAIN
BOX-BEHNKEN**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm.) di bidang studi Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh :

NOVILIA MEGI ANNISA

08061281419045

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2018

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : OPTIMASI FORMULA SEDIAAN INTRANASAL MIKROPARTIKEL EKSTRAK AIR GAMBIR DENGAN VARIASI KONSENTRASI KITOSAN, *CROSSLINKER*, DAN KECEPATAN PENGADUKAN MENGGUNAKAN DESAIN BOX-BEHNKEN

Nama Mahasiswa : NOVILIA MEGI ANNISA

NIM : 08061281419045

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 29 November 2017 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 8 Desember 2017

Pembimbing :

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.

NIP. 197103101998021002

2. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Apt.

NIP. 198803252015042002

Pembahas:

1. Fitrya, M.Si., Apt.

NIP. 197212101999032001

2. Annisa Amriani S., M.Farm., Apt.

NIPUS. 198412292014082201

3. Yosua Maranatha Sihotang, M.Si., Apt.

NIPUS. 199009152016011201

()
()
()
()
()

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

()
Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : OPTIMASI FORMULA SEDIAAN INTRANASAL
MIKROPARTIKEL EKSTRAK AIR GAMBIR
DENGAN VARIASI KONSENTRASI KITOSAN,
CROSSLINKER, DAN KECEPATAN
PENGADUKAN MENGGUNAKAN DESAIN BOX-
BEHNKEN

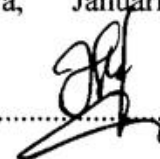
Nama Mahasiswa : NOVILIA MEGI ANNISA
NIM : 08061281419045
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 5 Januari 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, Januari 2018

Ketua :

1. Herlina, M.Kes., Apt.
NIP. 197107031998022001


()

Anggota :

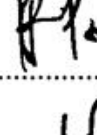
1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

()

2. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Apt.
NIP. 198803252015042002

()

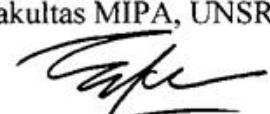
3. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.
NIPUS. 198711272013012201

()

4. Indah Solihah, M.Sc., Apt.
NIPUS. 198803082014082201

()

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

()
Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Novilia Megi Annisa
NIM : 08061281419045
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan syarat untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, Januari 2018
Penulis,



Novilia Megi Annisa
NIM. 08061281419045

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Novilia Megi Annisa
NIM : 08061281419045
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Optimasi Formula Sediaan Intranasal Mikropartikel Ekstrak Air Gambir dengan Variasi Konsentrasi Kitosan, *Crosslinker*, dan Kecepatan Pengadukan Menggunakan Desain Box- Behnken” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, Januari 2018
Penulis,

Novilia Megi Annisa
NIM. 08061281419045

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

Skripsi ini saya persembahkan kepada ibu, ayah, adik, keluarga besar, sahabat, teman-teman, dan almamater besar Universitas Sriwijaya.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

“Dan bahwa manusia hanya memperoleh apa yang telah diusahakannya, dan sesungguhnya usahanya itu kelak akan diperlihatkan (kepadanya), kemudian akan diberi balasan kepadanya dengan balasan yang paling sempurna”

(Q.S An-Najm: 39-41)

“Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman diantaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat”

(Q.S Al-Mujaadilah: 11)

*I find that the harder I work, the more luck I seem to have
(Thomas Jefferson)*

*The only place where success comes before work is in the dictionary
(Vidal Sassoon)*

넌 잘하고 있어 헛갈릴 때면, 여태 그랬던 것처럼 그냥, 너답게 해
너는 너를 알아, 멈추지 마라 아직 할 일 많아, 뒷바라지하는
부모님의 사진봐, 넌 동생들의 거울이자, 가족들의 별, 네가 잠을
줄여야만, 그들이 편하게 숙면

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Allah SWT karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Formula Sediaan Intranasal Mikropartikel Ekstrak Air Gambir dengan Variasi Konsentrasi Kitosan, *Crosslinker*, dan Kecepatan Pengadukan Menggunakan Desain Box-Behnken”. Penulisan skripsi ini dibuat untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) di Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya. Skripsi ini diharapkan dapat bermanfaat bagi pembaca untuk mengetahui penggunaan polimer kitosan dan *crosslinker* STPP dan CaCl_2 dalam formulasi sediaan intranasal ekstrak air gambir dalam pengembangan sediaan intranasal.

Penelitian dan penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis sampaikan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu (Elvira) yang selalu menjadi motivator, menemani, mendukung, dan memberikan kasih sayang dalam seadaan apapun. Semoga Vivi selalu memberikan kebanggaan dan hal-hal yang baik untuk ibu. Ayah (Sudirman dan Yuneim Syukri) yang telah memberikan dukungan dan doa bagi kelancaran penyelesaian skripsi penulis. Semoga ibu dan ayah selalu diberikan kesehatan dan kebahagiaan oleh Allah SWT.
2. Adik penulis (Ryan) yang selalu menjadi penyemangat, semoga kedepannya kita akan sering dipertemukan, dan Aji yang telah memberikan dukungan kepada penulis.
3. Keluarga besar penulis (kakak, nenek, tante, dan om) selalu mendoakan, menyemangati, dan mendukung penulis untuk segera menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
4. Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ketua Jurusan Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasarana yang menunjang penulis selama perkuliahan.
5. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing I dan Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing II yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu dan bimbingan, serta doa

dan semangat dalam menyelesaikan skripsi dan perkuliahan. Terima kasih sudah mau sering direpotkan selama ini walaupun dalam waktu libur.

6. Dosen pembahas dan penguji sidang (Ibu Herlina, M.Kes., Apt., Ibu Fitriya, M.Si., Apt., Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt., Ibu Annisa Amriani S, M.Farm., Apt., Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt. dan Bapak Yosua Maranatha Sihotang, S.Farm., M.Si., Apt.) atas segala masukan, saran, dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi.
7. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu dan bimbingan yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
8. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Adi) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Isti, Kak Putri, Kak Fitri, dan Kak Erwin) Jurusan Farmasi atas segala bantuan dan dukungan, serta doa dan semangat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
9. Sahabat tersayang Destyra Ryzka, terima kasih atas doa, dukungan yang selalu diberikan, dan selalu menemani penulis mengerjakan revisi skripsi. Semoga persahabatan lama kita akan tetap terjalin kedepannya.
10. SMF *Squad* (Nanad, Tyara, Ien, Lita, Mbak Ani, dan teman-teman SMF lainnya) yang telah memberikan doa dan dukungan selama pengerjaan skripsi ini.
11. Tim Chito-Alz (Asfa, Lyncia, Diva), terima kasih atas kerja samanya selama ini. Semoga kita akan selalu berjalan di atas jalan berbunga dan semoga kesuksesan selalu berpihak pada kita.
12. Anggota PPT-ku (Asfa, Ayi, Eka, Tiara) yang sudah menyemangati, memberikan doa, dan membantu penulis selama ini. Ayo semangat menyusul *guys*. Anggota CPB (Cuma Prenjon Bro), dan anak-anak PP Palembang-Layo *Squad*, terima kasih atas doa dan dukungannya. Sukses selalu untuk kita semua.
13. Teman seperjuangan Penghuni Lab Tekfar dan sesama anak bimbingan Bu Najma (Fio, Memes, Warkop, Ika, Ipik, Evi, dan lainnya), yang telah menjadi teman berbagi keluh kesah selama penelitian dan saling menyemangati.

14. Kakak asuhku (Kak Eka O.) yang selalu menjadi panutan dan berbagi ilmu kepada adikmu ini, serta Kak Disa yang selalu memberikan *support* dan berbagi cerita. Terima kasih atas doa dan dukungan kalian. Kakak-kakak Gambir *Squad* (Kak Al, Kak Ekanov, Kak Mumun) yang telah memberikan bantuan, arahan, dan informasi dalam penyelesaian skripsi ini.
15. Teman-teman Farmasi 2014 yang selalu membantu dan telah memberikan dukungan yang besar kepada penulis. Kakak-kakak Farmasi 2012 dan 2013, serta adik-adik Farmasi 2015 dan 2016 yang telah memberikan doa dan bantuannya kepada penulis. Terima kasih yang sebesar-besarnya.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Inderalaya, Januari 2018
Penulis,

Novilia Megi Annisa
NIM. 08061281419045

**Formula Optimization Intranasal of Gambir Water Extract Micro Particle
with Variation of Chitosan Concentration, Crosslinker, and Stirring Speed
using Box-Behnken Design**

**Novilia Megi Annisa
08061281419045**

ABSTRACT

Gambir water extract contain high catechin as polyphenol compounds that can be used as antioxidants. This antioxidant activity can be used in counteracting free radicals that cause Alzheimer's disease. Alzheimer's treatment is still limited in terms of effectivity because the target treatment is the brain. The intranasal preparation of gambir water extract micro particle is formulated to improve the effectiveness of anti Alzheimer's activity of gambir water extract with variation of chitosan concetration, crosslinker, and stirring speed using Box-Behnken design in Design Expert[®] version 10. Effect of chitosan concentration, type and concentration crosslinker, and stirring speed were observed against organoleptic response, percent EE, pH, stability, redispersion, time and sedimentation volume. The responses of optimum formulas have organoleptic value 5 and 4, percent EE 95.4570% and 95.9966%, pH 5.64 and 4.72, stability 64.6254 ppm and 76.3505 ppm, sedimentation time 679 seconds, redispersion 1, and sedimentation volumes 4 and 5. The optimum formula yields a particle size of 4559.9 and 2144.6 nm with a PDI value of 0.513 and 0.591 and zeta potential +9.5 mV. FTIR analysis results do not show the interaction between the polymer matrix with the extract so there is no presence of a new functional group. The diffused percent of microparticles of gambir water extract were 74.9201 and 71.1910% larger than the usual gambir water extract of 51.8368%. Compartmental analysis shows the extract and optimum formula follow lag time compartment. Based on this results analysis, extract micro particles from water gambir escould be use in intranasal drug delivery.

