

EVALUASI SEDIAAN PATCH DAUN HANDEULEUM (*Graptophyllum griffii*) SEBAGAI PENURUN PANAS

Fauzi Juniawan Hermanto*, Farha Lestari, Cindy Hermawati, Vera Nurviana
Program Studi S1 Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bakti Tunas Husada
*E-mail: fauzi.juniawan86@gmail.com

ABSTRAK

Daun handeuleum digunakan secara empiris oleh masyarakat Cibalong sebagai obat penurun panas. Kandungan flavonoid dalam daun handeuleum dapat bekerja sebagai inhibitor cyclooxygenase (COX) yang memicu pembentukan prostaglandin yang berperan dalam proses inflamasi dan peningkatan suhu tubuh. Penelitian ini dilakukan untuk memanfaatkan aktivitas antipiretik dengan membuat sediaan patch transdermal daun handeuleum sehingga diperoleh suatu sediaan yang efektif dan efisien dalam penggunaannya. Proses pembuatan sediaan dibagi menjadi 3 formulasi dengan perbandingan konsentrasi ekstrak daun handeuleum secara berturut-turut yaitu formula 1 (0,2 g), formula 2 (0,6 g), dan formula 3 (1 g). Dosis 2 diperoleh berdasarkan konversi dari dosis empirisnya. Evaluasi sediaan dilakukan untuk mengetahui formula yang memiliki kualitas patch daun handeuleum yang paling baik. Evaluasi ini mencakup pengamatan organoleptik, uji keseragaman bobot, uji ketahanan lipat, uji ketebalan, uji pH, dan uji daya serap kelembaban. Hasil evaluasi sediaan patch transdermal daun handeuleum menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan mutu sediaan.

Kata kunci: Patch, daun handeuleum, *cyclooxygenase (COX)*, antipiretik

Diterima: 21 Juli 2019

Direview: 31 Juli 2019

Diterbitkan: 1 Agustus 2019

ABSTRACT

Handeuleum leaves are used empirically by the Cibalong society for antipiretic. The flavonoid content in handeuleum leaves can work as a cyclooxygenase (COX) inhibitor which facilitates the formation of prostaglandins which play a role in the inflammatory process and increase body temperature. This study was conducted to utilize antipiretic activity by making a transdermal patch of handeuleum leaves obtained from a preparation that is effective and efficient in its use. Formula 1 (0.2 g), formula 2 (0.6 g), and formula 3 (1 g). Dosage 2 is obtained based on the conversion of the empirical dose. Preparation evaluation was carried out to find out the formula that had the best quality of handeuleum leaf patch. This assessment includes organoleptic assessment, weight uniformity test, folding resistance test, thickness test, pH test, and moisture absorption test. The results of the evaluation of transdermal patch preparations for handeuleum leaves which determine the formula for all the requirements for the quality preparation of the preparation.

Keywords: Patch, handeuleum leaf, *cyclooxygenase (COX)*, antipiretic

PENDAHULUAN

Pemanfaatan tumbuhan sebagai obat tradisional masih banyak digunakan masyarakat di Indonesia terutama di daerah pedesaan yang masih kaya dengan keanekaragaman tumbuhan. Ada beberapa manfaat yang dapat diambil dari penggunaan obat tradisional, diantaranya harganya yang murah, mudah dalam

mendapatkan bahan baku, bahkan tanaman obat dapat ditanam sendiri di halaman rumah, efek samping yang ditimbulkan obat tradisional relatif kecil, sehingga aman digunakan (Ermawati, 2010).

Salah satu tanaman herbal yang dapat digunakan sebagai obat adalah handeuleum (dalam bahasa sunda) dikenal

juga dengan nama daun hitam atau daun ungu. Masyarakat di daerah Cibalong, kabupaten Tasikmalaya menggunakan daun handeuleum untuk menurunkan panas dengan cara meremas 7 lembar daun handeuleum yang telah dibasahi sedikit air kemudian ditempelkan pada dahi penderita demam. Hasil laporan masyarakat atas penggunaan tersebut, mampu menurunkan demam hingga suhu tubuh normal kembali.

