



ANTI-ACNE PATCH FORMULATION SILKWORM COCOON WASTE WITH HPMC AND PVP VARIATIONS

Maria Ulfa*, Aisyah Fatmawaty, An M.R. Dambur

Department of Pharmacy, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar, Makassar, Indonesia

Submitted 03 December 2021; Revised 06 January 2023; Accepted 07 January 2023; Published 30 October 2023

*Corresponding author: mariaulfaadam@gmail.com

Abstract

Some topical preparations for acne have been developed in the form of gels and creams. However, it is still rarely developed in the form of a patch dosage form. Waste from silkworm cocoons has the activity of inhibiting the growth of acne-causing bacteria, can be formulated into patch preparations. This study aims to formulate anti-acne patches from silkworm cocoon waste with variations of HPMC and PVP. The formulation of the anti-acne patch from silkworm cocoon waste was made by mixing the lyophilisate of silkworm cocoon waste with a patch base with variations of HPMC and PVP. The formulations were divided into 3 with different concentrations of HPMC and PVP additives, namely formulas 1 (4:1), 2 (2,3:1), and 3 (1:1), respectively. The evaluations carried out included organoleptic examination, patch thickness, weight uniformity, fold resistance, moisture absorption, drying shrinkage. The results obtained showed that the concentration of the combination of HPMC and PVP polymers in the patch preparation gave different results from all evaluations that had been carried out, including organoleptic evaluation, weight uniformity, fold resistance, and drying shrinkage were in accordance with the requirements of a good patch. The optimum concentration of the combination of HPMC and PVP as a polymer in the anti-acne patch preparation from silkworm cocoons is formula 2 with a ratio of (2,3:1) as novelty in this study.

Keywords: anti-acne, cocoon waste, patch.

FORMULASI *PATCH* ANTI JERAWAT DARI LIMBAH KOKON ULAT SUTERA VARIASI HPMC DAN PVP

Abstrak

Saat ini telah banyak dikembangkan sediaan topikal untuk jerawat dalam bentuk gel dan krim. Namun masih jarang dikembangkan dalam bentuk sediaan *patch*. Limbah dari kokon ulat sutera memiliki aktivitas menghambat pertumbuhan bakteri penyebab jerawat, dapat diformulasi menjadi sediaan *patch*. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi patch antijerawat dari limbah kokon ulat sutera dengan variasi HPMC dan PVP. Formulasi patch anti jerawat dari limbah kokon ulat sutera dibuat dengan cara mencampur liofilisat limbah kokon ulat sutera dengan basis *patch* dengan variasi HPMC dan PVP. Formulasi sediaan dibagi 3 dengan konsentrasi kombinasi bahan tambahan HPMC dan PVP yang berbeda yaitu Formula 1 (4:1), 2 (2,3:1), dan 3 (1:1), masing-masing Evaluasi yang dilakukan meliputi pemeriksaan organoleptik, ketebalan patch, keseragaman bobot, ketahanan lipatan, daya serap kelembaban, dan susut pengering. Hasil yang diperoleh menunjukkan konsentrasi kombinasi polimer HPMC dan PVP dalam sediaan patch memberikan hasil yang berbeda dari semua evaluasi yang telah dilakukan, meliputi evaluasi organoleptik, keseragaman bobot, ketahanan lipatan, dan susut pengering sudah sesuai dengan persyaratan *patch* yang baik. Konsentrasi optimum kombinasi HPMC dan PVP sebagai polimer pada sediaan anti *acne patch* dari kepompong ulat sutera adalah formula 2 dengan perbandingan (2,3:1) sebagai kebaruan dari penelitian ini.

Kata Kunci: limbah kokon, *patch*, anti jerawat

1. Pendahuluan

Acne vulgaris atau Jerawat merupakan penyakit inflamasi menahun unit polisebasea, dengan gambaran klinis berupa komedo, papul, postul, nodul, dan jaringan parut. Jerawat merupakan masalah kesehatan yang serius bagi sebagian orang karena tingkat kekambuhan sangat tinggi. Data prevalensi di Indonesia mengatakan penderita jerawat pada rentang 80-85% terjadi pada usia remaja 15-18 tahun, 12% pada usia >25 tahun, dan 3% di usia 35-44 tahun¹.

