OPTIMASI ASAM OLEAT, PROPILEN GLIKOL DAN IONTOFORESIS TERHADAP TRANSPOR TRANSDERMAL PROPRANOLOL HCL

Lucia Hendriati[1], Akhmad Kharis Nugroho[2]

[1] Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala, Surabaya, Indonesia
[2] Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Korespondensi: Dr. Akhmad Kharis Nugroho, S.Si, MSi., Apt.
Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada Sekip Utara Yogyakarta 55281, Indonesia, email: a.k.nugroho@gmail.com

ABSTRACT

The purposes of this study were to evaluate the influences of oleic acid, propylene glycol and iontophoretic on the transport of propranolol HCl and to know optimum formula. Eight conditions were prepared according to 2^3 factorial design emplyoing oleic acid, propylene glycol, and iontophoretic. Enhancement effect on transport of propranolol HCl was investigated across hairless rat skin. The study was carried out by using vertical diffusion cell. Transport of propranolol HCl across membrane was determined spectrophotometrically. Data were analysed based on compartment modeling to determine transport kinetics and then the optimum formula was proposed. The transport kinetics of propranolol HCl followed first order. Oleic acid and propylene glycol increased the potential of the drug to difuse (AD) but had no effect on drug release rate from donor compartement to membrane (Ka) and from membrane to acceptor compartment (K_R). Iontophoretic increased Ka and decreased K_R. Based on values of Ka, AD, K_R, optimum formula containing oleic acid, propylene glycol and iontophoretic which have the percentage and current density of 4,8%, 20% and 0,11 mA/cm^2, respectively.

Keywords: propranolol HCl, transdermal, enhancer

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh asam oleat, propilen glikol dan iontoforesis terhadap parameter transpor transdermal propranolol HCl dan mengetahui komposisi formula optimum. Delapan formula disusun berdasarkan desain faktorial 2^3 dengan menggunakan pemacu transpor asam oleat, propilen glikol dan iontoforesis. Pengujian penetrasi dilakukan secara *in vitro* menggunakan sel difusi. Kulit tikus sebagai membran mengalami praperlakuan dengan asam oleat dan propilen glikol, diikuti dengan iontoforesis. Jumlah propranolol HCl yang tertranspor ditetapkan dengan metode spektrofotometri. Analisis data menggunakan modeling berbasis kompartemen dilanjutkan dengan pemilihan formula optimal. Transpor propranolol HCl dijelaskan melalui model tiga kompartemen. Asam oleat dan propilen glikol meningkatkan potensi obat tertranspor (AD), namun tidak mempengaruhi kecepatan absorbsi dari kompartemen donor ke kulit (Ka) maupun kecepatan pelepasan dari kulit ke kompartemen reseptor (K_R). Arus iontoforesis meningkatkan harga Ka dan menurunkan K_R. Berdasarkan harga parameter Ka, AD dan K_R, komposisi formula optimum adalah asam oleat 4,8%, propilen glikol 20% dan iontoforesis 0,11% mA/cm^2.

Kata kunci: propranolol HCl, transdermal, pemacu transpor

PENDAHULUAN

Salah satu obat β-bloker yang umum dipakai dalam terapi antiaritmia, antihipertensi, dan angina pektoris adalah propranolol HCl. Akan tetapi propranolol HCl menjadi subyek efek lintas pertama hepatik oleh CYP2C19 dan 2D6 setelah penggunaan per oral, sehingga menghasilkan bioavailabilitas sistemik hanya sekitar 15-23% (1,2). Untuk mengatasi permasalahan rendahnya bioavailabilitas tersebut adalah melalui penghantaran transdermal agar obat tidak mengalami efek lintas pertama hepatik (3).