Menurut Tukiran dkk, (2014), Khasiat handeulum (*Graptophyllum pictum* Griff L) disebabkan oleh adanya sejumlah senyawa aktif yang dikandungnya, antara lain alkaloid non toksik, flavonoid, glikosida, steroid, saponin, tanin, kalsium oksalat, asam formiat, dan lemak. Kandungan flavonoid yang terdapat pada daun handeuleum memiliki berbagai macam bioaktivitas. Bioaktivitas yang ditunjukkan antara lain efek antipiretik, analgetik dan antiinflamasi. Flavonoid bekerja sebagai inhibitor cyclooxygenase (COX). Cyclooxygenase (COX) berfungsi memicu pembentukan prostaglandin. Prostaglandin berperan dalam proses inflamasi dan peningkatan suhu tubuh. Apabila prostaglandin tidak dihambat maka terjadi peningkatan suhu tubuh yang akan mengakibatkan demam (Kalay, dkk, 2014).

Data empiris penggunaan daun handeuleum dikuatkan dengan adanya hasil penelitian ilmiah menunjukkan bahwa daun handeuleum memiliki kandungan bioaktif sebagai antipiretik. Hal ini mendorong

kami untuk melakukan pengembangan sediaan daun handeuleum menjadi sediaan patch transdermal. Untuk mendapatkan sediaan yang memiliki kualitas baik, kami melakukan optimasi dan evaluasi formula. Pengembangan sediaan ini diharapkan dapat mempermudah penggunaan, meningkatkan waktu kontak, dan meningkatkan nilai ekonomis dari daun handeuleum itu sendiri.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Formulasi dan Laborarium Farmakognosi, STIKes Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya.

Alat Dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu alat-alat gelas (Pyrex), ayakan 60 dan 100 mesh, rotary evaporator (merek Buchi R124), cawan uap, botol semprot, kaca transparan, klem, pipet tetes, neraca analitik (Mettler Toledoji 150-5), maserator, mortir dan stemper, statif, spirtus, tissue, pH universal.

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah : Ekstrak daun handeuleum, gilslerol, HPMC, asam oleat, Tween 80, etanol 70%, pereaksi Mayer, pereaksi Dragendorff, pereaksi Lieberman-Burchard, serbuk Zn , FeCl₃, HCl 2N, HCl 5N, larutan gelatin 1%, Eter, kloroform, H₂SO₄ 2N, indikator universal.

Tahapan Penelitian

Penelitian ini dirancang menjadi 4 tahapan sebagai berikut.

Persiapan Simplisia dan Ekstrak

a. Pengumpulan sampel.

Sampel yang diambil adalah daun handeuleum dari daerah Cibalong, Tasikmalaya.

b. Pengolahan sampel

Pembuatan Simplisia

Daun handeuleum kemudian disortasi basah, setelah itu dilakukan pencucian simplisia menggunakan air bersih yang mengalir untuk menghilangkan zat pengotor. Proses pengeringan daun handeuleum dilakukan dengan menggunakan oven simplisia yang bertujuan untuk mengurangi kadar air dan mencegah pertumbuhan mikroorganisme, setelah dikeringkan kemudian disortasi kembali dan dilakukan proses penyerbukan sehingga diperoleh serbuk simplisia daun handeuleum.

Pembuatan Ekstrak

Serbuk simplisia dimasukkan kedalam maserator dengan penambahan pelarut yang sesuai, pelarut yang digunakan adalah etanol 70%. Pelarut ditambahkan sampai simplisia terendam, diamkan selama 3x24 jam dengan pergantian pelarut setiap 1x24 jam sambil diaduk sesekali, filtrat yang diperoleh dikumpulkan kemudian diuapkan dengan menggunakan evaporator atau penguapan temperatur hingga didapat ekstrak kental. Rendemen ekstrak yang diperoleh dihitung dengan persentase bobot b/b.