Jerawat termasuk penyakit yang dapat sembuh dengan sendirinya dan ditemukan pada segala usia. Faktor penyebab diduga adalah hipersekresi sebum, hiper keratinisasi, koloni propionibakterium aknes (*P. acnes*) dan inflamasi. Faktor lain yang juga memicu terjadinya jerawat adalah faktor intrinsik yaitu genetik, ras, hormonal, dan ekstrinsik yaitu stress, iklim, suhu, kelembaban, kosmetik, diet, dan obat-obatan².

Terapi pengobatan untuk penyakit jerawat dapat berupa obat sintetik yang dapat diberikan dalam bentuk sediaan oral maupun topical. Obat-obatan sintesis antara lain retinoid, benzoil peroksida, isotretinoid, antibiotik, dan kontrasepsi oral³. Pemberian obat sintetik justru sering menimbulkan efek samping yang serius pada penderita penyakit jerawat berupa iritasi, radikal bebas, pengelupasan pada kulit, hingga penggunaan antibiotik dapat menyebabkan resistensi⁴. Masyarakat Indonesia sudah sejak dahulu memanfaatkan tanaman sebagai obat-obatan ataupun bahan kosmetik. Hingga sekarang pengobatan dari bahan alam telah banyak dikembangkan.

Salah satu bahan alam yang dapat digunakan dalam pengobatan dan bahan kosmetik adalah kokon ulat sutera. Kokon merupakan hasil pintalan dari ulat sutera yang berbentuk pipa (kepompong) yang pada umumnya digunakan sebagai bahan dasar pembuatan kain sutera. Seiring berkembangnya zaman pemanfaatan kokon ulat sutera tidak lagi hanya sebagai bahan dasar kain sutera melainkan sudah dapat dimanfaatkan diberbagai bidang kesehatan seperti kosmetik dan medis⁵. Pada proses

produksi kokon, ada sejumlah limbah kokon yang dihasilkan. Kokon-kokon tersebut menjadi limbah karena filamen yang ada pada kokon tidak dapat diurai menjadi benang. Berdasarkan data Kementerian Perindustrian RI, 2018 mengemukakan bahwa kokon yang cacat dihasilkan dari produk sampingan benang sutera bisa mencapai 8,78 % dari total produksi kokon⁶.

Limbah kokon mengandung protein serisin kehadiran asam amino yang sangat hidrofobik dan memiliki poteksi sebagai antioksidan, aktivitas antioksidan dari serisin dapat berperan dalam bidang medis sebagai antitumor, antimikroba, antiinflamasi, antikoagulan, kesehatan usus besar, memperbaiki sembelit dan melindungi tubuh dari obesitas. Kekuatan pelembab memungkinkan sebagai terapi untuk penyembuhan luka, merangsang proliferasi sel, perlindungan terhadap radiasi ultraviolet⁷, penelitian uji aktivitas dari limbah kokon dengan hasil yang didapatkan pada konsentrasi 5-10% dapat menghambat pertumbuhan bakteri penyebab jerawat⁸.

Sediaan transdermal memiliki beberapa jenis seperti krim, salep dan gel telah banyak dilakukan, sehingga dilakukan diinovasikan menjadi bentuk sediaan *patch* yang memiliki keuntungan yaitu pelepasan obat yang konstan, mudah digunakan, mengurangi frekuensi pemberian. *Patch* yang baik secara fisik harus fleksibel, tipis, halus, homogen, memiliki susut pengeringan dan daya serap kelembaban yang rendah⁹. Salah satu hal penting dari sediaan *patch* ini adalah disamping dapat digunakan untuk pengobatan jerawat, *patch* juga mampu menutupi jerawat dari kontaminan yang dapat memperparah jerawat.