Keyword(s): intranasal, Box-Behnken, gambir water extract, chitosan, Alzheimer

**Optimasi Formula Sediaan Intranasal Mikro Partikel Ekstrak Air Gambir
dengan Variasi Konsentrasi Kitosan, *Crosslinker*, dan Kecepatan
Pengadukan Menggunakan Desain Box-Behnken**

**Novilia Megi Annisa
08061281419045**

ABSTRAK

Ekstrak air gambir memiliki kandungan senyawa polifenol berupa katekin yang tinggi yang dapat digunakan sebagai antioksidan. Aktivitas antioksidan ini dapat digunakan dalam menangkal radikal bebas penyebab penyakit Alzheimer. Pengobatan Alzheimer masih terbatas dari segi efektivitasnya karena target pengobatannya adalah otak. Sediaan intranasal ekstrak air gambir diformulasikan untuk meningkatkan efektivitas anti Alzheimer ekstrak air gambir dalam bentuk mikro partikel dengan komponen penyusun kitosan, *crosslinker*, dan kecepatan pengadukan yang diatur menggunakan desain Box-Behnken program Design Expert[®] versi 10. Pengaruh konsentrasi kitosan, jenis dan konsentrasi *crosslinker* serta kecepatan pengadukan diamati terhadap respon organoleptis, persen EE, pH, kadar stabilitas, redispersi, waktu dan volume sedimentasi. Respon formula optimum yang dihasilkan yaitu organoleptis 5 dan 4, persen EE 95,4570% dan 95,9966%, pH 5,64 dan 4,72, kadar stabilitas 64,6254 ppm dan 76,3505 ppm, waktu sedimentasi 679 detik, redispersi 1, dan volume sedimentasi 4 dan 5. Formula optimum menghasilkan ukuran partikel 4559,9 dan 2144,6 nm dengan nilai PDI 0,513 dan 0,591 serta zeta potensial +9,5 mV. Hasil analisis FTIR menunjukkan tidak adanya interaksi antara matriks polimer dengan ekstrak sehingga menunjukkan tidak adanya gugus fungsi yang baru. Persen terdifusi mikro partikel ekstrak air gambir sebesar 74,9201 dan 71,1910% lebih besar dibandingkan ekstrak air gambir biasa yaitu 51,8368%. Analisis kompartemental formula optimum menunjukkan bahwa mikro partikel ekstrak air gambir mengikuti model kompartemen *lag time*. Semua hasil analisis ini menunjukkan bahwa mikro partikel ekstrak air gambir dapat digunakan dalam penghantaran obat secara intranasal.

Kata kunci: intranasal, Box-Behnken, ekstrak air gambir, kitosan, Alzheimer

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
<i>ABSTRACT</i>	ix
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Gambir.....	7
2.1.1 Kandungan Kimia Gambir	9
2.1.1.1 Katekin	10
2.1.2 Manfaat Farmakologis Gambir	12
2.2 Alzheimer	13
2.3 Teknologi Partikel	16
2.4 Bahan Pembuat Mikro Partikel	18
2.4.1 Kitosan	19
2.4.2 <i>Cross Linking Agent</i>	23
2.4.2.1 STPP (<i>Sodium Tripolyphosphate</i>)	24
2.4.2.2 Kalsium Klorida	26
2.4.3 Metode Pembuatan Partikel Kitosan	26
2.4.3.1 Gelasi Ionik (<i>Ionic Gelation</i>)	26
2.4.3.2 Sambung Silang Kovalen (<i>Covalent Cross- Linking</i>)	27
2.4.3.3 Metode Lain	27
2.5 Sediaan Intranasal	29
2.5.1 Anatomi Fisiologi Hidung	31
2.5.2 Mekanisme Penghantaran Obat Secara Intranasal	33
2.6 Desain Eksperimental	34
2.6.1 <i>Trial and Error</i>	34
2.6.2 <i>Response Surface Methodology</i>	34

	2.6.2.1 Box-Behnken	35
	2.6.2.2 <i>Central Composite Design</i>	36
2.7	Evaluasi Sediaan	37
	2.7.1 Organoleptis	38
	2.7.2 Persen Efisiensi Penjerapan	38
	2.7.3 Stabilitas	38
	2.7.4 pH Sediaan	39
	2.7.5 Waktu Sedimentasi dan Redispersi	40
2.8	Karakterisasi Mikro Partikel	40
	2.8.1 Ukuran Partikel	41
	2.8.2 Zeta Potensial	41
2.9	Karakterisasi Sediaan Intranasal	42
	2.9.1 <i>Pump Delivery</i>	42
	2.9.2 Keseragaman Bobot Semprot	42
	2.9.3 Pola dan Geometri Semprot	43
BAB III METODOLOGI PENELITIAN		44
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian	44
3.2	Alat dan Bahan	44
	3.2.1 Alat	44
	3.2.2 Bahan	44
3.3	Preparasi Ekstrak Air Gambir	45
3.4	Perhitungan Persen Rendemen	45
3.5	Karakterisasi Ekstrak Air Gambir	45
	3.5.1 Organoleptis	45
	3.5.2 Perhitungan Bobot Jenis	46
	3.5.3 Perhitungan Susut Pengeringan	46
	3.5.4 Perhitungan Kadar Air	46
	3.5.5 Penentuan Kadar Sari Larut Air	47
	3.5.6 Penentuan Kadar Sari Larut Etanol	47
	3.5.7 Kadar Abu Total	47
	3.5.8 Identifikasi Kandungan Katekin	48
3.6	Formulasi dan Optimisasi Mikro Partikel Ekstrak Gambir	48
	3.6.1 Optimisasi Formula Mikro Partikel Ekstrak Gambir	48
	3.6.2 Preparasi Larutan Stok	50
	3.6.2.1 Preparasi Larutan Stok Kitosan	50
	3.6.2.2 Preparasi Larutan Stok STPP	50
	3.6.2.3 Preparasi Larutan Stok Kalsium Klorida	50
	3.6.2.4 Preparasi Larutan Stok Ekstrak Gambir	51
	3.6.3 Pembuatan Sediaan	51
	3.6.3.1 Pembuatan Sediaan dengan <i>Crosslinker</i> STPP	51
	3.6.3.2 Pembuatan Sediaan dengan <i>Crosslinker</i> CaCl ₂	51
3.7	Penentuan Formula Optimum	52
	3.7.1 Organoleptis Sediaan	52
	3.7.2 Penentuan Persen Efisiensi Penjerapan	52
	3.7.2.1 Pembuatan Kurva Baku Ekstrak Gambir	52
	3.7.2.2 Pengukuran Persen Efisiensi Penjerapan	53
	3.7.3 Pengukuran pH Sediaan	53
	3.7.4 Analisis Stabilitas Termodinamika	53