Penapisan Fitokimia

a. Pemeriksaan Golongan Senyawa Flavonoid

Larutan ekstrak direaksikan dengan serbuk Zn dan alkohol-asam

klorida 5N (1:1).Filtrat berwarna merah yang ditarik oleh amil alkohol menunjukkan terdapatnya senyawa flavonoid (Mustarichie, dkk, 2011).

b. Pemeriksaan Golongan Senyawa Tanin Dan Polifenol

Serbuk simplisia digerus dalam mortir dan dipanaskan diatas penangas air, kemudian disaring, kemudain filtrat yang didapat dibagi 2 bagian, bagian pertama direaksikan dengan larutan $FeCl_3$ 10%, terbentuknya warna biru hitam menunjukkan terdapat senyawa polifenol. Bagian kedua direaksikan dengan larutan gelatin 1%, terdapatnya endapan warna putih menandakan adanya senyawa tanin (Fansworth, 1966).

c. Pemeriksaan Golongan Senyawa Saponin

Sampel dimasukkan kedalam tabung reaksi, ditambahkan air panas 10 mL, setelah dikocok kuat-kuat selama 10 detik terbentuk buih yang tidak hilang kurang lebih 10 menit.Ketika penambahan asam klorida 2N, buih tidak hilang (Mustarichie, dkk, 2011).

d. Pemeriksaan Golongan Senyawa Monoterpenoid dan Seskuiterpenoid

Serbuk simplisia disari dengan eter, kemudian diuapkan sampai kering.Penambahan preaksi vanillin asam sulfat atau anisaldehyd-asam sulfat pada residu yang terbentuk, menghasilkan warna-warna menunjukkan adanya senyawa

monoterpenoid dan seskuiterpenoid (Mustarichie, dkk, 2011).

e. Pemeriksaan Golongan Senyawa Steroid dan Triterpenoid

Simplisia disari dengan eter, kemudain diuapkan sampai kering, residu yang dihasilkan ditetaskan preaksi Lieberman Burchard. Terbentuknya warnan hijau-biru menunjukkan adanya senyawa steroid, dan jika terbentuk warna ungu positif mengandung senyawa triterpenoid (Mustarichie, dkk, 2011).

f. Pemeriksaan Golongan Senyawa Kuinon

Sampel yang digunakan digerus dan dipanaskan diatas penangas air, kemudain disaring. Menunjukkan adanya senyawa kuinon ketika filtrat yang diperoleh ditetesi larutan NaOH, terbentuknya warna kuning–merah (Mustarichie, dkk, 2011).

Pembuatan Sediaan

HPMC dan gliserol dicampur aduk homogen, kemudian ditambahkan ekstrak daun handeuleum yang sebelumnya sudah ditambahkan etanol sebagian untuk melarutkan ekstrak. Kemudian diaduk sampai homogeny. Setelah itu, tambahkan asam oleat dan Tween 80. Campuran diaduk sampai homogen kemudian ditambahkan etanol sisa sedikit demi sedikit aduk sampai homogen. Masukkan ke dalam cawan petri diuapkan 3 jam pada suhu kamar dan di oven selama 5 jam pada suhu 50°C.

Evaluasi Sediaan

a. Pengamatan Organoleptik

Dilakukan dengan mengamati perubahan-perubahan yang meliputi bentuk, warna dan bau pada sediaan selama 24 jam.

b. Uji PH

Uji pH dilakukan dengan cara mengukur pH pada permukaan sediaan patch transdermal daun handeuleum. Nilai pH yang diinginkan ialah dalam rentang pH yang tidak mengiritasi kulit, yaitu 5–6,5.

c. Keseragaman bobot

Bobot patch ditimbang menggunakan neraca analitik, dimana untuk ditimbang masing-masing 3 patch kemudian ditentukan berat rata-rata dan standar devisiasinya.

d. Ketahanan lipat

Penguji ketahanan terhadap pelipatan dilakukan dengan patch berkali-kali pada posisi yang sama samapai patch robek. Jumlah lipatan tersebut yang dianggap sebagai nilai ketahanan terhadap pelipatan.

