

**FORMULASI PATCH ANTIPIRETIK YANG MENGANDUNG EKSTRAK COCOR BEBEK
(*Kalanchoe pinnata*)**

Antipyretic Patch Formulation Containing Extract (Kalanchoe Pinnata)

Santi Sinala*, Ismail Ibrahim, Sisilia Teresia Rosmala Dewi

Poltekkes Kemenkes Makassar

* Koresponden Email : santisinala@poltekkes-mks.ac.id

DOI: <https://doi.org/10.32382/mf.v17i1.1972>

ABSTRACT

Fever in children requires special treatments coupled with practical use of drugs. Therefore, this research aims to formulate antipyretic patch preparations containing *Kalanchoe pinnata* plant extracts. The plant was first extracted using the maceration method, meanwhile, the patch formulation was made with 3 different concentrations of Na CMC base. Thereafter, the extract was then added to the base patch. The three formulas were tested for the characteristics, namely organoleptic, weight uniformity, thickness, percentage of water loss, pH, and folding resistance. The results showed that the three formulas have the same organoleptic color, namely green, F1 is not homogeneous, while F2 and F3 are homogeneous. Moreover, the three formulas met the weight uniformity requirements, while in the thickness test, F3 is thicker compared to F2 and F1. F3 has a water content greater than F2 and F1, meanwhile, the three formulas have a pH of 6 and folding resistance > 300 times. Based on the results, Formula 2 (F2) has better physical stability compared to F1 and F3.

Keywords: *Kalanchoe pinnata*, *patch*, antipyretic

ABSTRAK

Demam pada anak membutuhkan penanganan khusus dimana penggunaan obat harus lebih praktis. Penelitian ini akan memformulasi sediaan patch berbahan dasar tanaman cocor bebek. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi sediaan *patch* antipiretik yang mengandung ekstrak tanaman cocor bebek. Tanaman cocor bebek terlebih dahulu diekstraksi menggunakan metode maserasi untuk menghasilkan ekstrak. Formulasi *patch* dibuat dengan 3 konsentrasi basis Na CMC yang berbeda. Ekstrak kemudian ditambahkan ke dalam basis *patch*. Ketiga formula diuji karakteristiknya meliputi uji organoleptis, keseragaman bobot, uji ketebalan, persentase kehilangan air, uji pH dan uji daya tahan lipat. Hasil pengujian diperoleh dimana ketiga formula memiliki organoleptis warna yang sama yaitu hijau, F1 tidak homogen, sedangkan F2 dan F3 homogen. Pada uji keseragaman bobot, ketiga formula memenuhi syarat keseragaman bobot. Pada uji ketebalan, F3 lebih tebal dibandingkan dari F2 dan F1. F3 memiliki kadar air yang lebih besar dibandingkan dengan F2 dan F1. Pada uji pH, ketiga formula memiliki pH 6 dan memiliki kemampuan bertahan meski telah dilipat >300 kali. Formula 2 (F2) memiliki kestabilan fisik yang lebih baik dibanding dari F1 dan F3.

Kata Kunci : Cocor bebek, *patch*, antipiretik

PENDAHULUAN

Demam merupakan salah satu keadaan kesehatan yang terganggu dimana sering dijumpai pada anak. Demam adalah keadaan temperatur tubuh berada di atas temperature batas normal, yaitu temperatur tubuh di atas 38 °C. (Tortora,1990). Keadaan demam pada anak yang sering terjadi dan muncul tiba-tiba membuat dimana seorang ibu harus selalu

menyiapkan penanganan demam di rumah misalnya mempersiapkan obat penurun deman (antipiretik) di kotak obat.

Pengobatan demam pada anak biasanya menghadapi kesulitan tersendiri dimana karena tidak semua pasien anak dapat dan suka minum obat, sehingga diperlukan penggunaan obat yang lebih praktis. Penggunaan obat menggunakan jalur transdermal merupakan salah satu aplikasi yang

efektif dan praktis. Salah satu penggunaan jalur transdermal adalah penggunaan sediaan *patch*. Menyesuaikan dengan kondisi anak, maka para orang tua kebanyakan lebih memilih menggunakan sediaan *patch* untuk mengobati demam dengan alasan kepraktisan, kenyamanan dan kemudahan pada penggunaannya pada anak. Berkembangnya pengetahuan dan teknologi, bidang Farmasi juga membuat terobosan baru yaitu membuat sediaan seperti kompres pada dahi namun lebih efisien dan efektif. Hal ini dapat dilihat pada sediaan Bye-Bye Fever[®], dimana sediaan ini diletakkan di dahi.