Penetrasi obat melalui kulit harus melewati sawar utama yaitu stratum korneum. Untuk meningkatkan penetrasi obat melalui kulit dapat digunakann pemacu transpor yang memperbaiki penetrasi obat dengan mengubah struktur lipid sistem sawar stratum korneum. Bahan yang dapat dipakai sebagai pemacu transpor antara lain adalah asam oleat dan propilen glikol. Metode lain pemacuan transpor dengan cara fisis adalah iontoforesis yang memfasilitasi transpor molekul bermuatan dan molekul polar netral melalui kulit (4). Penggunaan pemacu transpor untuk penghantaran transdermal propranolol HCl diharapkan dapat meningkatkan jumlah propranolol HCl yang tertranspor.

Apabila transpor transdermal melalui kulit dijelaskan dengan model kompartemen, terdapat tiga kompartemen meliputi kompartemen donor yang melepaskan bahan obat, kompartemen kulit, dan kompartemen aseptor sebagai penerima bahan obat (5). Dibandingkan difusi pasif, penggunaan pemacu transpor dapat mengubah kinetika transpor propranolol HCl dalam ketiga kompartemen tersebut. Parameter kinetika transpor yang diamati meliputi kecepatan absorbsi dari kompartemen donor menuju kulit (Ka), jumlah obat yang tersedia untuk tertranspor dan kecepatan transfer massa dari kulit menuju kompartemen aseptor (KR) (5, 6)

Untuk memperoleh konsentrasi asam oleat dan propilen glikol serta arus iontoforesis yang menghasilkan parameter transpor propranolol HCl dengan nilai yang optimum, dapat digunakan teknik optimasi desain faktorial. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh konsentrasi asam oleat, propilen glikol dan intensitas arus iontoforesis serta interaksinya terhadap parameter transpor propranolol HCl dan mengetahui komposisi formula yang memberikan hasil optimum terhadap transpor propranolol HCl dalam sediaan transdermal.

METODE PENELITIAN

Bahan

Propranolol HCl derajat farmasi (diperoleh dari PT. Dexa Medica), propilen glikol (E.Merck), asam oleat (E.Merck), natrium dihidrogen fosfat monohidrat (E.Merck), dinatrium hidrogenfosfat (E.Merck), natrium klorida (E.Merck), asam sitrat (E.Merck), membran kulit tikus dari tikus galur Wistar (Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga). Semua bahan kimia merupakan derajat analisa, kecuali dinyatakan lain.

Alat

Sel difusi tipe vertikal (Departemen Teknik Fisika Institut Teknologi Bandung), *power supply* untuk iontoforesis (Leiden Amsterdam Center for Drug Research, Leiden Belanda), spektrofotometer UV (Hitachi U 1100).

Cara kerja

Preparasi kulit tikus: Kulit tikus yang diperoleh dari tikus galur Wistar dengan usia sekitar 4 bulan dengan berat 250 – 300 g yang telah dibunuh, dicukur rambutnya dengan menggunakan gunting. Kulit yang telah dicukur

disimpan pada suhu -4°C pada lemari es sampai akan digunakan.

Praperlakuan kulit tikus dengan pemacu transpor kimia: Praperlakuan kulit tikus dengan campuran yaitu asam oleat dan propilen glikol dilakukan selama 3 jam pada sel difusi. Kompartemen donor berisi campuran pemacu transpor kimia sesuai formula yang ditetapkan sebanyak 3 ml dan kompartemen aseptor berisi larutan dapar fosfat pH 7,4. Praperlakuan dilakukan satu hari sebelum penentuan penetrasi propranolol HCl dilakukan. Kulit tikus yang telah mengalami praperlakuan disimpan dalam lemari es suhu -4°C selama 24 jam. Sebelum digunakan kulit tikus direndam terlebih dahulu dalam larutan dapar fosfat isotonis pH 7,4 selama 1 jam.

Persiapan peralatan iontoforesis: Seluruh eksperimen menggunakan elektroda Ag-AgCl. Setiap selesai percobaan, elektroda AgCl diregenerasi dan Ag dibersihkan secara mekanis.

Formula berdasarkan metode desain faktorial: Delapan formula sediaan propranolol HCl 10% dirancang berdasarkan percobaan *factorial* 2^3, seperti pada tabel 1.