Komponen utama sediaan *patch* adalah polimer. Polimer diperlukan untuk menentukan dan mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan. Polimer yang digunakan adalah kombinasi dari polimer Polivil Pirolidon (PVP) dan *Hidroxypropyl Methylcellulose* (HPMC). Polivil Pirolidon (PVP) sebagai polimer didasarkan pada sifat memberikan bentukan film yang baik, tidak mengiritasi dan mudah larut. *Hidroxypropyl*

Methylcellulose (HPMC) merupakan turunan selulosa mempunyai karakteristik pengembangan yang lebih baik dibanding polimer lain sehingga mampu melepaskan obat dari matriks relatif cepat^{9,10}. Kombinasi kedua polimer juga dapat memperbaiki sifat hidrasi, laju degradasi, dan kekuatan mekanik¹¹. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui karakteristik fisik dari *patch* yang dibuat dengan menggunakan polimer HPMC dan PVP dan untuk mengetahui konsentrasi polimer variasi HPMC dan PVP yang menghasilkan karakteristik *patch* yang baik. Berdasarkan parameter organoleptik, ketebalan *patch*, keseragaman bobot, ketahanan lipat, daya serap kelembaban, dan susut pengering.

2. Metode

2.1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah autoklaf (Nuaire®), *erlenmeyer* (Pyrex®), gelas piala (Pyrex®), *micrometer* sekrub (Tricle Brend®), pH meter (PL-700 PC), sentrifus (Gammy®), tabung sentrifus, timbang analitik (Mettler Teledo®).

2.2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah aqua destillata, DMSO (Dimetil Sulfoksida), liofilisat limbah kokon, natrium bikarbonat, HPMC (*Hidroxyproyl Methylcellulose*), PVP (*pilovinilpirilidon*), dan propilen glikol.

2.3. Prosedur

2.3.1. Pengambilan Sampel

Sampel diambil dari tempat pengolahan benang sutera di Kecamatan Donri-Donri,

Kabupaten Soppeng, Provinsi Sulawesi Selatan. Limbah kokon dibersihkan dari *floss* (serabut kokon) dan sisa pupa. Kulit kokon dibersihkan dengan air, kemudian dikeringkan. Kulit kokon dipotong-potong sekitar 1 cm².

2.3.2. Pembuatan Ekstrak

Ekstraksi serisin limbah kokon dilakukan dengan metode *degumming*. Limbah kokon sebanyak 80 gram ditambah *aquadest* sebanyak 2 liter dan Na₂CO₃ (0,05 M), diautoklaf pada suhu 120°C selama 30-60 menit. Kemudian, larutan hasil autoklaf disaring menggunakan kertas saring. Larutan serisin disentrifus dengan kecepatan 8000 rpm selama 5 menit. Kemudian dikeringkan dengan metode *freeze dry*.

2.3.3. Pembuatan Patch Transdermal

Dikembangkan HPMC dan PVP dengan aqua destillata diwadahi yang terpisah lalu di campur dan dihomogenkan. Liofilisat limbah kokon di larutkan dengan propilen glikol hingga larut dan ditambahkan kedalam campuran polimer, ditambahkan DMSO diaduk hingga homogen. Kemudian dituang kedalam cetakan *patch* lalu dikeringkan pada suhu kamar. Setelah kering *patch* dibungkus menggunakan aluminium foil dan disimpan dalam desikator.

2.3.4. Evaluasi Patch Transdermal

Pemeriksaan Organoleptis: Pemeriksaan organoleptis meliputi pengamatan tekstur, warna, bau dari *patch* yang dihasilkan¹⁰.