Patch transdermal merupakan sediaan *drug delivery systems* yang memiliki perekat dengan sifat yang lunak, dimana mengandung senyawa obat, yang nantinya akan melepaskan zat aktif dalam dosis tertentu melalui kulit. Melalui bentuk sediaan patch transdermal jumlah pelepasan obat yang diinginkan dapat dikendalikan, durasi penghantaran aktivitas terapeutik dari obat, dan target penghantaran obat ke jaringan yang dikehendaki. Tujuan dari pemberian obat secara transdermal adalah obat dapat berpenetrasi ke jaringan kulit dan memberikan efek terapeutik yang diharapkan (Verma, 2011)

Di masyarakat, penanganan demam pada anak secara tradisional dilakukan dengan menggunakan tanaman cocor bebek (*Kalonchoe pinnata*). Tanaman ini ditempel di dahi anak yang demam. Secara empiris tanaman ini sering digunakan untuk mengobati bisul, menurunkan demam, peluruh dahak, radang amandel, dan pengobatan luka bakar. Tanaman cocor bebek merupakan salah satu tanaman yang sering digunakan oleh masyarakat sebagai analgetik dan antipiretik dalam pengobatan secara turun temurun untuk mengobati demam, sakit kepala, radang sendi, reumatik dan berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan tahun 2012 oleh Afzal et al., menyatakan bahwa pengobatan tradisional menggunakan daun cocor bebek di negara-negara Asia termasuk Indonesia, memiliki efek analgetik yang disebabkan oleh kandungan senyawa steroid dan flavonoid yang terkandung di dalam daun cocor bebek tersebut (Afzal, 2012, Tanko, 2012, Safitri, 2013).

Menurut penelitian Wijayanti (2009) menunjukkan bahwa pada dosis 4,5 ml/kg BB tikus, filtrat daun cocor bebek memiliki efek antipiretik. Heni Purwitasari (2016) dalam penelitiannya menjelaskan bahwa ekstrak daun cocor bebek 50 mg dan ekstrak daun tembelean 720 mg merupakan kombinasi dosis yang paling efektif sebagai antipiretik. Selain itu telah diteliti efek analgetik dari tanaman cocor beber dalam penelitian Arrany Rahmaning Safitri (2013)

menunjukkan bahwa dosis analgetik yang optimal dari infusa daun cocor bebek yang dapat menurunkan jumlah geliat lebih banyak dari mencit dibandingkan dengan kelompok control positif dan perlakuan lainnya dengan proteksi sebesar 76,32%. Efek analgetik dari ekstrak etanol cocor bebek terhadap mencit juga telah diteliti Lara Amiyati (2015). Penelitian ini menunjukkan bahwa dosis efektif dalam menghambat jumlah geliat mencit adalah dosis 100 mg/kgBB ($p < 0,05$).

Beberapa efek farmakologi di atas dikarenakan adanya kandungan kimia yang terkandung dalam tanaman cocor bebek yaitu diantaranya alkaloid, fenol, flavonoid, saponin, tannin, triterpenoid, glikosida, karbohidrat, steroid dan asam amino (Matthew et al., 2013b).