Tabel 1. Formula percobaan sesuai desain faktorial 2^3

Formula	Asam oleat (%)	Propilen glikol (%)	Iontoforesis (mA/cm^2)
(1)	1	5	0,050
a	10	5	0,050
b	1	20	0,050
ab	10	20	0,050
c	1	5	0,125
ac	10	5	0,125
bc	1	20	0,125
abc	10	20	0,125

Uji penetrasi secara in vitro: Uji penetrasi dilakukan dengan menggunakan sel difusi tipe vertikal yang dimodifikasi. Terdapat dua pipa samping, masing-masing berfungsi untuk pengambilan cuplikan sampel dan katoda AgCl. Luas area difusi 1,884 cm^2 dan volume kompartemen aseptor 20 ml. Kompartemen donor berisi propranolol HCl 0,5g/100ml dalam larutan dapar isotonis pH 5,0.sebanyak 3 ml dan tertutup rapat. Membran pemisah kompartemen donor dan aseptor adalah kulit tikus dengan diameter 1,5 cm. Kompartemen aseptor berisi dapar fosfat isotonis pH 7,4 sebanyak 20 ml dan distirer dengan kecepatan 780 rpm. Pengamatan dilakukan selama 3 jam dan sampel diambil pada waktu 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3 jam sebanyak 1,5 ml. Setiap kali pengambilan sampel dilakukan penambahan dapar fosfat isotonis pH 7,4 sebanyak 1,5 ml dan kadar propranolol HCl yang terpenetrasi ditetapkan dengan menggunakan spektrofotometer.

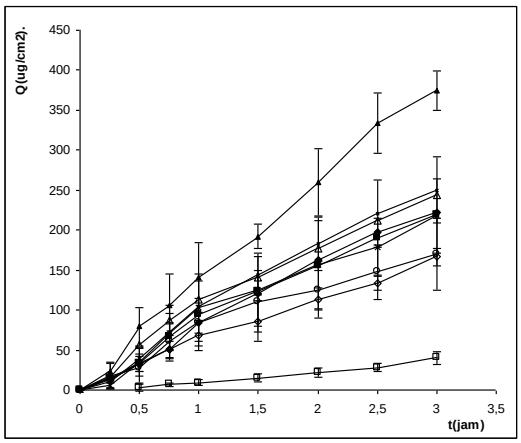
Analisis data

Hasil penelitian dianalisis menggunakan modeling berbasis kompartemen menggunakan *software* WinSAAM untuk prediksi matematis untuk kinetika transfer massa antar kompartemen. Untuk proses optimasi, data parameter yang diperoleh dari WinSAAM dianalisis dengan program statistik Design Expert ® 7.1.4 (Stat Ease, Inc - Minneapolis).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil uji penetrasi propranolol HCl sesuai formula desain faktorial

Profil penetrasi propranolol HCl melalui difusi pasif dan pemacu transpor tampak pada gambar 1. Pada proses difusi pasif tanpa pemacu transpor, jumlah propranolol HCl tertranspor paling rendah yaitu 2,67%, menandakan metode difusi pasif tanpa pemakaian pemacu transpor kurang mefasilitasi penghantaran propranolol HCl.



Gambar 1. Profil transpor transdermal propranolol HCl sesuai formula -1 (o), formula a (Δ), formula b (◊), formula ab (♦), formula c (■), formula ac (▲), formula bc (x), formula abc (*), tanpa pemacuan transpor (ϒ) (n = 6)

Hal tersebut terutama disebabkan karena propranolol HCl tebih banyak dalam bentuk terion dalam kompartemen donor, sehingga sukar untuk tertranspor melintasi membran (4). Untuk itu diperlukan metode fasilitasi penetrasi agar dapat meningkatkan fluks propranolol HCl. Secara kualitatif, penggunaan asam oleat, propilen glikol dan arus iontoforesis tampak memberikan peningkatan jumlah propranolol HCl tertranspor secara signifikan.