Ketebalan Patch: *Patch* yang dihasilkan diukur ketebalannya dengan menggunakan

Tabel 1. Formulasi *Patch* Liofilisat limbah kokon

Bahan	Formula (%)		
	F1	F2	F3
Liofilisat limbah kokon	0,45	0,45	0,45
HPMC	3,6	31,5	2,25
P V P	0,9	0,14	2,25
DMSO	4,5	4,5	4,5
Propilenglikol	9	9	9
Aqua Destillata ad	100	100	100

Keterangan : F I= (HPMC 4 : PVP 1); F II= (HPMC 2,3 : PVP 1); F III= (HPMC 1 : PVP 1)

Tabel 2. Pemeriksaan Organoleptik

Formula	Warna	Bau	Tekstur dan Karakteristik
FI	Tidak berwarna	Tidak berbau	Bulat, fleksibel
FII	Tidak berwarna	Tidak berbau	Bulat, fleksibel
FIII	kream	Tidak berbau	Bulat, fleksibel

Keterangan : F I= (HPMC 4 : PVP 1); F II= (HPMC 2,3 : PVP 1); F III= (HPMC 1 : PVP 1)

mikrometer dengan menggunakan ketelitian alat mikrometer Scrup 0,01 mm. Pengukuran dilakukan pada 3 titik berbeda¹².

Keseragaman Bobot: Masing-masing formula diambil tiga *patch* secara acak, ditimbang masing-masing, kemudian dihitung berat rata-rata *patch* pada masing-masing formula¹².

Ketahanan Lipat: Pengujian dilakukan dengan melipat *patch* berkali-kali pada posisi yang sama hingga *patch* tersebut patah. Banyaknya lipatan pada tempat yang sama tanpa patah dianggap sebagai nilai ketahanan terhadap pelipatan¹².

Daya Serap Kelembaban: *Patch* ditimbang dan disimpan dalam desikator yang mengandung larutan jenuh dari kalium klorida selama tiga hari. *Patch* kembali ditimbang dan ditentukan persentase kandungan lembabnya menggunakan rumus¹².

$$\% \text{ Kandungan lembab} = \frac{\text{Berat akhir} - \text{Berat awal}}{\text{Berat awal}} \times 100 \%$$

Susut Pengering: *Patch* ditimbang dan disimpan dalam desikator selama 24 jam yang mengandung silika. Setelah 24 jam *patch* ditimbang ulang dan ditentukan persentase susut pengeringan¹².

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

3. Hasil

3.1. Hasil Ekstraksi

Sebanyak 80 g limbah kokon dieskrasi dengan metode *degumming* dengan penambahan Na₂CO₃ (0,05 M), diautoklaf pada suhu 120°C selama 30-60 menit menghasilkan rendamen sebesar 28,75%.

3.2. Hasil Evaluasi Fisik

Data yang diperoleh dari hasil pengujian evaluasi fisik sediaan *patch* meliputi:

Pemeriksaan organoleptik: Hasil

pemeriksaan organoleptik dari *patch* liofilisat kokon formula FI, FII, dan FIII dapat dilihat di tabel 2. *Patch* yang dihasilkan sama-sama transparan berbentuk bulat sesuai dengan cetakan yang digunakan dan fleksibel atau lentur dan dari ketiga formula *patch* tidak memiliki bau.

Ketebalan Patch: Hasil pengamatan ketebalan *patch* dapat dilihat pada tabel 3. menunjukkan hasil dari ketiga formula tidak ada yang memenuhi *range* namun ketebalan rata formula II lebih mendekati *range* persyaratan ketebalan *patch* yang baik. Persyaratan untuk ketebalan *patch* yang ideal tidak dipersyaratkan, namun ketebalan *patch* yang sering digunakan bervariasi dari 0,15 mm – 0,21 mm¹⁰.

Keseragaman Bobot: Dari hasil evaluasi keseragaman bobot dapat dilihat pada tabel 3, setiap *patch* yang dihasilkan memiliki bobot yang berbeda pada tiap formula, hal ini disebabkan karena perbandingan jumlah polimer yang digunakan pada setiap formula berbeda. Pengujian keseragaman bobot pada tiap formula dilakukan untuk mengetahui bobot *patch* yang dihasilkan mempunyai bobot yang sama atau berbeda jauh.

Ketahanan Lipat: Hasil penelitian yang dilakukan, dilihat pada tabel 3, ketiga formula *patch* memenuhi standar ketahanan lipat, *patch* yang baik memiliki daya lipat dengan jumlah lipatan >200¹³. Dari evaluasi ketiga yang dibuat memiliki ketahanan daya lipat >200 pada satu titik, maka dapat disimpulkan untuk uji ketahanan lipat memenuhi persyaratan.