Melihat efek farmakologi dari tanaman cocor bebek di atas, maka akan dibuat sebuah sediaan patch yang mengandung ekstrak cocor bebek untuk pengobatan demam. Polimer merupakan komponen utama dalam sediaan transdermal patch. Polimer menentukan dan mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan (Venkatalakshim. R, et al., 2012). Polimer yang digunakan sebagai pembawa ada dua jenis, yaitu polimer hidrofilik dan polimer hidrofobik (Rowe et al., 2009). Natrium CMC merupakan suatu polimer hidrofilik yang memiliki sifat dapat mengembang, sehingga akan mempengaruhi sifat fisik dari patch yang akan dibuat, berupa ketebalan, sifat organoleptis dan nantinya akan mempengaruhi proses kecepatan pelepasan zat aktif dari sediaan ke dalam kulit. Tujuan dari penelitian ini adalah membuat patch yang mengandung ekstrak tanaman cocor bebek dan menentukan mutu fisik sediaan patch yang mengandung ekstrak tanaman cocor bebek dengan variasi konsentrasi basis natrium CMC.

METODE

Jenis Dan Lokasi Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium dengan memformulasikan ekstrak cocor bebek dalam bentuk sediaan *patch*. Penelitian ini telah dilaksanakan pada bulan September 2019 – Desember 2020 di Laboratorium Teknologi Farmasi Poltekkes Kemenkes Makassar.

Populasi dan Sampel

Sampel yang digunakan adalah tanaman cocor bebek yang diperoleh dari kota Makassar

Alat dan Bahan Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah batang pengaduk, cawan porselin, gelas ukur 100 ml, kompor gas, sendok

tanduk, timbangan analitik, erlenmeyer, cawan petri, beaker gelas, kaca arloji, pipet tetes, pH meter, aluminium foil, Pengaris. Sedangkan bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tanaman cocor bebek, SMC (Sodium Carbosimetilcelulosa), Gliserin, Propilen glikol Aquadest, Etanol 70%, Etanol 96%.

Prosedur Kerja

1. Pembuatan Simplisia Cocor Bebek

Tanaman cocor bebek dicuci sampai bersih, kemudian dibuat dalam potongan kecil. Potongan-potongan ini kemudian dikeringkan dengan cara diangin-anginkan hingga kering.

3. Pembuatan Formulasi *Pacth*

- a. Rancangan Formula *pacth*, Tiap 20 gram formula mengandung

Tabel 1 : Rancangan formula *pacth*

Bahan	Bobot (gram)		
	F1	F2	F3
Ekstrak Cocor bebek	1	1	1
Sodium Carbosimetil	0,3	0,4	0,5
Celulosa			
Gliserin	0,12	0,12	0,12
Propilenglikol	0,04	0,04	0,04
Aquadest	10	10	10
Etanol 70%	8.54	8.44	8.34

- b. Pembuatan formulasi *pacth*

SCMC (*Sodium Carboxymetil Celulosa*) ditimbang kemudian dilarutkan dalam 10 gram aquadest, lalu diaduk hingga homogen. Setelah terbentuk konsistensi gel dan homogen, ditambahkan propilenglikol dan gliserin, kemudian dihomogenkan. Dalam wadah terpisah ekstrak cocor beber dilarutkan dalam sejumlah etanol 70% (jumlah dalam formula), hingga ekstrak larut sempurna. Larutan ekstrak kemudian dimasukkan ke dalam basis *pacth* dan dihomogenkan. Tahap selanjutnya bahan semua yang sudah homogen dituangkan ke cetakan sebanyak 20 gram, lalu diangin-anginkan pada suhu ruangan selama beberapa hari sampai kering, Setelah kering maka formulasi *pacth* dapat dipisahkan dari cetakan, kemudian dilapisi dengan backing membran tegaderem sehingga menjadi *pacth*, kemudian disimpan dalam wadah kedap

2. Pembuatan Ekstrak Cocor Bebek

Simplisia cocor bebek diekstraksi dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 96% dengan cara merendam simplisia cocor bebek dengan pelarut etanol di dalam wadah maserasi. Perendaman dilakukan selama 3 x 24 jam sambil diaduk-aduk. Setelah 3 x 24 jam, hasil ekstraksi diserakai. Residu kemudian direndam kembali berulang-ulang hingga pelarut tidak berwarna lagi. Hasil perendaman dipekatkan dengan cara di rotavapor hingga diperoleh ekstrak pekat.

udara selama kurang lebih 7 hari kemudian sediaan *patch* dievaluasi.