e. Uji ketebalan patch

Penguji ketebalan patch pada tiap formula adalah dengan mengukur ketebalan satu persatu pada 3 formulasi patch. Pengukuran tebal patch menggunakan alat micrometer dan dilakukan pada 3 titik yang berbeda.

f. Daya serap kelembapan (*moisture up take*)

Patch ditimbang kemudian disimpan pada suhu ruang di dalam desikator selama 24 jam. Setelah itu, disimpan pada suhu 40°C didalam climatic chamber selama 24 jam dan ditimbang kembali. Persen daya serap kelembapan dihitung dengan rumus berikut ini:

$$\%Kelembapan = \frac{\text{berat awal}-\text{berat akhir}}{\text{berat awal}} \times 100\%$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Ekstraksi dan Penafisan Fitokimia

Pembuatan ekstrak daun handeuleum dilakukan dengan metode maserasi. Metode maserasi dipilih karena dianggap lebih mudah dibandingkan metode lainnya, lebih aman, dan resiko kehilangan zat aktif lebih sedikit karena menggunakan metode ekstraksi dingin tanpa menggunakan pemanasan. Selain itu, senyawa flavonoid dari daun handeuleum yang diambil untuk dijadikan sebagai zat aktif dari sediaan pach

penurun panas tidak tahan terhadap pemanasan dan akan rusak apabila dilakukan pada ekstraksi panas. Sehingga pembuatan ekstrak kental daun handeuleum dilakukan dengan metode maserasi. Hasil rendemen ekstrak etanol daun handeuleum yaitu 28,2%, hal ini sesuai dengan Farmakofe Herbal dimana ekstrak yang baik dan memenuhi syarat apabila hasil rendemen lebih dari 10%.

Skrining fitokimia daun handeuleum dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kandungan senyawa yang terkandung dalam ekstrak daun handeuleum. berdasarkan tabel 1, ekstrak daun handeuleum mengandung senyawa flavonoid, kuinon, tannin, polifenol, monoterpenoid dan seskuiterpenoid. Kandungan flavonoid yang terdapat pada daun handeuleum memiliki berbagai macam efektivitas. Salah satu efektivitas senyawa flavonoid pada daun handeuleum yaitu: efek antipiretik, analgetik dan antiinflamasi.

Tabel 1
Hasil Fitokimia Ekstrak Daun Handeuleum

Kandungan kimia	Pereaksi	Hasil
Flavonoid	HCl, Serbuk Zn	+
Kuinon	NaOH	+
Tanin	Gelatin	+
Saponin	HCl	-
Polifenol	FeCl ₃	+
Steroid dan Triterpenoid	Lieberman Burchard	-
Monoterpenoid dan seskuiterpenoid	Vanillin asam sulfat	+

Flavonoid dapat memberikan efektivitas antipiretik dan antiinflamasi karena bekerja sebagai inhibitor cyclooxygenase (COX). Cyclooxygenase

(COX) berfungsi memicu pembentukan prostaglandin. Dimana prostaglandin berfungsi dalam proses inflamasi dan peningkatan suhu tubuh. Apabila

prostaglandin tidak dihambat maka terjadi peningkatan suhu tubuh yang akan mengakibatkan demam (Kalay., dkk, 2014).

Sediaan Pach Transdermal Ekstrak Daun Handeuleum

Tabel 2
Formulasi Pach Daun Handeuleum

Bahan		Formula 1	Formula 2	Formula 3
Ekstrak handeuleum	daun	0,2 g	0,6 g	1 g
HPMC		1 g	1 g	1 g
Gliserol		1 g	1 g	1 g
Asam Oleat		0,5 g	0,5 g	0,5 g
Tween 80		0,12 g	0,12 g	0,12 g
Etanol 70%		10 mL	10 mL	10 mL