Daya Serap Kelembaban: Hasil evaluasi dapat dilihat di tabel 3, hasil yang didapatkan *patch* liofilisat kokon tidak dapat menyerap kelembaban terbukti dari bobot *patch* yang tidak berubah sebelum penyimpanan dan setelah penyimpanan, Nilai persentase daya serap yang rendah

Tabel 3. Evaluasi Fisik *Patch*

Formula	Evaluasi Fisik				
	Ketebalan (mm)	Keseragaman Bobot (g)	Ketahanan Lipat (jumlah lipatan)	Daya Serap Kelembaban (%)	Susut pengeringan (%)
I	5,4	0,54	300	0	0,54
II	0,4	0,4	300	0	0,72
III	12,22	0,33	300	0	0,73

Keterangan : F I= (HPMC 4 : PVP 1); F II= (HPMC 2,3 : PVP 1); F III= (HPMC 1 : PVP 1)

menghasilkan *patch* yang relatif stabil dan terlindung dari kontaminasi mikroorganisme. Nilai persen daya serap lembab dengan rentang yang dikehendaki <10%⁹.

Susut Pengeringan: Sediaan *patch* yang baik mengandung air dengan rentang kurang dari 10%¹⁵. Berdasarkan hasil yang didapatkan dapat dilihat di tabel 3 menunjukkan persentase yang dihasilkan ke 3 *patch* tersebut dibawah rentang kadar yang dipersyaratkan artinya memenuhi syarat. Kadar air dalam sediaan *patch* menunjukkan *patch* kering dan stabil dengan nilai susut pengeringan yang lebih kecil akan melindungi sediaan *patch* dari kontaminasi mikroba¹⁴.

4. Pembahasan

Ekstraksi serisin didapatkan dengan metode *degumming*. Metode ini merupakan proses penguraian serat sutera (fibroin) dari perekatnya (gum atau serisin) secara fisik yaitu dengan suhu 120°C dan tekanan tinggi⁷. Teknik *degumming* dapat menghasilkan rendamen protein serisin tinggi, persen rendamen yang diperoleh dari ekstraksi kokon menggunakan teknik *degumming* adalah sebanyak 28,875%. Serisin merupakan perekat seperti lem yang berfungsi mengikat setiap fibroin¹³, serisin larut dalam air panas, alkalis lemah dan sabun basa⁵.

Pada penelitian ini dilakukan pembuatan *patch* dari liofilisat kokon dengan menggunakan HPMC dan PVP sebagai polimer. Pemilihan *patch* sebagai bentuk inovasi menjadi sediaan yang dapat meningkatkan kepatuhan, keamanan dan kenyamanan lebih bagi pasien, serta sediaan *patch* dapat menutupi infeksi jerawat sehingga menghindari terjadinya kontaminasi oleh bakteri¹⁴. Keuntungan tipe ini yaitu tidak terjadi kebocoran membran sehingga tidak

terjadi pelepasan zat aktif dalam jumlah besar dan akan membentuk suatu sediaan *patch* yang nyaman untuk digunakan¹⁵.

Hasil evaluasi fisik *patch* dari liofilisat kokon dengan kombinasi polimer HPMC dan PVP. Evaluasi pertama dilakukan pemeriksaan organoleptik dengan cara diamati secara *visual* atau menggunakan panca indra meliputi : warna, bau, dan tekstur dari *patch* liofilisat kokon.