3.7.5	Pengujian Waktu dan Volume Sedimentasi	54
3.7.6	Pengujian Redispersi	54
3.8	Karakterisasi dan Evaluasi Formula Optimum	54
3.8.1	Karakterisasi dan Evaluasi Mikro Partikel	54
3.8.1.1	Penentuan Ukuran Partikel, Zeta Potensial, dan <i>Polydispersity Index</i> (PDI)	54
3.8.1.2	Penentuan Morfologi Permukaan	55
3.8.1.3	Studi Interaksi Matriks Mikro Partikel-Ekstrak Gambir	55
3.8.2	Karakterisasi Sediaan Intranasal	55
2.8.2.1	<i>Pump Delivery</i>	55
2.8.2.2	Keseragaman Bobot Semprot	55
2.8.2.3	Pola dan Geometri Semprot	56
2.8.2.4	Viskositas	56
2.8.2.5	Identifikasi Kandungan Katekin Sediaan	57
3.8.3	Studi Pelepasan Mikro Partikel Ekstrak Gambir Secara <i>Ex Vivo</i>	57
3.8.3.1	Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6,4	57
3.8.3.2	Pembuatan Kurva Baku Ekstrak Gambir	57
3.8.3.3	Uji Pelepasan Obat Secara <i>Ex Vivo</i>	58
3.9	Analisis Data	59
3.9.1	Penafsiran Formula Optimum	59
3.9.2	Penafsiran Data Hasil Uji Persen Efisiensi Penjerapan	59
3.9.3	Penafsiran Data Hasil TEM dan PSA	59
3.9.4	Penafsiran Data Hasil Uji Pelepasan Obat Secara <i>Ex Vivo</i>	60
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	61
4.1	Preparasi Ekstrak Air Daun Gambir	61
4.2	Perhitungan Persen Rendemen	63
4.3	Karakterisasi Ekstrak Daun Gambir	63
4.3.1	Organoleptis	63
4.3.2	Perhitungan Bobot Jenis	64
4.3.3	Perhitungan Susut Pengeringan	64
4.3.4	Perhitungan Kadar Air	65
4.3.5	Penentuan Kadar Sari Larut Air dan Larut Etanol	66
4.3.6	Penentuan Kadar Abu Total	66
4.3.7	Identifikasi Kandungan Katekin	67
4.4	Analisis <i>Trial and Error</i> Tiga Belas Formula	68
4.5	Optimasi Formula Mikro Partikel Ekstrak Gambir	69
4.5.1	Preparasi Larutan Stok	71
4.5.1.1	Preparasi Larutan Stok Kitosan	71
4.5.1.2	Preparasi Larutan Stok STPP	71
4.5.1.3	Preparasi Larutan Stok Kalsium Klorida	72
4.5.1.4	Preparasi Larutan Stok Ekstrak Gambir	72
4.5.2	Pembuatan Sediaan Mikro Partikel Ekstrak Gambir	73
4.6	Penentuan Formula Optimum	77
4.6.1	Organoleptis Sediaan	77
4.6.2	Penentuan Persen Efisiensi Penjerapan	82
4.6.2.1	Pembuatan Kurva Baku Ekstrak	82

4.6.2.2	Pengukuran Persen Efisiensi Penjerapan	84
4.6.3	Pengukuran pH Sediaan	89
4.6.4	Analisis Stabilitas Termodinamika	92
4.6.5	Pengujian Waktu Sedimentasi	100
4.6.6	Pengujian Redispersi	102
4.6.7	Pengujian Volume Sedimentasi	103
4.7	Analisis Formula Optimum.....	106
4.8	Karakterisasi dan Evaluasi Formula Optimum	110
4.8.1	Analisis Delapan Respon Prediksi dengan Design Expert®	111
4.8.2	Analisis Korelasi	111
4.8.3	Karakterisasi dan Evaluasi Mikro Partikel	112
4.8.3.1	Penentuan Ukuran Partikel dan Indeks Polidispe- rsitas (PDI)	112
4.8.3.2	Penentuan Zeta Potensial	114
4.8.3.3	Studi Interaksi Matriks Mikro Partikel - Ekstrak Gambir	116
4.8.4	Karakterisasi Sediaan Intranasal	118
4.8.4.1	<i>Pump Delivery</i>	118
4.8.4.2	Keseragaman Bobot Semprot	121
4.8.4.3	Pola dan Geometri Semprot	122
4.8.4.4	Viskositas	123
4.8.4.5	Identifikasi Kandungan Katekin Sediaan	123
4.8.5	Studi Pelepasan Mikro Partikel Ekstrak Gambir secara <i>Ex</i> <i>Vivo</i>	123
4.9	Analisis Kompartemen Difusi	127
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	130
5.1	Kesimpulan	132
5.2	Saran	133
	DAFTAR PUSTAKA	134
	LAMPIRAN	152
	DAFTAR RIWAYAT HIDUP	199

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Metode pembuatan mikro partikel	28
Tabel 2. Faktor dan level dalam formulasi mikro partikel ekstrak gambir- kitosan	49
Tabel 3. Formula mikro partikel ekstrak gambir-kitosan menggunakan desain Box-Behnken	49
Tabel 4. Target optimal respon	59
Tabel 5. Hasil uji <i>trial and error</i>	68
Tabel 6. Hasil pengamatan organoleptis sediaan Box-Behnken	78
Tabel 7. Hasil uji ANOVA organoleptis hari pertama	79
Tabel 8. Hasil uji ANOVA organoleptis hari ke-45	81
Tabel 9. Hasil pengamatan persen EE sediaan Box-Behnken	84
Tabel 10. Hasil uji ANOVA persen EE	86
Tabel 11. Hasil pengujian pH sediaan Box-Behnken	89
Tabel 12. Hasil uji ANOVA pH	90
Tabel 13. Hasil pengujian kadar setelah uji stabilitas sediaan Box-Behnken ...	93
Tabel 14. Hasil uji ANOVA kadar setelah uji stabilitas	94
Tabel 15. Hasil pengujian waktu sedimentasi sediaan Box-Behnken	97
Tabel 16. Hasil uji ANOVA waktu sedimentasi	98
Tabel 17. Hasil pengujian kemampuan redispersi sediaan Box-Behnken	100
Tabel 18. Hasil uji ANOVA redispersi	102
Tabel 19. Hasil pengujian volume sedimentasi sediaan Box-Behnken	104
Tabel 20. Hasil uji ANOVA volume sedimentasi	105
Tabel 21. Formula optimum	109
Tabel 22. Hasil pengujian delapan respon formula optimum	111
Tabel 23. Hasil analisis korelasi respon formula optimum	112
Tabel 24. Hasil uji ukuran partikel dan indeks polidispersitas	114
Tabel 25. Interpretasi spektra IR ekstrak air gambir, mikro partikel STPP dan CaCl ₂ dengan ekstrak dan tanpa ekstrak (blanko)	118
Tabel 26. Hasil uji <i>pump delivery</i> formula optimum STPP	119
Tabel 27. Hasil uji <i>pump delivery</i> formula optimum CaCl ₂	120
Tabel 28. Hasil uji keseragaman bobot semprot formula optimum STPP	121
Tabel 29. Hasil uji keseragaman bobot semprot formula optimum CaCl ₂	122
Tabel 30. Hasil uji pola penyemprotan formula optimum	123
Tabel 31. Hasil uji viskositas formula optimum	124
Tabel 32. Hasil uji difusi ekstrak dan sediaan	127

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman gambir varietas cubadak	8
Gambar 2. Ekstrak padat gambir hasil pengolahan tradisional	9
Gambar 3. Struktur katekin	11
Gambar 4. Skema sintesis asetilkolin.....	14
Gambar 5. Struktur kitosan	20
Gambar 6. Mekanisme degradasi kitosan	21
Gambar 7. Struktur STPP.....	25
Gambar 8. <i>Crosslinked</i> yang terjadi antara kitosan dengan STPP.....	25
Gambar 9. Struktur kalsium klorida.....	26
Gambar 10. Jalur intranasal.....	29
Gambar 11. Anatomi hidung.....	32
Gambar 12. Contoh desain eksperimental Box-Behnken untuk tiga faktor.....	35
Gambar 13. Contoh desain <i>central composite</i> tipe 2^2	36
Gambar 14. Degradasi katekin	62
Gambar 15. Mekanisme sintesis mikro partikel	74
Gambar 16. Interaksi muatan kitosan dengan <i>crosslinker</i>	76
Gambar 17. Gambaran proses pembuatan dan sentrifugasi	84
Gambar 18. Penjerapan ekstrak oleh kitosan	87
Gambar 19. Sedimentasi mikro partikel.....	101
Gambar 20. Gambaran zeta potensial mikro partikel ekstrak gambir.....	115
Gambar 21. Hasil analisis FTIR ekstrak dan sediaan	117
Gambar 22. Hasil pola penyebaran penyemprotan sediaan	123
Gambar 23. Pola noda ekstrak dan sediaan di bawah lampu UV	125
Gambar 24. Grafik hasil persen terdifusi ekstrak dan sediaan.....	128
Gambar 25. Mekanisme penetrasi mikro partikel kitosan menembus <i>tight junctions</i>	129

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum	152
Lampiran 2. Proses Ekstraksi dan Ekstrak yang Dihasilkan	154
Lampiran 3. Perhitungan Karakterisasi Ekstrak Air Gambir	155
Lampiran 4. Proses Pembuatan Mikro Partikel	158
Lampiran 5. Perhitungan Larutan Stok	159
Lampiran 6. Sediaan 13 Formula <i>Trial and Error</i>	161
Lampiran 7. Hasil Uji <i>Trial and Error</i>	162
Lampiran 8. Sediaan 34 Formula Box-Behnken	165
Lampiran 9. Hasil Uji Persen EE dan Stabilitas <i>Heating Cooling</i>	166
Lampiran 8. Hasil Uji Kadar Stabilitas <i>Heating Cooling</i>	153
Lampiran 9. Hasil Uji Waktu Sedimentasi	156
Lampiran 10. Hasil Uji Redispersi, Waktu, dan Volume Sedimentasi	173
Lampiran 11. Hasil Analisis Normalitas Masing-Masing Respon	176
Lampiran 12. <i>Countour Plot</i> Hasil Respon Menggunakan DX [®] 10	178
Lampiran 13. Sediaan 2 Formula Optimum	182
Lampiran 14. Hasil Analisis Formula Optimum	183
Lampiran 15. Analisis Korelasi	185
Lampiran 16. Hasil Uji Ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial	186
Lampiran 17. Hasil Uji FTIR	189
Lampiran 18. Hasil Uji Viskositas	194
Lampiran 19. Hasil Uji Difusi Formula Optimum	195
Lampiran 20. Dokumentasi	198