Zat aktif ekstrak daun handeuleum yang digunakan dihitung berdasarkan konversi perbandingan ekstrak kerntal yang diperoleh dengan jumlah daun handeuleum yang digunakan oleh masyarakat. Jumlah daun handeuleum yang digunakan pada proses pengeringan sebanyak 300 daun dengan bobot ekstrak etanol daun handeuleum yang diperoleh sebanyak 28,2 gram. Daun handeuleum yang digunakan masyarakat Cibalong untuk pengobatan demam adalah sebanyak 7 daun maka dosis yang digunakan dalam pembuatan pach adalah:

$$\begin{aligned} \text{Konversi dosis} &= \frac{\text{bobot ekstrak}}{\text{jumlah daun}} \times \text{data empiris} \\ &= \frac{(28,2 \text{ gram})/300 \text{ lembar}}{7} \times 7 \\ &= 0,658 \text{ gram} \end{aligned}$$

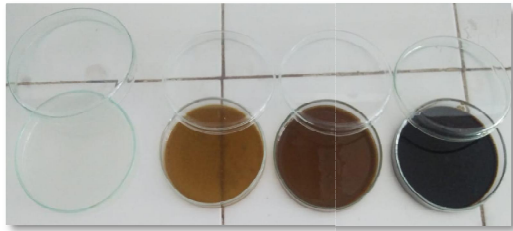
Berdasarkan konversi dosis, ekstrak daun handeuleum dapat memberikan efektivitas pada dosis 0,658 g. Maka dari itu, dosis tersebut dijadikan landasan penentuan pada formulasi 2 yaitu sebesar

0,6 g dan untuk formula 1 digunakan setengah dari dosis 2 sedangkan pada formulasi tiga digunakan bobot dua kali dari dosis yang digunakan pada formula 2.

Proses pembuatan sediaan pach dilakukan dengan metode penguapan pelarut (*solvent casting*). Waktu yang digunakan untuk penguapan dan pembentukan sediaan pach yang mudah dilepas adalah waktu yang ditetapkan berdasarkan hasil optimasi terlebih dahulu. Waktu yang digunakan untuk menguapkan etanol yaitu selama 3 jam pada suhu ruangan. Apabila etanol yang terdapat pada cawan petri tidak menguap seluruhnya, maka akan terbentuk lubang-lubang kecil pada permukaan pach pada saat di oven.

Selain optimasi waktu, optimasi suhu pun dilakukan untuk mendapatkan sediaan yang mudah dilepas dengan tingkat kelembaban yang sesuai dengan persyaratan mutu sediaan pach. Berdasarkan hasil optimasi, suhu yang

digunakan untuk proses pengeringan pada oven adalah 50 °C. Hasil dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1
Sediaan Pach Daun Handeuleum

Evaluasi sediaan pach dilakukan untuk mengetahui mutu pach daun handeuleum sudah sesuai dengan persyaratan atau belum.

Uji Organoleptik

Uji organoleptik dilakukan dengan mengamati warna, bau, dan tekstur dari sediaan pach. Hasil dapat dilihat pada table 3.

Evaluasi Sediaan Pach Daun Handeuleum

Tabel 3
Uji Organoleptik

Pengujian	Formulasi			
	1	2	3	basis
Warna	Coklat muda	Coklat	Coklat kehitaman	putih
Bau	Bau khas	Bau khas	Bau khas	Bau khas
Tekstrur	Halus	Halus	Halus	Halus

Uji pH

Uji pH sediaan dilakukan dengan menggunakan indikator universal. Berdasarkan hasil pemeriksaan dapat dilihat pada tabel 4 menunjukkan bahwa semua formula sediaan pach daun handeuleum memiliki pH 6 sesuai dengan pH kulit. Syarat pH kulit adalah 4,5 - 6,5 sehingga tidak mengiritasi pada saat penggunaannya.

Keseragaman Bobot Pach

Keseragaman bobot pach dapat dianalisis dari nilai rata-rata bobot pach dan nilai standar devisiasinya. Standar deviasi adalah ukuran yang digunakan untuk mengukur simpangan suatu data.