4. Evaluasi sediaan *pacth*

a. Uji Organoleptis

Uji organoleptis meliputi pengamatan bau, bobot, warna dan bentuk, dari *pacth* yang telah dibuat ([R. Yogananda & Bulugondla, 2012](#))

b. Keseragaman bobot

Keseragaman bobot dihitung dengan cara menimbang 10 buah *pacth* yang diambil secara random dari setiap seri, kemudian dihitung bobot rata-ratanya.

c. Uji Ketebalan

Setiap *pacth* diukur ketebalan sisinya menggunakan menggunakan mistar atau mikrometer sekrup. Pengukuran ini dilakukan sebanyak tiga kali.

d. Persentase Kehilangan Air

Kehilangan air pada sediaan *pacth* ditentukan dengan cara menimbang awal *pacth* setelah dibuat sebagai

bobot awal, kemudian sediaan disimpan pada suhu ruangan selama 7 hari. Selama penyimpanan, sediaan ditimbang setiap hari hingga hari ke 7 (sebagai data). Setelah disimpan, pada hari ke 7, kemudian ditimbang sebagai bobot akhir. Persentase kehilangan air dapat dihitung dengan menggunakan rumus:

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

e. Uji pH

Diambil patch secara random, kemudian didispersikan dalam

sejumlah aquadest, diaduk hingga homogen. Setelah homogen, pH diukur dengan menggunakan kertas pH universal ([R. Yogananda & Bulugondla, 2012](#)).

f. Uji daya tahan lipatan (Folding Endurance)

Pengujian dilakukan dengan cara melipat *patch* secara berulang-ulang hingga maksimal 300 kali pada tempat yang sama atau pada posisi lipatan yang sama. Jika tidak memberikan hasil patah, maka sediaan mempunyai nilai daya tahan lipatan ([R. Yogananda & Bulugondla, 2012](#)).

HASIL

1. Rendamen Ekstrak

Dari hasil penelitian diperoleh rendamen ekstrak sebagai berikut

Tabel 2. Rendamen Ekstrak Etanol Cocor Bebek

Berat simplisia Kering (g)	Berat Ekstrak (g)	Rendamen Ekstrak Daun (%)
135.66	36.7	27.05

Sumber : Data Primer 2020

2. Uji Organoleptis

Tabel 3. Uji Organoleptis Sediaan Patch

Uji Organoleptis	F1	F2	F3
Warna	Hijau Muda	Hijau Muda	Hijau Muda
Bau	Ekstrak	Ekstrak	Ekstrak
Bentuk	Gel transparan	Gel transparan	Gel transparan
Homogenitas	Tidak Homogen	Homogen	Homogen

Sumber : Data Primer 2020

3. Uji Evaluasi Fisik

Tabel 4. Uji Evaluasi Fisik Sediaan Patch

Pengujian	F1	F2	F3
Keseragaman Bobot (g)	5.56	6.26	6.60
Ketebalan (cm)	0.10	0.17	0.23
Presentasi Kehilangan Air	8.07	5.94	2.75
pH	6	6	6
Daya tahan lipatan	<300	>300	>300

Sumber : Data Primer 2020



Gambar 1. Formula Sediaan Patch

PEMBAHASAN

Tanaman cocor bebek telah dikenal di masyarakat dan telah secara turun temurun digunakan sebagai obat. Salah satunya adalah penurunan demam terutama bagi anak balita. Penggunaannya pun sederhana, dimana daun cocor bebek ditumbuk, kemudian ditempelkan di dahi. Tanaman ini memberikan efek sensasi dingin di kepala, sehingga memberikan kesejukan bagi pasien. Hal ini didukung oleh beberapa penelitian yang menjelaskan bahwa tanaman ini mengandung senyawa yang mempunyai efek analgetik dan antipiretik. Efek dingin juga dihasilkan oleh kandungan air di helaian daun cocor bebek ([Biswas SK, et al, 2011](#))

Untuk mendapatkan zat aktif yang terkandung, dilakukan dengan cara mengekstraksi tanaman tersebut. Metode yang dipilih adalah metode maserasi. Dimana metode ini merupakan metode dingin, dimana tidak menggunakan pemanasan sehingga kestabilan zat aktif tetap terjaga.