DAFTAR SINGKATAN

$\mu\text{g/mL}$: mikrogram/gram
ACh	: <i>Acetylcholine</i>
AChE	: <i>Acetylcholine Esterase</i>
AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
As	: Arsen
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
BM	: Bobot Molekul
CaCl_2	: Kalsium Klorida
CCC	: <i>Central Composite Circumscribed</i>
CCD	: <i>Central Composite Design</i>
CCF	: <i>Central Composite Face-Centered</i>
CCI	: <i>Central Composite Inscribed</i>
ChAT	: <i>Cholin Acetyltransferase</i>
cm	: centimeter
CNS	: <i>Central Nervous System</i>
CoA	: <i>Coenzyme A</i>
Da	: Dalton
DDS	: Disuksidimidil Suberas
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
dpl	: dari permukaan laut
DPPH	: <i>1,1-Diphenyl-2-Picrylhydrazil</i>
EDX	: <i>Energy Dispersive X-Rays</i>
EE	: <i>Entrapment Efficiency</i>
FAS	: <i>Fatty Acid Synthase</i>
FTIR	: <i>Fourier Transmission Infra Red</i>
g	: gram
g/kgBB	: gram/kilogram berat badan
g/mol	: gram/mol
GRAS	: <i>Generally Recognized As Safe</i>
ha	: hektar
HACU	: <i>High Affinity Choline Uptake</i>
HACHT	: <i>High Acetylcholine Transporter</i>
HCl	: <i>Hydrochloride Acid</i>
IC_{50}	: <i>Median Inhibition Concentration</i>
KBr	: Kalium Bromida
KDa	: Kilo Dalton
KLT	: Kromatografi Lapis Tipis
KSLA	: Kadar Sari Larut Air
KSLE	: Kadar Sari Larut Etanol
LD_{50}	: <i>Median Lethal Dose</i>
Log P	: <i>Log of Partition</i>
m	: meter
mL	: mililiter
mm	: milimeter

NaOH	: Natrium Hidroksida
NLC	: <i>Nanostructured Lipid Carrier</i>
nm	: nanometer
Pb	: Plumbum (Timbal)
PDI	: <i>Polydispersity Index</i>
PEC	: <i>Poly Etylene Carbonate</i>
PEG	: <i>Poly Etylene Glycol</i>
PGP	: Poliglikoprotein
pH	: <i>potential of Hydrogen</i>
pKa	: log negatif dari konstanta asam
POD	: <i>Peroxydase</i>
ppm	: <i>part per million</i>
PPO	: <i>Polyphenol Oxidase</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
Rf	: <i>Retention Factor</i>
Roxb.	: Roxburgh
rpm	: rotasi per menit
RSE	: <i>Relative Standard Error</i>
RSM	: <i>Response Surface Methodology</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscope</i>
SLN	: <i>Solid Lipid Nanoparticle</i>
SNI	: Standar Nasional Indonesia
STPP	: <i>Sodium Tripolyphosphate</i>
TEM	: <i>Transmission Electron Microscope</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
WinSAAM®	: <i>Windows Simulating, Analysis, and Modelling</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Rute intranasal merupakan salah satu rute pengobatan yang berpotensi dan telah dipertimbangkan dalam membantu penghantaran obat untuk mencapai sistem syaraf pusat (*Central Nervous System/CNS*). Sulitnya kemampuan obat dalam menembus sawar darah otak (*Blood Brain Barrier/BBB*) untuk masuk ke dalam CNS dapat diatasi dengan rute ini. BBB normalnya hanya permeabel dengan molekul lipofil yang memiliki berat molekul kurang dari 600 Da dan koefisien partisi 1,5 – 2,7. Selain itu, BBB juga dilengkapi dengan tingginya jumlah transporter obat seperti poliglikoprotein (PGP) yang dapat menghambat masuknya obat ke dalam CNS (Woensel *et al.*, 2013). Faktor inilah yang menyebabkan BBB merupakan penghalang utama bagi obat dengan target otak.

Mekanisme penghantaran dan sifat fisikokimia molekul obat adalah faktor utama yang harus dipertimbangkan dalam merancang sistem penghantaran obat dengan target otak (Vyas *et al.*, 2005). Absorpsi obat pada daerah olfaktori menjadi pilihan bagi obat-obatan dengan target otak karena luas permukaan absorpsinya besar dan merupakan kompartemen penghubung hidung dan otak (Vyas *et al.*, 2005). Mukosa hidung menjadi salah satu daerah yang dituju dalam neuroterapi karena mekanisme absorpsi obat terjadi di mukosa hidung (Patel *et al.*, 2012).

Pengobatan menggunakan rute intranasal dengan target otak salah satunya dapat dimanfaatkan dalam pengobatan penyakit Alzheimer, salah satu klasifikasi penyakit demensia. Alzheimer merupakan suatu kelainan neurodegeneratif yang

ditandai dengan adanya penurunan fungsi berpikir, orientasi, kalkulasi, kapasitas pembelajaran, bahasa, dan pengambilan keputusan (Darusman *et al.*, 2013) akibat adanya penurunan konsentrasi asetilkolin akibat degenerasi saraf kolinergik (Perry *et al.*, 1999). Murray *et al.* (2013) menyatakan bahwa salah satu penanganan Alzheimer adalah mencegah penurunan konsentrasi asetilkolin dengan menghambat asetilkolinesterase yang dapat dilakukan dengan pemberian antioksidan alami yang dapat menangkal radikal bebas, salah satunya adalah pemberian ekstrak gambir yang kaya akan antioksidan.

Indonesia merupakan negara pengekspor gambir paling utama di dunia (80%) (Rahmawati dkk., 2013). Gambir Indonesia digunakan sebagai bahan baku obat sakit perut dan sakit gigi di Singapura (Nazir, 2000). Gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) mengandung senyawa fungsional yang termasuk ke dalam golongan polifenol, terutama katekin (Pambayun dkk., 2007). Komponen utama gambir antara lain asam kateku tanat (20 – 50%), katekin (7 – 33%), dan pirokatekol (20 – 30%) (Ferdinal, 2014). Katekin sebagai senyawa polifenol dengan jumlah terbesar dalam gambir memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antibakteri, dan antidiabetes (Yeni *et al.*, 2014).

Penelitian mengenai aktivitas ekstrak gambir telah banyak dilakukan, salah satunya adalah aktivitas antioksidan (Lucida dkk., 2007). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kemampuan menghambat radikal bebas dari ekstrak air gambir sebesar 82,23% (pada konsentrasi 50 ppm) dengan nilai IC_{50} sebesar $6,4 \pm 0,8 \mu\text{g/mL}$ (Kassim *et al.*, 2011; Sazwi *et al.*, 2013). Penelitian menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan ekstrak etil asetat dan etanol lebih baik daripada ekstrak air. Namun, sifat etil asetat dan etanol yang dapat mengiritasi

mukosa hidung dan saluran pernafasan menjadi pertimbangan selanjutnya (CDC, 1978; Apea-bah *et al.*, 2009; NJ Health, 2016).

Rendahnya absorpsi ekstrak pada membran olfaktori menjadi batasan dalam penggunaan bahan alam sebagai obat. Salah satu cara dalam meningkatkan efikasi ekstrak yang diberikan secara intranasal adalah dengan menjerap atau mengenkapsulasinya dengan polimer. Kitosan merupakan polimer sakarida yang sering digunakan dalam membantu pengembangan sediaan intranasal. Sifatnya ideal untuk digunakan polimer pembawa mikro partikel yaitu biokompatibel, biodegradabel, tidak toksik, dan murah (Puvvada *et al.*, 2012).

Beberapa contoh *cross linking agent* yang digunakan dalam pembuatan mikro partikel kitosan yaitu *sodium tripolyphosphate* (STPP), dan kalsium klorida. Salah satu agen sambung silang (*cross-linking agent*) yang paling sering digunakan dalam pembuatan mikro partikel dengan metode gelasi ionik adalah STPP (Wang *et al.*, 2011). Kalsium klorida relatif aman digunakan, tidak memiliki atau hanya sedikit memiliki sifat mengiritasi kulit, dapat mengiritasi mata berdasarkan penelitian terhadap kelinci (UNEP, 2002). *Cross linker* STPP tergolong *cross linker* anionic yang memiliki muatan permukaan positif sehingga cocok untuk aplikasi adhesi mukosa, sedangkan CaCl_2 merupakan *cross linker* ionotropik yang dapat memperkuat matriks kitosan/alginat (Kafshgari *et al.*, 2011). Berdasarkan uji pendahuluan yang dilakukan, kedua *cross linker* ini memberikan nilai respon yang tinggi sehingga dipilih dalam formulasi sediaan.