Semakin kecil nilai standar deviasi maka semakin rendah data menyimpang dari pengujian. Standar deviasi yang rendah menunjukkan bahwa titik data cenderung mendekati mean (rata-rata), sedangkan standar deviasi yang tinggi menunjukkan bahwa titik data tersebar pada rentang nilai yang lebih luas. Artinya semakin besar nilai standar deviasi suatu data maka semakin besar jarak setiap data dengan nilai rata-rata.

Berdasarkan tabel 4, standar deviasi pada masing-masing formula kurang dari 0,05 dimana berdasarkan literature standar deviasi yang baik apabila nilai standar deviasi $\leq 0,05$.

Tabel 4
Evaluasi Pach

Pengujian	F1	F2	F3
Bobot pach	2,59 ± 0,02	3,25 ± 0,01	3,43 ± 0,01
Tebal pach	0,71 ± 0,1	0,78 ± 0,04	0,46 ± 0,04
pH	6	6	6
Daya serap kelembaban	1,45%	1,19%	1,56%
Ketahanan lipat	>1000 kali	>1000 kali	>1000 kali

Ketahanan Lipat

Pengujian ketahanan lipat dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui ketahanan lipatan suatu pach. Peningkatan ketahanan lipat dari suatu pach menandakan bahwa pach memiliki konsistensi film yang baik sehingga tidak mudah robek pada saat penggunaan dan penyimpanannya.

Berdasarkan penelitian sebelumnya jumlah ketahanan lipat yang memenuhi standar apabila ketahanan lipat lebih dari 200 kali lipatan. (Rajesh dan Sujits, 2013; Sreenivas, 2012)

Hasil ketahanan lipat pada masing-masing formula setelah dilipat 1000 kali pach masih belum robek dan masih terlihat baik. Sehingga dapat dikatakan basis yang digunakan baik dan pach memenuhi standar.

Ketebalan Pach

Ketebalan pach berpengaruh terhadap penetrasi zat aktif kedalam kulit, semakin tipis pach yang dibuat maka penetrasi zat aktif kedalam kulit akan semakin baik karena media untuk zat aktif berpindah kecil.

Berdasarkan hasil percobaan pada tabel 4 dapat dilihat bahwa pach yang dibuat pada masing-masing kelompok < 1

cm, sehingga penetrasi zat aktif flavonoid pada pach daun handeuleum terhadap kulit memiliki penetrasi yang baik. Ketebalan pach juga dapat mempengaruhi terhadap sifat fisik pach, dimana pach yang tipis akan lebih mudah digunakan dan lebih diterima dalam pemakaiannya. (Prabakara, 2010)

Daya Serap Kelembaban

Daya serap kelembaban merupakan salah satu parameter respon untuk menentukan kemampuan sebuah pach dalam menyerap lembab. Semakin kecil nilai persentase daya serap kelembaban maka akan menghasilkan pach yang lebih relative stabil dan terlindungi dari kontaminasi mikroba. Sedangkan semakin besar nilai persentase daya serap kelembaban maka akan menghasilkan pach yang kurang stabil dan kontaminasi mikroba terhadap pach akan semakin tinggi, karena suhu yang lembab merupakan tempat yang baik dalam berkembang biakan mikroba.

Persen daya serap kelembaban berkaitan dengan hidrofilitas dari polimer atau plastizicer. Semakin tinggi hidrofilitas dari polimer atau plastizicer yang digunakan maka nilai persen daya serap kelembaban akan meningkat.

Hasil pada tabel 4 menunjukkan bahwa persen daya serap kelembaban pada masing-masing formula 1, formula 2 dan formula 3 berturut-turut adalah 1,45%, 1,19%, dan 1,56%. Berdasarkan nilai tersebut daya serap kelembaban pach daun handeuleum relative kecil sehingga pach yang dihasilkan dapat dinyatakan relative stabil sehingga dapat terlindung dari kontaminasi mikroba.

KESIMPULAN

Pach daun handeuleum yang dibuat dengan berbagai konsentrasi memiliki karakteristik fisik pach yang baik dan memenuhi persyaratan mutu sediaan pach yang baik.