Analisis dengan modeling kompartemen melalui WinSAAM

Berdasarkan hasil pengujian evaluasi dengan metode WinSAAM kesesuaian model terbaik untuk penghantaran transdermal propranolol HCl adalah model tiga kompartemen dengan kinetika orde pertama (6). Model tersebut mengindikasikan potensi propranolol HCl tertranspor (*available dose*, AD) dengan kecepatan mengikuti orde satu akan terabsorbsi (Ka) dari kompartemen donor menuju kompartemen kulit, kemudian kulit melepaskan sejumlah obat dengan kecepatan tertentu (K_R) masuk dalam kompartemen aseptor. Selanjutnya dilakukan derivasi data menjadi parameter Ka, AD, dan K_R yang disajikan pada tabel 2.

Pada penghantaran secara transdermal, tidak semua obat yang berada dalam kompartemen donor dapat tertranspor melintasi membran sehingga nilai AD tidak sama dengan dosis bahan obat yang disediakan dalam kompartemen donor. Keberadaan stratum korneum dengan struktur yang kompleks menyebabkan tidak semua bahan obat dapat menembus sawar tersebut (7,8). Data parameter tersebut selanjutnya dianalisis dengan menggunakan *Design Expert 7.1.4* untuk mengetahui pengaruh masing-masing faktor beserta interaksinya khususnya untuk menentukan formulasi optimum.

Analisis berdasarkan desain faktorial

Berdasarkan perhitungan desain faktorial, persamaan polinomial parameter Ka adalah $Y1 = 0{,}5440 - 0{,}0036\ X_A - 0{,}0565\ X_B + 0{,}1140\ X_C - 0{,}0099\ X_AX_B + 0{,}0281\ X_AX_C + 0{,}0387\ X_BX_C + 0{,}0916\ X_AX_BX_C$. Melalui perhitungan anava diketahui bahwa iontoforesis dan faktor interaksi antara asam oleat, propilen glikol dan iontoforesis memberikan efek yang signifikan terhadap respon Ka.

Iontoforesis menjadi faktor yang paling berperan dalam penghantaran obat dari donor menuju kulit. Propranolol HCl yang memiliki nilai pKa 7,42 dalam kompartemen donor pH 5 berada dalam bentuk terionisasi (99,8%). Kondisi ini menguntungkan untuk proses iontoforesis karena semakin banyak propranolol H^+ akan membawa muatan dan bergerak dari anoda menuju katoda melalui kulit. Peningkatan arus iontoforesis meningkatkan kerapatan jumlah molekul obat pada pori sehingga meningkatkan jumlah obat tertranspor melalui membran kulit.

Tabel 2. Parameter Ka, AD, dan K_R transpor transdermal propranolol HCl

Formula	Ka (□g jam^{-1})	AD (jam^{-1})	K_R (□g jam^{-1})
-1	0,46 ± 0,04	230,79 ± 69,61	17,34 ± 13,55
a	0,59 ± 0,30	311,54 ± 51,92	5,07 ± 1,12
b	0,47 ± 0,26	224,90 ± 51,88	17,19 ± 19,67
ab	0,20 ± 0,07	495,86 ± 188,99	12,66 ± 6,45
c	0,74 ± 0,63	337,82 ± 159,36	4,04 ± 2,62
ac	0,62 ± 0,21	347,79 ± 174,43	5,44 ± 2,11
bc	0,54 ± 0,24	293,15 ± 93,95	12,19 ± 20,18
abc	0,75 ± 0,21	275,44 ± 48,43	3,09 ± 1,67

Berdasarkan perhitungan analisis varians, asam oleat dan propilen glikol tidak memberikan pengaruh yang signifikan karena melalui proses praperlakuan asam oleat dan propilen glikol telah tertranspor ke dalam kulit, sehingga tidak memiliki efek langsung terhadap transpor bahan obat dari kompartemen donor. Kombinasi antara asam oleat, propilen glikol dengan iontoforesis juga memberikan efek sinergis terhadap Ka. Praperlakuan dengan menggunakan asam oleat dan propilen glikol menyebabkan jalur interseluler lebih mudah dilalui karena ekstraksi lipid bilayer. Hal ini diduga akan memberikan tambahan jalur penetrasi untuk penghantaran iontoforesis, selain melalui folikel rambut. Untuk parameter AD yaitu jumlah bahan obat yang tersedia untuk proses difusi diperoleh persamaan polinomial sebagai berikut $Y2 = 314,6870 + 43,0140\ X_A + 7,6790\ X_B - 1,0879\ X_C + 20,3120\ X_AX_B - 44,9060\ X_AX_C - 36,9330\ X_BX_C - 27,2340\ X_AX_BX_C$. Melalui perhitungan anava diketahui asam oleat, interaksi antara asam oleat dan iontoforesis dan interaksi antara propilen glikol dan iontoforesis memberikan efek yang signifikan terhadap AD.