Komponen utama pada sediaan *patch* adalah polimer. Polimer mengontrol laju pelepasan obat dari reservoir obat di *patch* transdermal. Salah satu polimer yang digunakan adalah natrium CMC. Na CMC ini mudah terdispersi dalam air dingin maupun air panas.

Propilenglikol meningkatkan pergerakan molekul air di dalam matriks. Menurut pada derajat kelarutan airnya, dimana semakin banyak plasticizer yang larut dalam air (propylene glycol) akan membuat saluran yang memungkinkan penetrasi yang lebih cepat dari media disolusi ke matriks polimer, juga plasticizer dengan berat molekul lebih rendah (propilen glikol) lebih banyak molekul per satuan berat dibandingkan dengan plasticizer dengan berat molekul tinggi. Ini molekul dapat lebih mudah menembus antara rantai polimer dari zat pembentuk film dan dapat berinteraksi dengan gugus fungsi tertentu dari polimer ([Nawal, 2001](#))

Dari uji organoleptis diperoleh data bahwa ketiga formula memiliki warna yang sama yaitu hijau, yang merupakan warna dari ekstrak. Bau dan bentuk juga sama yaitu berbau ekstrak dan berbentuk gel transparan. Formula I memiliki penampakan yang tidak homogen, sedangkan formula II dan III, homogen. Ketidakhomogen ini, disebabkan karena proses pengadukan yang tidak sempurna, karena natrium cmc sewaktu didispersikan dalam air, membentuk gelembung-gelembung udara.

Dari pengujian bobot dan ketebalan, diperoleh data dimana terjadi peningkatan bobot dan ketebalan sesuai dengan penambahan konsentrasi polimer natrium CMC. Semakin

banyak konsentrasi natrium CMC, maka konsistensi dari *patch* akan semakin kental, sehingga membuat sediaan makin berat dan tebal. ([Puspitasari, K.D, 2016](#)). Dari pengujian bobot dan ketebalan diperoleh juga data bahwa kedua pengukuran ini berada dalam rentang nilai yang seragam. Keseragaman nilai bobot dan ketebalan menunjukkan pula distribusi zat aktif yang seragam pula. Hal ini didukung pula karena pada proses pembuatan *patch*, zat aktif didispersikan terlebih dahulu dalam pelarut etanol.

Salah satu factor yang perlu ditinjau juga dalam pembuatan sediaan *patch* adalah factor ketebalan *patch*. Semakin ringan *patch*, maka akan semakin nyaman digunakan oleh pengguna khususnya anak-anak karena jika ringan, maka si pengguna merasa tidak menggunakan apa-apa. Ringan atau beratnya sebuah *patch* tergantung dari ketebalan *patch*, dan ketebalan *patch* meningkat berbanding lurus dengan peningkatan berat matriks, dalam hal ini penambahan bahan natrium CMC. Peningkatan berat ini disebabkan karena mengembangnya struktur ikatan rantai polimer dari natrium CMC yang diakibatkan oleh tertahan dan terjebaknya pembawa air dalam rongga polimer tersebut ([Rowe et al., 2009](#)). Makin banyak natrium CMC, maka banyak pula air yang teretensi, sehingga makin mengembang dan makin berat. (Kurniawati, 2016). Sediaan matriks *patch* yang terlalu tebal akan mempersulit lepasnya zat aktif dari *patch* ([Arifin et al., 2019](#)). Hal ini terlihat dari peningkatan bobot secara berurutan pada formula 1,2 dan 3.

Pengukuran pH dilakukan dengan tujuan menentukan pH dari sediaan apakah sesuai dengan pH tempat bekerjanya sediaan. Sedapat mungkin, pH sebuah sediaan harus sama dengan pH kompartemen dari tempat kerja. Hal ini disebabkan agar sediaan tersebut tidak menimbulkan efek iritasi pada tempat kerja, serta yang paling penting, agar zat aktif tersebut dapat terjaga kestabilannya dan dapat bekerja dengan baik di *side effect* tersebut, karena pH merupakan salah satu factor yang dapat mempengaruhi sifat dari suatu molekul obat. Dari hasil penelitian, diperoleh pH sediaan *patch* untuk semua formula yaitu 6. Hal ini telah sesuai dengan pH kulit yaitu 6-7 sebagai *side effectnya*, sehingga tidak akan menghasilkan efek iritasi.