Penelitian ini akan dilakukan dengan membuat formulasi dan melakukan optimasi terhadap mikro partikel kitosan pembawa ekstrak gambir dengan variasi konsentrasi kitosan dan *cross linking agent* serta kecepatan pengadukan *magnetic*

stirrer menggunakan desain eksperimental Box-Behnken untuk mengoptimalkan respon yang akan dihasilkan. Desain ini digunakan untuk memperoleh formula optimum dengan respon yang paling tinggi. Peneliti dapat memperoleh formula optimum sediaan mikro partikel yang akan dilihat dari hasil pengujian terhadap delapan respon Box-Behnken, karakterikasi mikro partikel, karakterisasi intranasal, dan laju difusinya sehingga sediaan yang dihasilkan dapat digunakan dalam terapi Alzheimer dengan rute intranasal.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan didapat beberapa rumusan masalah antara lain:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi kitosan, jenis dan konsentrasi *cross linker*, serta kecepatan pengadukan terhadap terhadap persen efisiensi penjerapan (%EE), organoleptis, pH, stabilitas, kemampuan redispersi, waktu dan volume pengendapan sediaan intranasal mikro partikel ekstrak gambir?
2. Berapa konsentrasi kitosan dan *cross linker* serta kecepatan pengadukan yang diperlukan untuk memperoleh formula yang optimum?
3. Bagaimana karakteristik partikel (ukuran partikel, zeta potensial, PDI (*polydispersity index*), dan interaksi mikro partikel-ekstrak gambir) dari formula optimum?
4. Bagaimana karakteristik sediaan intranasal (*pump delivery*, keseragaman kadar semprot, pola, dan geometri semprot) dari formula optimum?
5. Bagaimana laju difusi mikro partikel ekstrak gambir dibandingkan dengan ekstrak air gambir?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa tujuan, yaitu:

1. Menganalisis pengaruh variasi konsentrasi kitosan, jenis dan konsentrasi *cross linker*, serta kecepatan pengadukan terhadap persen efisiensi penjerapan (%EE), organoleptis, pH, stabilitas, kemampuan redispersi, waktu dan volume pengendapan sediaan intranasal mikro partikel ekstrak gambir.
2. Menentukan konsentrasi kitosan dan *cross linker* serta kecepatan pengadukan yang diperlukan untuk memperoleh formula yang optimum.
3. Mengevaluasi karakteristik partikel (ukuran partikel, zeta potensial, PDI (*polydispersity index*), dan interaksi mikro partikel-ekstrak gambir) dari formula optimum.
4. Mengetahui karakteristik sediaan intranasal (*pump delivery*, keseragaman kadar semprot, pola dan geometri semprot) dari formula optimum.
5. Membandingkan laju difusi mikro partikel ekstrak gambir dibandingkan dengan ekstrak air gambir.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa manfaat, antara lain sebagai kajian ilmiah dalam membantu pengembangan sediaan intranasal target otak (salah satunya Alzheimer) bagi obat-obat dengan keterbatasan absorpsi seperti ekstrak sehingga sediaan jenis ini tidak hanya dibuat dalam skala kecil di dalam lab, tetapi dapat dilakukan *scale up* untuk skala industri. Selain itu juga dapat digunakan sebagai referensi dalam penelitian selanjutnya yang berorientasi terhadap sediaan intranasal dalam bentuk mikro partikel yang terbuat dari bahan alam

menggunakan desain eksperimental sehingga pengembangan sediaan intranasal target otak tidak digunakan secara terbatas hanya untuk senyawa sintesis saja.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, T.A. & Aljaeid, B.M. 2017, Preparation, characterization, and potential application of chitosan, chitosan derivatives, and chitosan metal nanoparticles in pharmaceutical drug delivery, *Drug Design Development and Therapy*, **10**: 483 – 507.
- Ali, J., Ali, M., Baboota, S., Sahni, J.K., Ramassamy, C., Dao, L. & Bhavna. 2010, Potential of nanoparticulate drug delivery systems by intranasal administration, *Current Pharmaceutical Design*, **16**: 1644 – 1653.
- Amdira, M. 2017, 'Optimasi waktu sonikasi, kadar *poly(lactic-co-glycolic acid)*, dan *poly(vinyl alcohol)* pada formulasi mikropartikel fikosianin dengan desain *box-behnken*', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- Andasuryani, Purwanto, Y.A., Budiastira, I.W. & Syamsu, K. 2013, Determination of catechin as main biactive component of gambir (*Uncaria gambir* Roxb) by FT-NIR, *J of Med Plant Res*, **7(41)**: 3076 – 3083.
- Anggraini, T., Tai, A., Yoshino, T. & Itani, T. 2011, Antioxidative activity and catechin content of four kinds of *Uncaria gambir* extracts from west sumatera Indonesia, *African Journal of Biochemistry Research*, **5(1)**: 33 – 38.
- Aremu, O.I. & Oduyela, O.O. 2015, Evaluation of metronidazole suspensions, *Afr J Biochem Res*, **9(12)**: 439 – 450.
- Apea-bah, F.B., Hanafi, M., Dewi, R.T., Fajriah, S., Darwaman, A. & Artanti, N., *et al.* 2009, Assessment of the DPPH and α -glucosidase inhibitory potential of gambier and qualitative identification of major bioactive compound, *J Med Plant Res*, **3(10)**: 736 – 757.
- Apriani, S. 2011, 'Karakterisasi koproses pragelitinisasi pati singkong fosfat dan karaginan sebagai eksipien farmasi', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Atun, S. & Handayani, S. 2017, Synthesis of nanoparticles produced by ethanol extract of *Boesenbergia rotunda* rhizome loaded with chitosan and alginate acid and its biological activity test, *Pharmacogn J*, **9(2)**: 142 – 146.
- Bankar, P.V., Kalkotwar, R.S., Ankita, P., Swati, T. & Jadhav, V.B. 2012, Evaluation of quality control of nasal spray, *JDDT*, **2(4)**: 1 – 4.

- Barbi, M.D.S., Carvalho, F.C., Kiill, C.P., Barud, H.D.S., Santagneli, S.H. & Riberio, S.J.L. *et al.* 2014, Preparation and characterization of chitosan nanoparticles for AZT nasal delivery, *J Nanosci Nanotechnol*, **14**: 1 – 10.
- Bei, X., Chen, N. & Zhang, S. 2013, *On the complexity of trial and error*, Palo Alto, California, USA.
- Bhumkar, D.R. & Pokharkar, V.B. 2006, Studies on effect of pH on cross-linking of chitosan with sodium tripolyphosphate: A technical note, *AAPS Pharm Sci Tech*, **7(2)**: E3 – E6.
- Borchard, G. 2001, Chitosan for gene delivery, *Adv Drug Deliv Rev*, **52**: 145 – 150.
- Bowman, K. & Leong, K.W. 2006, Chitosan nanoparticles for oral drug and gene delivery, *Int J Nanomed*, **1(2)**: 117 – 128.
- Caetano, L.A., Almeida, J.A. & Golcalves, L.M.D. 2016, Effect of experimental parameters on alginate/chitosan microparticles for BCG encapsulation, *Marine Drugs*, **14(90)**: 1 – 30.
- Carley, K.M., Kamneva, N.Y. & Reminga, J. 2004. *Response surface methodology*, Carnegie Mellon University, Pennsylvania, USA.
- Casettari, L. & Illum, L. 2014, Chitosan in nasal delivery systems for therapeutics drugs, *Journal of Controlled Release*, **2014**: 1 – 12.
- Cavazzuti, M. 2013, *Optimization methods: From theory to design*, Springer-Verlag, Berlin, Germany.
- CDC. 1978, *Occupational health guideline for ethyl acetate*, United States Department of Health and Human Services, Atlanta, USA.
- Chemicalbook. 2016, *Sodium tripolyphosphate*, diakses pada tanggal 23 Mei 2017, <http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB6-270667.htm>.
- Coates, J. 2006, *Interpretation of infrared spectra: A practical approach*, John Wiley & Son, Connecticut, USA.
- Darusman, L.K., Wahyuni, W.T. & Alwi, F. 2013, Acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of *Syzygium cumini*, *S. aromaticum* and *S. polyanthum* from Indonesia, *Pak J Biol Sci*.
- Dash, S., Murthy, P.N., Nath, L. & Chowdury, P. 2010, Kinetic modelling on drug release from controlled drug delivery system, *Acta Polo Pharm*, **67(3)**: 217 – 223.