SARAN

Perlu dilakukan pengujian efektivitas baik secara praklinik maupun klinik.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih kami haturkan kepada Kemenristek DIKTI yang telah memberikan hibah penelitian skema PKM-PE dan STIKes BTH Tasikmlaya atas dukungan berupa sarana dan prasarana.

DAFTAR PUSTAKA

Aisyah Fatmawaty, Michrun Nisa, Irmayani, Sunarti. 2017. Formulasi Patch Ekstrak Etanol Daun Murbei (*Morus Alba* L.) dengan Variasi Konsentrasi Polimer Polivinil Pirolidon dan Etil Selulosa. *Journal*

of Pharmaceutical and Medicinal Sciences, 2017 2(1): pp 17-20

Ammar, H.O., dkk., 2009, polymeric matriks sistem for prolomged delivery of tramadol hydrochloride part 1: physichocemical evaluation, *AAPS pharm Scitech.*, 10:7-19

Ermawati, E.F., 2010, Efek Antipiretik Ekstrak Daun Pare (*Momordica Charantia* L.) Pada Tikus Putih Jantan, skripsi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.

Kalay, S., Bodhi, W., dan Yamlean, P., 2014, Uji Efek Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Prasman (*Eupatorium Triplinerve* Vahl.) pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus* L.) yang di induksi Vaksin Dpt Hb, *ISSN* 2302– 2493.

Kavitha dan More Mangesh Rajendra. 2011, Design And Evaluation Of Transdermal Films Of Lornoxicam. *International Journal of Pharma and Bio Sciences* Vol 2 issue 2 : 1-9

Markham, K.R., 1981, *Cara Mengidentifikasi Flavanoid*, Penerbit ITB, Bandung. Pp 38

Patel Dipen.,Sunita A., Chaudharty, et al., 2012. Transdermal drug delivery sytem: a review. *Asian journal of pharmaceutical and clinical research*. Vol:1 No.4:1-10

Parivesh,S., Dwivedi,S.,and Dwivedi,A.2010, Design, evaluation, parameters and marketed products of transdermal patches : a Review

- internasional journal of pharmacy research*. 3 (2:235-249).
- Prabhakara, P., Koland, M., Vijaynaraya, K., Haarris, NM., Shankar, G., Mohd, G A., Narayana, C.R., Satyanarayana, D., 2010, preparation and evaluation of transdermal patches of papaverin hydrochloride, *J.Res.Pharm .*, 1:259-266
- Rajesh S., Sujith S. 2013, Permeation Of Flurbiprofen Polymeric Film Through Human Cadaver Skin. *International Journal of Pharm Tech Research Vol.5*, No.1, pp 177-182. ISSN : 0974-4304
- Rowe , R C., Sheskey, P J., & Owen, S.C. 2006, Handbook of pharmaceutical Exipient 5th Edition. London: pharmaceutical press& American pharmacist association
- Santosh S., Sunita S., dan Rupesh R. 2011, A novel herbal formulation in the management of diabetes, *int J Pharma Investing* :222-226
- Sateesh K., Vinod N., and Ramesh P. 2002, polymers in transdermal drug delivery systems, *pharceutical technology*. 1-11.
- Shams, M.S, Alam, MI., Ali, a., Sultana, Y., Dan Aqil, M., 2010, Pharmacodimic of a losartan transdermal sistem for treatment of hypertension. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 36 (4):385-392)
- Sugiarto Puradisastra. 2015, Pengaruh ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* L.) terhadap durasi penyembuhan luka insisi pada mencit swiss Webster, fakultas kedokteran, universitas kriaten maranatha; Bandung
- Tukiran, Suyatno, dan Hidayati, N., 2014, Skrining Fitokimia Pada Beberapa Ekstrak dari Tumbuhan Bugenvil (*Bougainvillea Glabra*), Bunga Sepatu (*Hibiscus Rosa-Sinensis* L.), dan Daun Ungu (*Graptophyllum Pictum* Griff), ISBN : 978-602-0951-00-3