Pemeriksaan organoleptik dari *patch* liofilisat kokon formula FI, FII, dan FIII dapat dilihat di tabel 2. *Patch* yang dihasilkan sama-sama transparan berbentuk bulat sesuai dengan cetakan yang digunakan dan fleksibel atau lentur dan dari ketiga formula *patch* tidak memiliki bau. *Patch* yang baik memiliki bentuk fisik yang fleksibel, tipis, homogen, halus, memiliki susut pengering, dan daya kelembaban yang rendah¹⁶. Pengujian ketebalan *patch* akan mempengaruhi pelepasan zat aktif dari sediaan. Semakin tebal *patch* maka pelepasan zat aktif memerlukan waktu yang lebih lama untuk bisa berdifusi dari membran¹⁷. Selain itu *patch* yang tipis akan lebih mudah diterima dalam pemakaiannya¹⁸. Perbedaan dari hasil ketebalan *patch* dapat dipengaruhi oleh teknik penuangan *patch* kedalam cetakan¹⁹.

Ketahanan lipat merupakan salah satu parameter penting dari evaluasi fisik *patch* untuk mengetahui seberapa elastis atau fleksibel *patch* tersebut. *Patch* yang baik harus cukup elastis sehingga tidak mudah patah atau sobek²⁰. Peningkatan ketahanan lipat dari suatu *patch* menyimpulkan bahwa *patch* memiliki konsistensi film yang bagus sehingga tidak mudah robek atau patah pada saat penyimpanan²¹. Kombinasi dari HPMC dan PVP menghasilkan *patch* yang fleksibel, dimana memiliki sifat dari kedua polimer

tersebut hidrofobik dan hidrofilik yang mampu meningkatkan elastisitas dan kekuatan *patch* sehingga tidak mudah patah²².

Pengujian daya serap kelembapan merupakan suatu parameter untuk mengetahui kemampuan *patch* menyerap lembab. Nilai persentase daya serap rendah menunjukkan *patch* yang relatif stabil dan cenderung akan terlindung dari mikroorganisme. Daya serap kelembapan meningkat jika hidrofilitas dari polimer atau *plastizicer* yang digunakan juga tinggi²³.

Pengujian susut pengeringan merupakan suatu cara yang dilakukan untuk mengetahui kandungan lembab dalam *patch* dan bertujuan untuk memeriksa kehilangan air dari *patch*. *Patch* yang baik dan bagus tidak terlalu lembab karena akan mudah rusak atau sobek dan tidak boleh terlalu kering karena akan mudah patah atau rapuh^{16,20}.

5. Kesimpulan

Konsentrasi optimum kombinasi HPMC dan PVP yang paling baik sebagai polimer dalam sediaan *patch* anti jerawat dari limbah kokon ulat sutera adalah perbandingan 2,3:1, berdasarkan evaluasi organoleptik, keseragaman bobot, ketahanan lipatan, susut pengering, dan *adhesive*.

Daftar Pustaka

1. Kementerian Perindustrian RI. Tingkatkan Nilai Tambah, Industri Farmasi dan Kosmetik bisa Memanfaatkan Serisin. 2018. (akses 20 september 2021). Available from; <https://kemenperin.go.id/artikel/18924/Tingkatkan-Nilai-Tambah,-Industri-Farmasi-dan-Kosmetik-Bisa-Manfaatkan-Serisin>
2. Wasitaatmaja, Syarif M. Akne. FK. Balai Penerbit FKUI. Jakarta: 2018; hlm 107-33
3. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2016;74(5)
4. Madelina W, Sulistyaningsih. Review: Resistensi Antibiotik pada Terapi Pengobatan Jerawat. J Farmaka. 2018;16(2):105–17.
5. Kunz, R. I., Brancalhão, R. M., Ribeiro, L. F., & Natali, M. R. Silkworm Sericin: Properties and Biomedical Applications. BioMed research international, 2016, 8175701. <https://doi.org/10.1155/2016/8175701>
6. Deni, Diba F, Tavita GE. Kualitas kokon ulat sutera (*Bombyx mori* L.) Ras Cina, Ras Jepang, dan jenis hibrid dengan pakan daun murbei (The quality of silk worm cocoon (*Bombyx mori* L.) of Chinese cocoon, Japanese cocoon and Hybrid cocoon with Murbei leaf as a feed). J Hutan Lestari. 2019;7(2):874–83
7. Saha, J., Mondai, I., Sheikh, R., K., Habib, A., Extraction Structural and Fungsional Properties of Silk Serisin Biopolymer from Bombyx mori Silk Cocoon Waste, J Textile Sci Eng 2019; 9:390
8. Dambur AMR, Malluka R, Anton N, Kursia S. Formulasi Dan Pengujian Stabilitas Fisik Gel Antijerawat Liofilisat Limbah Kokon Asal Kabupaten Soppeng. J Farm Medica/Pharmacy Med J. 2019;2(2):70.
9. Patel D, Chaudhary SA, Parmar B, Bhura N. The Pharma Innovation Transdermal Drug Delivery System: A Review. Pharma Innov [Internet]. 2012;1(4):66–75. Available from: www.thepharmajournal.com
10. Fuziyanti N, Najihudin A, Hindun S. Pengaruh Kombinasi Polimer PVP:EC dan HPMC:EC Terhadap Sediaan Transdermal Pada Karakteristik Patch yang Baik : Review. Pharm J Indones. 2022;7(2):147–52.
11. Rajesh S., Sujith S., Permeation Of Flurbiprofen Polymeric Film Through Human Cadaver Skin. International Journal of Pharm Tech Research. 2013;5(1): 177-182
12. Patel D, Chaudhary SA, Parmar B, Bhura N. THE PHARMA INNOVATION Transdermal Drug Delivery System: A Review. Pharma Innov [Internet]. 2012;1(4):66–75. Available from: www.thepharmajournal.com
13. Sahu N, Pal S, Sapru S, Kundu J,