- Deicke, A. & Suverkrup, R. 1999, Dose uniformity and redispersibility of pharmaceutical suspensions quantification and mechanical modelling of human shaking behavior, *EJPB*, **48**: 225 – 232.
- Depkes RI. 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Dewardari, K.T., Yulianti, S. & Yasni, S. 2013, Ekstraksi dan karakterisasi nanopartikel ekstrak sirih merah (*Piper crocatum*), *Jurnal Pascapanen*, **10(2)**: 58 – 65.
- Dhakar, R.C., Maurya, S.D., Sagar, B.P.S., Bhagat, S., Prajapati, S.K. & Jain, C.P. 2010, Variables influencing the drug entrapment efficiency of microspheres: A pharmaceutical review, *Der Pharmacia Lettre*, **2(5)**: 102 – 116.
- Dow. 2003, *Calcium chloride handbook*, Dow Chemical Company, Michigan, USA.
- Elnaggar, Y.S.R., Etman, S.M., Abdelmonsif, D.A. & Abdallah, O.Y. 2015, Intranasal piperine-loaded chitosan nanoparticles as brain-targeted therapy in Alzheimer's disease: Optimization, biological efficacy, and potential toxicity, *J Pharm Sci*, **104**: 3544 – 3556.
- Estanqueiro, M., Conceicao, J., Amaral, M.H., Santos, D., Silva, J.B. & Lobo, J.M.S. 2014, Characterization and stability studies of emulsion systems containing pumice, *Bra J Pharm Sci*, **50(2)**: 361 – 367.
- Ferdinal, N. 2014, A simple purification method of catechin from gambier, *Int J Adv Sci Engineer Inf Technol*, **4(6)**: 53 – 55.
- Firdaus., Dahlan, M.H., Faizal, M., Kaprawi. & Arita, S. 2015, Study of local west sumatera stove performances in boiling gambir (*Uncaria gambir* Roxb.), *J Sustainable Develop*, **8(1)**: 252 – 255.
- Fornai, F., Busceti, C.L., Ferrucci, M., Lazzeri, G. & Ruggieri, S. 2002, Is there a role for uridine and pyrimidine nucleosides in the treatment of vascular dementia, *Functional Neurology*, **17(2)**: 93 – 99.
- Ganguly, S. & Chakraborty, S. 2011, Sedimentation of nanoparticles in nanoscale colloidal suspensions, *Physics Letter A*, **375**: 2394 – 2399.
- Gaskell, E.E., Hobbs, G., Rostron, C. & Hutcheon, G.A. 2008, Encapsulation and release of α -chymotrypsin from poly(glycerol adipate-co- ω -pentadecalactone) microparticles, *J Microencapsul*, **25(3)**: 187 – 195.
- Gazori, T., Koshayand, M.R., Azizi, E., Yazdizade, P., Nomani, A. & Haririan, I. 2009, Evaluation of alginate/chitosan nanoparticles as antisense delivery

- vector: Formulation, optimization, and in vitro characterization, *Carbohydrate Polymers*, **77**: 599 – 606.
- Gebresamuel, N. & Gebremariam, T.G. 2013, Evaluation of the suspending properties of two local *Opuntia* spp. mucilages on paracetamol suspension, *Pak J Pharm Sci*, **26(1)**: 23 – 29.
- Goldsmith, M., Abramovutz, L. & Peer, D. 2014, Precision nanomedicine in neurodegenerative diseases, *ACS Nano*, **8(3)**: 1958 – 1965.
- Gulati, N., Nagaich, U. & Saraf, S.A. 2013, Intranasal delivery of chitosan nanoparticles for migraine therapy, *Sci Pharm*, **81**: 843 – 854.
- Guo, C. & Doub, W.H. 2006, The influence of actuation parameters on in vitro testing of nasal spray products, *J Pharm Sci*, **95(9)**: 2029 – 2040.
- Halevas, E., Nday, C.M., Chatzigeorgiou, E., Varsamis, V., Elefthriadou, D. & Jackson, G.E *et al.* 2017, Chitosan encapsulation of essential oil cocktails with well-defined binary Zn(II)-schiff base species targeting antibacterial medicinal nanotechnology, *J Inorg Biochem*, **176**: 24 – 37.
- Hall, J.B., Dobrovolskaia, M.A., Patri, A.K. & McNeil, S.E. 2007, Characterization of nanoparticles for therapeutics, *Nanomedicine*, **2(6)**: 789 – 803.
- Handayani D., Ranova, R., Hemriyant, B, Farlian, A., Almahdy. & Arneti. 2004, *Pengujian efek antifeedan dari ekstrak dan fraksi daun Uncaria gambir (Hunter) Roxb. terhadap hama Spodoptera litura Fab*, Prosiding Seminar Nasional XXVI Tumbuhan Obat Indonesia.
- Hanson, L.R. & Frey, W.H. 2008, Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease, *BMC Neuroscience*, **9(3)**: 1 – 14.
- Haryanto, S. 2009, *Ensiklopedia tanaman obat indonesia*, Palmall, Yogyakarta, Indonesia cit. Hana, N. 2010, 'Formulasi tablet hisap ekstrak etanol gambir (*Uncaria gambir* Roxb) dengan variasi konsentrasi polyvinyl pyrrolidone (PVP) sebagai pengikat dan pengaruhnya terhadap kadar CD4 dalam darah', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- Hermanus, D.K.N. 2012, 'Sintesis dan karakterisasi nanopartikel ekstrak kulit kayu mahoni (*Swietenia macrophylla* King) sebagai bahan suplemen antihiperkolesterolemia', *Skripsi*, S.Si., Departemen Biokimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.

- Ikasari, E.D., Fudholi, A., Martono, S. & Marchaban. 2015, Compartmental modelling approach of floating mucoadhesive nifedipine tablet in vitro and in vivo, *Int J Pharm Sci Res*, **6(8)**: 1169 – 1178.
- Illum, L. 1998, Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient, *Pharmaceutical Research*, **15(9)**: 1326 – 1330.
- Irianto, H.E. & Muljanah, I. 2011, Proses dan aplikasi nanopartikel kitosan sebagai penghantar obat, *Squalen*, **6(1)**: 1 – 8.
- Isnawati, A., Raini, M., Sampurno, O.D., Mutiatikum, D., Widowati, L. & Gitawati, R. 2012, Karakterisasi tiga jenis ekstrak gambir (*Uncaria gambir* Roxb) dari Sumatera Barat, *Buletin Penelitian Kesehatan*, **40(4)**: 201 – 208.
- Jadhav, N.R., Powar, T., Shinde, S. & Nadaf, S. 2014, Herbal nanoparticles: A patent review, *Asian Journal of Pharmaceutics*, **8**: 58 – 69.
- Jain, A., Thakur, K., Kush, P. & Jain, U.K. 2014, Docetaxel loaded chitosan nanoparticles: Formulation, characterization and cytotoxicity studies, *Int J Biol Macromol*, **69**: 546 – 553.
- Jazuli, A. 2011, ‘Stabilitas nanopartikel ketoprofen tersalut gel kitosan-alginat’, *Skripsi*, S.Si., Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Jiang, W., Ding, G., Peng, H. & Hu, H. 2010, Modelling of nanoparticles aggregation and sedimentation in nanofluid, *Current Applied Physics*, **10**: 934 – 941.
- Jonassen, H., Kjoniksen, A.L. & Hiorth, M. 2012, Stability of chitosan nanoparticles cross-linked with tripolyphosphate, *Biomacromolecules*, **13**: 3747 – 3756.
- Kafshgari, M.H., Khorram, M., Khodadoost, M. & Khavari, S. 2011, Reinforcement of chitosan nanoparticles obtained by an ionic cross-linking process, *Iranian Polymer Journal*, **20(5)**: 445 – 456.
- Kailaku, S.I., Mulyawanti, I. & Alamsyah, A.N. 2013, Formulation of nanoencapsulated catechin with chitosan as encapsulation material, *Procedia Chemistry*, **9**: 235 – 241.
- Kalliola, S., Repo, E., Srivastava, V., Heiskanen, J.P., Sirvio, J.A., Liimatainen, H., *et al.* 2017, The pH sensitive properties of carboxymethyl chitosan nanoparticles cross-linked with calcium ions, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **153**: 229 – 236.
- Kassim, M.J., Hussin, M.H., Achmad, A., Dahon, N.H., Suan, T.K. & Hamdan, H.S. 2011, Determination of total phenol, condensed tannin and flavonoid