Pengukuran kadar air tertinggi secara berturut-turut dari tertinggi ke rendah yaitu formula F3, F2 dan F1. Tingginya kadar air pada formula F3, karena pada formula ini mengandung natrium CMC dengan konsentrasi yang paling tinggi dibanding F2 dan F1. Seperti dijelaskan pada paragraph sebelumnya bahwa

makin banyak natrium CMC maka makin banyak kadar air yang akan tertahan dalam matriks polimernya. Hal ini juga juga didukung oleh sifat natrium CMC yang bersifat polimer golongan anionic yang memiliki kemampuan menarik air ([R. Yogananda dan Rakesh, 2012](#)).

Kadar air juga mengacu kepada factor kelembaban sediaan. Kelembaban suatu sediaan akan dapat mempengaruhi kestabilan sebuah sediaan farmasi ([Kumar et al., 2013](#)). Makin tinggi kadar air, maka makin lembab sediaan tersebut. Kelembaban pada suatu sediaan patch yang terlalu rendah dapat menyebabkan patch tersebut mudah rusak dan patah karena rapuh. Sedangkan jika kelembaban sediaan terlalu tinggi maka akan berpengaruh pada penyimpanan yang mudah rusak akibat mudah ditumbuhi oleh bakteri dan jamur, ([Mukherjee et al., 2005](#)), dimana hal ini disebabkan karena air merupakan media pertumbuhan yang baik bagi bakteri dan jamur.

Pengujian selanjutnya adalah daya tahan lipatan pada sediaan dimana sediaan dilipat berulang-ulang kali sebanyak minimal 100 kali hingga maksimal 300 kali pada tempat yang sama. Jumlah pelipatan menunjukkan nilai ketahanan matriks terhadap pelipatan sampai patah ([Pudyastuti et al., 2014](#)). Sediaan patch memenuhi kategori baik jika mempunyai nilai ketahanan lipat lebih dari 300 kali ([Jhawat et al., 2013](#)). Pada penelitian ini menunjukkan hasil dimana tidak terdapat kerusakan hingga pelipatan ke 300. Adanya tambahan gliserin sebagai plasticizer berinteraksi dengan polimer meningkatkan fleksibilitas secara molecular dari polimer ([Stukalin, 2010](#)) dengan cara gliserin membentuk lapisan elastis polimer sehingga tidak mudah sobek. Semakin elastis suatu polimer, maka akan semakin tahan terhadap lipatan.

KESIMPULAN

Dari penelitian ini, dapat ditarik kesimpulan yaitu :

1. Ekstrak tanaman cocor bebek dapat dibuat dalam bentuk *patch*
2. Formula II menghasilkan mutu fisik sediaan *patch* yang paling baik dibanding formula I dan Formula III.

SARAN

Setelah melakukan formulasi dan menguji kestabilan fisik formulanya, diharapkan selanjutnya untuk diadakan uji efektivitas secara *in vitro*.