- Talukdar S, Singh NI, Yao J, Kundu SC. Non-Mulberry and Mulberry Silk Protein Sericins as Potential Media Supplement for Animal Cell Culture. *Biomed Res Int*. 2016;7461041. doi: 10.1155/2016/7461041
14. Riski R, Awaluddin A, Riko A. Formulation and Effectivity Study of Antipyretic Patch from Ethanol Extract of Bitter Melon Leaf (*Momordica charantia* L.). *J Pharm Med Sci*. 2020;5(1):1–6.
 15. Suryani, Musnina WOS, Ruslin, Nisa M, Aprianti R, Hasanah M, et al. Formulation and physical characterization of curcumin nanoparticle transdermal patch. *Int J Appl Pharm*. 2019;11(6):217–21.
 16. Iversen M, Monisha M, Agarwala S. Flexible, Wearable and Fully-printed Smart Patch for pH and Hydration Sensing in Wounds. *Int J Bioprint*. 2021; 8(1):447. doi: 10.18063/ijb.v8i1.447.
 17. Rahim F., Deviarney C., Yenti., R., Ramadani P. Formulasi sediaan patch transdermal dari rimpang rumput teki (*Cyperus rotundus*) untuk pengobatan nyeri sendi tikus putih jantan. *Scientia* 2016;.6(1)
 18. Nurahmanto D. Pengaruh perbedaan chemical penetration enhancer pada penetrasi, Enhancer pada penetrasi transdermal patch prometazin HCl. *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 2016; 2(2) : 208-2017
 19. Jaydatt K. jadhav, Sreenivas, Formulation and invitro evaluation of indomethacin transdermal patches using polymers PVP and etyl cellulose. *International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*, 2012; 4(1):1-7
 20. Patel D., Sunita A., Chaudhrty., Transdermal drug delivery system : a riview. *Sianjournal of pharmaceutical and clinical research*. 2012; : 1 No.4:1-10.
 21. Kumar, S.D.,Sairam, R., Karpagavalli,L., Maheswara,A., dan Narayanan, N.,. Formulation and Evaluation of Transdermal Patch Of Salbutamol. *Res Jour Phar Bio Chem Sci*. 2012; 3(3) : 1132-1139
 22. Fatmawaty A, Nisa M, Irmayani, Sunarti. Formulasi Patch Ekstrak Etanol Daun Murbei (*Morus Alba L.*) dengan Variasi Konsentrasi Polimer Polivinil Pirolidon dan Etil Selulosa. *J Pharm Med Sci*. 2017;2(1):17–2