- contents and antioxidant activity of *Uncaria gambir* extracts, *Majalah Farmasi Indonesia*, **22(1)**: 50 – 59.
- Kresnawaty, I. & Zainuddin, A. 2009, Aktivitas antioksidan dan antibakteri dari derivat metil ekstrak etanol daun gambir (*Uncaria gambir*), *Jurnal Littri*, **15(4)**: 145 – 151.
- Kristina, N., Lestari, J. & Fauza, H. 2016, Keragaman morfologi dan kadar katekin tanaman gambir berdaun merah yang tersebar pada berbagai ketinggian tempat di Sumatera Barat, *Prosiding Seminar Nasional Masyarakat Biodiversitas Indonesia*, **2(1)**: 43 – 48.
- Kumar, T.P., Sirisha, B., Raju, N. & Reddy, G.N. 2013, Nasal drug delivery: A potential route for brain targeting, *The Pharma Innovation Journal*, **2(1)**: 77 – 83.
- Kurniawan, E. 2012, 'Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan-natrium tripolifosfat dalam gel verapamil hidroklorida', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Kushwaha, S.K.S., Keshari, R.K. & Rai, A.K. 2011, Advances in nasal transmucosal drug delivery, *J Appl Pharm Sci*, **1(7)**: 21 – 28.
- Lee, J.L., Kim, G.H. & Lee, H.G. 2010, Characteristics and antioxidant activity of *Elsholtzia splendens* extract-loaded nanoparticles, *J Agric Food Chem*, **58**: 3316 – 3321.
- Leiviska, K. 2013, *Introduction to experiment design*, University of Oulu, Oulu, Finland.
- Li, N., Taylor, S.L., Ferruzi, M.G. & Maurer, L.J. 2012, Kinetic study of catechin stability: Effect of pH, concentration, and temperature, *J Agr Food Chem*.
- Liu, H. & Gao, C. 2007, Preparation and properties of ionically cross-linked chitosan nanoparticles, *Polymer Adv Tech*, **20**: 613 – 619.
- Lobachemie. 2013, *Sodium tripolyphosphate anhydrous extra pure*, diakses pada tanggal 23 Mei 2017, <<http://www.lobachemie.com/Inorganic-Phosphates-06054/SODIUM-TRIPOLYPHOSPHATE-ANHYDROUS-CASNO-7758-29-4.aspx>>.
- Loong, N.C., Basri, M., Fang, L.F., Masoumi, H.R.F., Tripathy, M. & Karijban, R.A., *et al.* 2014, Comparison of box-behnken and central composite designs in optimization of fullerence loaded palm-based nano-emulsions for cosmetical application, *Ind Crop Prod*, **59**: 309 – 317.

- Lucida, H., Bakhtiar, A. & Putri, A.W. 2007, *Formulasi Sediaan Antiseptik Mulut dari Katekin Gambir*, Universitas Andalas, Padang, Indonesia.
- Lupascu, F., Dragostin, O., Confederat, L., Dubruel, P., Dash, M., Keshari, S., *et al.* 2015, Optimized method for obtaining chitosan nanoparticles loaded with xanthine derivative, *Rev Med Chir Soc Med Nat*, **119(3)**: 925 – 930.
- Mao, C., Imtiaz, S.A. & Zhang, Y. 2015, Competitive adsorption of Ag (I) and Cu (II) by tripolyphosphate crosslinked chitosan beads, *J Appl Polym Sci*, **132**: 42717.
- Martorana, A., Esposito, Z. & Koch, G. 2010, Beyond the cholinergic hypothesis: Do current drugs work in Alzheimer's disease, *CNS Neuroscience and Therapeutics*, **16**: 235 – 245.
- Masarudin, M.J., Cutts, S.M., Evison, B.J., Philips, D.R. & Pigram, P.J. 2015, Factor determining the stability, size distribution, and cellular accumulation of small, monodisperse chitosan nanoparticles as candidate vectors for anticancer drug delivery: Application to the passive encapsulation of C14 – doxorubicin, *Nanotech Aci and Applic*, **8**: 67 – 80.
- McClements, J. & McClements, D.J. 2015, *Standardization of nanoparticles characterization: Methods for testing properties, stability and functionality of edible nanoparticles*, Taylor & Francis, London, UK.
- McGleenon, B.M., Dynan, K.B. & Passmore, A.P. 1999, Acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease, *J Clin Pharmacol*, **48**: 471 – 480.
- Mohanraj, V.J. & Chen, Y. 2006, Nanoparticles – a review, *Trop J Pharm Res*, **5(1)**: 561 – 573.
- Mohsin, S.F., Hina, F.S., Salman, S.S., Muzammil, M.G., Huzaiifa, P.Y. & Sufiyan, W.S. 2016, Intranasal route: A promising technique for brain targeting, *IJARIE*, **2(1)**: 574 – 585.
- Murray, A.P., Faraoni, M.B., Castro, M.J., Alza, N.P. & Cavallaro, V. 2013, Natural AChE inhibitors from plants and their contribution to Alzheimer's disease therapy, *Current Neuropharmacology*, **11(4)**: 388 – 413.
- Nahumury, F.E. 2009, 'Rekayasa nanofluida berbasis TiO₂ sebagai media pendingin pada sistem penukar kalor', *Skripsi*, S.T, Program Studi Teknik Kimia, Fakultas Teknik, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Nazir, N. 2000, *Gambir: Budidaya, Pengolahan dan Prospek Diversifikasinya*, Yayasan Hutanku, Padang, Indonesia.

- Ningsih, S., Fachrudin, F., Rismana, E., Purwaningsih, E.H., Sumaryono, W. & Jusman, S.W.A. 2014, Evaluation of antilipid peroxidation of gambir extract on liver homogenat invitro, *Int J Pharmtech Res*, **6(3)**: 982 – 989.
- NJ Health. 2016, *Right to know hazardous substance fact sheet*, New Jersey Department of Health, New Jersey, USA.
- Nurbalia, E. 2014, Characteristics identification gambier (*Uncaria gambier* Roxb) as leather tanning agent, *ICTIS*, 62 – 66.
- Olorunsola, E.O. & Ebigbo, B.O. 2016, Evaluation of suspending properties of *Azelia africana* gum in paracetamol liquid formulation, *African J of Pharm Res and Dev*, **8(1)**: 9 – 14.
- Oxychem. 2016, *Anhydrous calcium chloride 94-97% mini pellets*, Occidental Chemical Corporation, Texas, USA.
- Padmawinata, K. & Soediro, I. 1985, *Analisis obat secara kromatografi dan mikroskopi*, Penerbit ITB, Bandung, Terjemahan: *Drugs analysis by chromatography and microscopy*, Stahl E, Michigan, USA.
- Pambayun, R., Gardjito, M., Sudarmadji. & Kuswanto, K.R. 2007, Kandungan fenolik ekstrak daun gambir (*Uncaria gambir* Roxb) dan aktivitas antibakterinya, *Agritechnology*, **27(2)**: 89 – 94.
- Pambayun, R., Gardjito, M., Sudarmadji. & Kuswanto, K.R. 2007, Kandungan fenol dan sifat antibakteri dari berbagai jenis ekstrak produk gambir (*Uncaria gambir* Roxb), *Majalah Farmasi Indonesia*, **18(3)**: 141 – 146.
- Parvathi, M. 2012, Intranasal drug delivery to brain: An overview, *Int J Res Pharm Chem*, **2(3)**: 889 – 894.
- Patel, Z., Patel, B., Patel, S. & Pardeshi, C. 2012, Nose to brain targeted drug delivery bypassing the blood-brain barrier: An overview, *Drug Invention Today*, **4(12)**: 610 – 615.
- Patil, P. & Bhoskar, M. 2014, Optimization and evaluation of spray dried chitosan nanoparticles containing doxorubicin, *Int J of Curr Pharm Res*, **6(2)**: 7 – 15.
- Pawar, N. & Chaudhary, H. 2015, Non-pressurized topical spray of diclofrnac diethylamine, *Int J Adv Pharm*, **4(4)**: 40 – 48.
- Perry, E.K., Pickering, A.T., Wang, W.W., Houghton, P.J. & Perry, N.S.L. 1999, Medicinal Plants and Alzheimer's Disease: From ethnobotany to phytotherapy, *J Pharm Pharmacol*, **51**: 527 – 534.

- Precoma, J.M., Berumen, L.C., Padila, K. & Alcocer, G.G. 2016, Therapies for prevention and treatment of Alzheimer's disease, *BioMed Res Int*, 1 – 12.
- Proschoice. 2015, *Safety data sheet*, Chemical Technologies International Inc, Rancho Cordova, USA.
- Pubchem. 2017, *Sodium tripolyphosphate*, diakses pada tanggal 23 Mei 2017, <http://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium_tripolyphosphate>.
- Punakarya, I. 2009, Peran zat gizi makro terhadap kejadian demensia pada lansia, *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, **3(2)**: 89 – 91.
- Puvvada, Y.S., Saikishore, V., Srikanth, K. & Satyanarayana, J. 2012, Drug delivery systems using chitosan nanoparticles, *American J Pharmtech Res*, **2(2)**: 2 – 12.
- Rahmawati, N., Bakhtiar, A. & Putra, D.P. 2011, Optimasi metoda isolasi katekin dari gambir untuk sediaan farmasi dan senyawa marker, *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, **16(2)**: 171 – 179.
- Rahmawati, N., Bakhtiar, A. & Putra, D.P. 2012, Isolasi katekin dari gambir (*Uncaria gambir* (Hunter). Roxb) untuk sediaan farmasi dan kosmetik, *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, **1(1)**: 6 – 10.
- Rahmawati, N., Fernando, A. & Wachyuni. 2013, Kandungan fenolik dan aktivitas antioksidan ekstrak daun gambir kering (*Uncaria gambir* (Hunter) Roxb), *J Ind Che Acta*, **4(1)**: 1 – 5.
- Rahmawati, N., Bakhtiar, A. & Putra, D.P. 2016, Optimasi metoda isolasi katekin dari gambir untuk sediaan farmasi dan senyawa marker, *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, **16(2)**: 171 – 179.
- Rajalakshmi, R., Muzib, I., Aruna, U., Vinesha, V., Rupangada, V. & Krishna, M.S.B. 2014, Chitosan nanoparticles – an emerging trend in nanotechnology, *Int J Drug Deliv*, **6**: 204 – 229.
- Rakhmaningtyas, W.A. 2012, 'Preparasi dan karakterisasi nanopartikel sambung silang kitosan-natrium tripolifosfat dalam sediaan film bukal verapamil hidroklorida', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Rauf, A., Rahmawaty. & Siregar, A.Z. 2015, The condition of *Uncaria gambir* Roxb. as one of important medicinal plants in North Sumatra Indonesia, *J Procedia Chem*, **14**: 3 – 10.