Berdasarkan persamaan desain faktorial, diketahui asam oleat merupakan pemacu transpor dengan efek utama. Asam oleat meningkatkan penetrasi dengan mempengaruhi bagian polar bilayer lipid sehingga lebih mudah dilalui oleh senyawa hidrofilik (9). Beberapa penelitian dengan menggunakan DSC untuk mengukur suhu fase transisi, FT-IR, spektroskopi Raman dan difraksi sinar X mengindikasikan bahwa asam oleat dalam domain lipid membentuk semacam pori yang menyebabkan molekul polar lebih mudah melewati (4).

Penggunaan asam oleat dan propilen glikol meningkatkan harga AD propranolol HCl. Hal ini diduga terjadi karena efek sinergisme kombinasi antara asam oleat dengan kosolven propilen glikol, sehingga efek asam oleat menjadi lebih besar. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya (10) yang menyatakan penggunaan propilen glikol bersama dengan asam oleat menyebabkan perubahan struktur lamela lipid stratum korneum secara

bermakna. Di sisi lain, penggunaan asam oleat saja menyebabkan terbentuknya formasi *lacuna* dimana struktur membran lipid tetap terjaga, sehingga menghasilkan pengaruh yang minimal terhadap permeabilitas barier. Menariknya, kombinasi antara asam oleat dengan iontoforesis memberikan efek turunnya AD secara signifikan. Demikian pula kombinasi antara propilen glikol dan iontoforesis menurunkan AD secara signifikan. Diduga peningkatan arus iontoforesis dan peningkatan pemacu transpor juga menyebabkan meningkatnya transpor ion dapar yang berada dalam kompartemen donor. Peningkatan transpor ion ini mengakibatkan kompetisi dengan propranolol HCl dan menyebabkan penurunan propranolol HCl yang dapat tertranspor, meskipun secara umum jumlah propranolol HCl yang dapat tertranspor tetap meningkat dibandingkan penghantaran dengan difusi pasif.

Persamaan polinomial untuk respon K_R yaitu kecepatan transfer massa dari kulit menuju kompartemen aseptor adalah $Y3 = 9,627 – 3,0587 X_A + 1,6530 X_B -3,432 X_C – 0,347 X_AX_B + 1,138 X_AX_C - 0,2065 X_BX_C -2,2804 X_AX_BX_C$. Berdasarkan uji anava, hanya iontoforesis memberikan efek menurunkan K_R yang signifikan. Cukup menarik bahwa peningkatan iontoforesis dari 0.05 mA/cm^2 menjadi 0,25 mA/cm^2 menurunkan harga intersep, meskipun harga K_R masih di atas harga K_R rata-rata difusi pasif. Pada proses iontoforesis, propranolol H^+ akan tertolak dari anoda menuju katoda. Propranolol H^+ dalam perjalanan menuju ke katoda tersebut sebagian akan terbawa aliran darah menuju sirkulasi sistemik, dan sebagian akan tetap tetarik menuju katoda sehingga tidak seluruh propranolol H^+ masuk ke kompartemen donor. Peningkatan arus iontoforesis hingga 0,25 mA/cm^2 meningkatkan kekuatan daya tolak anoda dan meningkatkan daya tarik katoda terhadap propranolol H^+. Proses tersebut diduga menyebabkan penurunan kecepatan proses transfer massa dari kulit menuju kompartemen aseptor. Harga K_R yang tidak mengalami peningkatan pada metode pemacuan transpor iontoforesis ini sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya (5). Pada penelitian tersebut iontoforesis tidak memberikan kontribusi yang signifikan pada transpor R-apomorphine dan rotigotine dari kulit ke kompartemen aseptor.