DAFTAR PUSTAKA

- Afzal M, Gupta G, Kazmi I, Rahman M, Afzal O, Alam J, et al. Antiinflammatory and analgesic potential of A novel from Bryophyllum pinnatum. 2012; *Elsevier Journal Fitoterapia* 83:853-858.
- Arifin, A., Sartini dan Martianti. (2019). Evaluasi Karakteristik Fisik dan Uji Permeasi pada Formula Patch Aspirin menggunakan Kombinasi Etil Selulosa dengan Polivinilpirolidon. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 2(1), pp. 40-49.
- Amiyati, L, 2015, Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol Daun Cocor Bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers.) terhadap Mencit (*Mus musculus*) Jantan Galur Swiss, (Skripsi), *Pontianak Fakultas Kedokteran*
- Biswas SK, et al, 2011, Literature review on pharmacological potentials of *Kalanchoe pinnata* (Crassulaceae), Review, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* Vol. 5(10), pp. 1258-1262, Bangladesh
- Jhawat, Saini, Kamboj dan Maggon. (2013). Transdermal Drug Delivery System: Approaches and Advancements in Drug Absorption Through Skin. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 20 (1), pp. 47-56
- Kumar, S.V., Turun, P. dan Kumar T.A. (2013). Transdermal drug delivery system for nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A review, *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 3(5), pp. 3588-3605.
- Matthew S, Khosla KK, Matthew C, Bhowmik D. Preliminary phytochemical studies of *Kalanchoe pinnata*(Lam.) Pers. *J Med Plants Stud*, 2013b; 1: 19-23.
- Mukherjee, B., Kanupriya, M.S., Das, S. dan Patra B. (2005). Sorbitan monolaurate 20 as a potential skin permeation enhancer in transdermal patches. *The Journal of Applied Research*, 5(1), pp. 96-108.
- Nawal A. Rijab. Preparation and evaluation of fentanyl transdermal patches using lidocaine as a model drug and azelaic acid as a penetration enhancer. Ph.D. Thesis, Faculty of Pharmacy-University of Baghdad 2010

- Pudyastuti, B., Nugroho, A.K. dan Martono, S. (2014). Formulasi Matriks Transdermal Pentagamavunon-0 dengan Kombinasi Polimer PVP K30 dan Hidroksipropil Metilselulosa, *Jurnal Farmasi Sains Dan Komunitas*, 11(2), pp. 44-49.
- Puspitasari, K.D., Nurahmanto, D. dan Ameliana, L. (2016). Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Carbopol terhadap Moisture Content dan Laju Pelepasan Patch Ibuprofen In Vitro. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 4 (2), pp.229-234.
- Purwitasari, H., Yuliet, Ihwan, 2017, Efek Antipiretik Kombinasi Ekstrak Daun Cocor Bebek (*Kalanchoe pinnata* L.) Dan Ekstrak Daun Tembelekan (*Lantana camara* L.) Pers. terhadap Marmut (*Cavia porcellus*) dengan Demam yang Diinduksi Pepton, *GALENKA Journal of Pharmacy* Vol. 3 (1) : 43 – 48, Palu
- R. Yoganda & Bulugondla, Rakesh. 2012. An overview on mucoadhesif buccal patches. *Int J Universal Pharm and Life Sci.* Hal : 360-384.
- Rowe, R.C. et Al. (2009). *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*, 6th Ed, The Pharmaceutical Press, London
- Safitri AR. 2013. Uji efek analgetik infusa daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers.) terhadap mencit jantan galur Swiss yang diinduksi dengan asam asetat [Skripsi]. Pontianak Fakultas Kedokteran.
- Stukalin EB, Douglas JF and Freed KF, 2010. Plasticization and antiplasticization of polymer melts diluted by low molar mass species. *The Journal of Chemical physics* Feb; Vol. 132 (Issue 8):084504.
- Tanko Y, Mohammed A, Saleh MIA, Etta E, Bakp IG, Yerima M. 2012 Antinociceptive and anti-inflammatory activities of etanol extract of *Bryophyllum Pinnatum* laboratory animals.; *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (JDMS)* 3:46.
- Tortora, J. G. 1990. *Principles of Anatomy and Physiology. Edisi Keenam, Harper & Row Publisher, New York.*
- Venkatalakshim. R, Sudhakar, Yajaman, Chetty.C, Madhuchudan, sasikala.C & Varma.M, Mohan. 2012. Buccal drug delivery system using adhesive polimeric patches. *Int J Pharm Scie and Res.* Vol.3. Hal :38.
- Verma, Surender, Kaul, Mahima, Aruna, Rawat & Saini, Sapna. 2011. An overview on buccal drug delivery system. *Int J Pharm Sci and Res.* Vol. 2 (6). Hal : 1304 -13
- Wijayanti, Y, 2009. Pengaruh Berbagai Dosis Filtrat Daun Cocor Bebek Terhadap Penurunan Suhu Tubuh Tikus Putih Hipertermia, *Repisatory Universitas Muhammadiyah Malang.*