- Reis, C.P., Neufeld, L.J., Ribeiro, A.J. & Veiga, F. 2006, Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles, *Nanomed J*, **2**: 8 – 21.
- Saifuddin, A., Rahayu, V. & Teruna, H.Y. 2011, *Standarisasi bahan obat alam*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.
- Sailaja, A.K., Amareshwar, P. & Chakravarty, P. 2010, Chitosan nanoparticles as a drug delivery system, *Res J Pharm Biol Chem Sci*, **1(3)**: 475 – 479.
- Santoso, H. 2009, 'Analisis korelasi berdasarkan koefisien kontingensi menurut cramer dan simulasinya', *Skripsi*, S.Si., Program Studi Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Semarang, Semarang, Indonesia.
- Santoso, B., Tampubolon, O.H., Wijaya, A. & Pambayun, R. 2014, Interaksi pH dan ekstrak gambir pada pembuatan edible film anti bakteri, *Agritech*, **34(1)**: 8 – 12.
- Sazwi, N.N., Nalina, T. & Rahim, Z.H.A. 2013, Antioxidant and cytoprotective activities of *Piper betle*, *Areca catechu*, *Uncaria gambir*, and betel quid and without calcium hydroxide, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **13**: 351.
- Schnurch, A.B., Heinrich, A. & Greimel, A. 2006, Development of a novel method for the preparation of submicron particles based on thiolated chitosan, *European J Pharm Biopharm*, **63**: 166 – 172.
- Shirsat, A.E. & Chitlange, S.S. 2015, Application of quality by design approach to optimize process and formulation parameters of rizatriptan loaded chitosan nanoparticles, *J Adv Pharm Technol Res*, **6(8)**: 88 – 95.
- Shukla, J.B. & Patel, S.J. 2010, Formulation and evaluation of self-microemulsifying system of candesartan cilexetil, *Int J Pharm Sci*, **2**: 143 – 146.
- Sidqi, T. 2011, 'Pembuatan dan karakterisasi nanopartikel ekstrak temulawak dengan metode ultrasonikasi', *Skripsi*, S.Si., Departemen Biokimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Stat-Ease Inc. 2005, *Handbook for experimenters*, Stat-Ease Inc, Minneapolis, United States.
- Sudjana. 2005, *Metode statistika*, Tarsito, Bandung, Indonesia.

- Sulistyaningrum, N., Rustanti, L. & Alegantina, S. 2013, Uji mutagenik ames untuk melengkapi data keamanan ekstrak gambir (*Uncaria gambir* Roxb), *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, **3(1)**: 36 – 45.
- Sunena., Mishra, D., Singh, S.K. & Kumar, A. 2016, Development and characterization of zolmitriptan loaded thiolated chitosan nanoparticles for intranasal drug delivery, *The Pharma Innovation Journal*, **5(7)**: 19 – 23.
- Suyudi, S.D. 2014, 'Formulasi gel semprot menggunakan kombinasi karbopol 940 dan hidroksipropil metil selulosa (HPMC) sebagai pembentuk gel', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- Talesa, V.N. 2001, Acetylcholinesterase in Alzheimer's disease, *Mechanism of Ageing Development*, **122**: 1961 – 1969.
- Tetra. 2016, *Safety data sheet*, Tetra Technologies Inc, Texas, USA.
- Thamaket, P. & Ravlyan, P. 2015, Preparation and physical properties of carotenoids encapsulated in chitosan cross-linked triphosphate nanoparticles, *Food and Appl Biosci J*, **3(1)**: 69 – 84.
- Thermo-Scientific. 2012, *Easy molecular bonding crosslinking technology*, Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, USA.
- ThermPos. 2001, *EC material safety data sheet STPP (all types)*, ThermPos International BV, Vlissingen, Netherlands.
- Thompson, M. 2010, *AMC technical briefs: The characterization of nanoparticles*, Royal Society of Chemistry, London, UK.
- Thorat, S. 2014, Formulation and product development of nasal spray: An overview, *SJAMS*, **4(8D)**: 2976 – 2985.
- Tiyaboonchai, W. 2003, Chitosan nanoparticles : a promising system for drug delivery, *Naresuan University Journal*, **11(3)**: 51 – 66.
- Treatioreanu, A.Z. & Barua, A. 2014, *Cyclamen europaeum extract for acute sinusitis*, John Wiley & Sons, New Jersey, USA.
- UNEP. 2002, *OECD Screening Information DataSet*, United Nations Environment Programme, Boston, USA.
- USP (United State Pharmacopoeia) Convention. 2007, *United states pharmacopoeia 30-National formulary 25*, United States.

- Urrusuno, R.F., Calvo, P., Lopez, C.R., Jato, J.L.V. & Alonso, M.J. 1999, Enhancement of nasal absorption of insulin using chitosan nanoparticles, *Pharm Res*, **16(10)**: 1576 – 1577.
- Valle, L.J.D., Diaz, A. & Puiggali, J. 2017, Hydrogels for biomedical applications: Cellulose, chitosan, and protein/peptides derivatives, *MDPI Gels*, **3(27)**: 1 – 28.
- Vasudev, R., Mathew, S. & Afonina, N. 2015, Characterization of submicron (0,1 - 1 μm) particles in therapeutic proteins by nanoparticle tracking analysis, *J Pharm Sci*.
- Vuong, Q.V., Golding, J.B., Stathopoulos, C.E., Nguyen, M.H. & Roach, P.D. 2011, Optimizing conditions for the extraction of catechins from green tea using hot water, *J Sep Sci*, **34**: 3099 – 3106.
- Vyas, T.K., Shahiwala, A., Marathe, S & Misra, A. 2005, Intranasal drug delivery for brain targeting, *Current Drug Delivery*, **2**: 165 – 175.
- Wagner, H. & Blatt, S. 1996, *Plant drug analysis: A thin layer chromatography atlas*, 2nd edition, Springer, New York, USA.
- Wang, X., Chi, N. & Tang, X. 2008, Preparation of estradiol chitosan nanoparticles for improving nasal absorption and brain targeting, *European J Pharm Biopharm*, **70**: 735 – 740.
- Wang, J.J., Zeng, Z.W., Xiao, R.Z., Xie, T., Zhou, G.L., Zhan, X.R., *et al.* 2011, Recent advances of chitosan nanoparticles as drug carriers, *Int J Nanomed*, **6**: 765 – 774.
- Woensel, M.V., Wauthoz, N., Rosiere, R., Amighi, K., Mathieu, V., Lefranc, F., *et al.* 2013, Formulations for intranasal delivery of pharmacological agents to combat brain disease: A new opportunity to tackle GBM, *Cancers Journal*, **5**: 1020 – 1048.
- Xu, Y. & Du, Y. 2002, Effect of molecular structure of chitosan on protein delivery properties of chitosan nanoparticles, *Int J Pharm*, **250**: 215 – 226.
- Yang, Q. & Fong, S.S. 2015, Bacterial chitinase: Nature and perspectives for sustainable bioproduction, *Bioresources and Bioprocessing*, **2(31)**: 1 – 9.
- Yeni, G., Syamsu, K., Suparno, O., Mardliyati, E. & Muchtar, H. 2014, Repeated extraction process of raw gambiers (*Uncaria gambir* Roxb.) for the catechin production as an antioxidant, *Int J Appl Engineer Res*, **9(24)**: 24566 – 24573.
- Zarshenas, M.M., Zargar, A., Muller, J. & Mohagheghzadeh, A. 2012, Nasal drug delivery in traditional persian medicine, *Jundishapur J Nat Pharm Prod*, **8(3)**: 144 – 148.

Zhang, S.Y., Zheng, C.G., Yan, X.Y. & Tian, W.X. 2008, Low concentration of condensed tannins from catechu significantly inhibits fatty acid synthase and growth of MCF-Y cells, *BBRC*.