Secara umum, keseluruhan formula sesuai desain faktorial memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan parameter difusi pasif. Dengan demikian, metode peningkatan penetrasi dengan menggunakan pemacu transpor asam oleat, propilen glikol dan pemacu transpor fisis iontoforesis dapat meningkatkan penetrasi propranolol HCl secara transdermal.

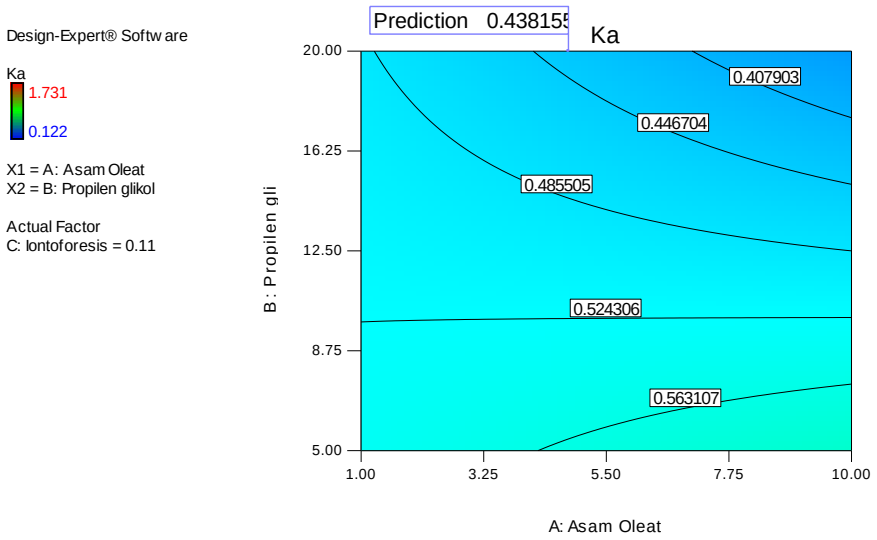
Penentuan Formula Optimum Teoritis

Kondisi yang diharapkan dalam proses transpor propranolol HCl tersebut adalah semua nilai parameter tersebut memiliki nilai yang maksimal. Secara umum harga Ka, AD dan K_R yang tinggi akan memberikan penghantaran transdermal propranolol HCl dengan karakteristik rentang terapi tercapai dalam waktu singkat dan memiliki durasi aksi yang lama.

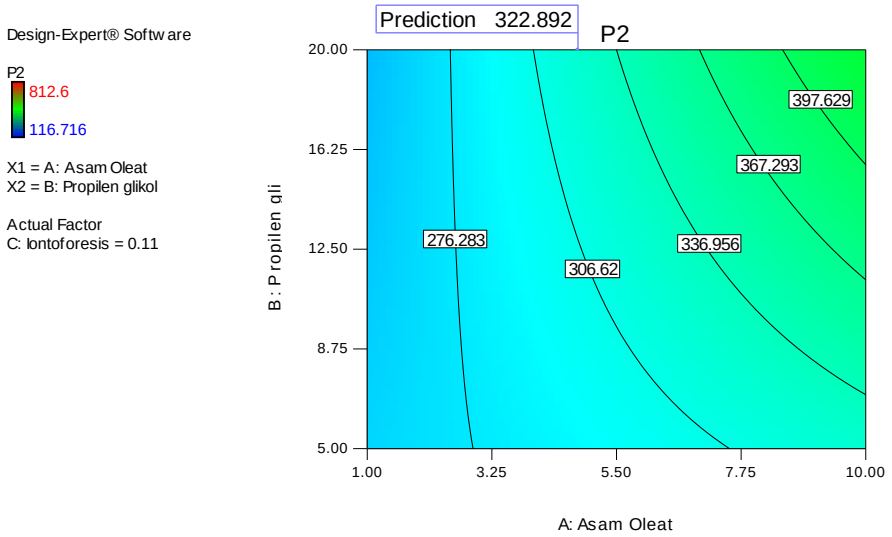
Formula optimal yang menghasilkan nilai parameter Ka, AD dan K_R dengan nilai tertinggi tersebut dipilih pada kondisi iontoforesis dengan arus yang paling rendah untuk menurunkan resiko iritasi karena arus yang tinggi. Formula yang memenuhi persyaratan tersebut adalah formula 4,8% asam oleat, 20% propilen glikol dan arus iontoforesis sebesar 0,11 mA/cm^2. Secara teoritis kondisi ini akan menghasilkan Ka 0,438 μg jam^{-1}, harga AD 322,892 μg dan K_R 13,136 μg jam^{-1}. *Contour plot* parameter Ka dengan kondisi

iontoforesis konstan dapat dilihat pada gambar 2.

Berdasar *contour plot* parameter Ka, prediksi Ka sebesar 0,438 μg jam^{-1} diperoleh pada konsentrasi asam oleat 4,8%, propilen glikol 20%, dan iontoforesis 0,11 mA/cm^2. Yang menarik dari *contour plot* tersebut, propilen glikol pada kadar sekitar 9% dengan arus iontoforesis konstan 0,11 mA/cm^2 menghasilkan harga Ka yang tidak dipengaruhi oleh kadar asam oleat yaitu sebesar 0,524 μg jam^{-1}. Pada konsentrasi di bawah 9%, peningkatan konsentrasi propilen glikol disertai peningkatan asam oleat meningkatkan harga Ka. Pada konsentrasi di atas 9%, peningkatan konsentrasi propilen glikol disertai peningkatan konsentrasi asam oleat menurunkan harga Ka. *Contour plot* parameter AD dengan kondisi iontoforesis terendah dan dibuat konstan dapat dilihat pada gambar 3.

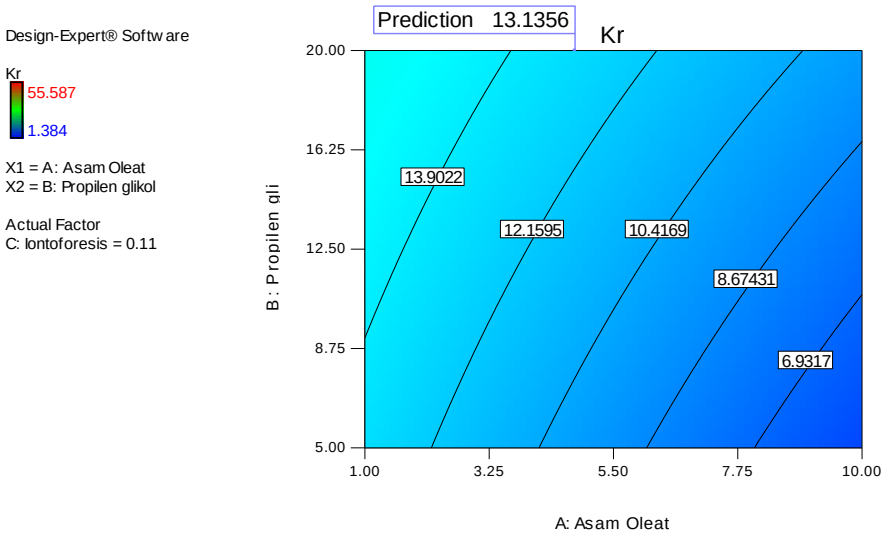


Gambar 2. *Contour plot* dari parameter Ka dengan iontoforesis konstan



Gambar 3. *Contour plot* dari parameter AD dengan iontoforesis konstan

Berdasar *contour plot* parameter AD, prediksi AD sebesar 322,892 μg diperoleh pada konsentrasi asam oleat 4,8%, propilen glikol 20%, dan iontoforesis 0,11 mA/cm^2. Asam oleat dan propilen glikol pada kondisi iontoforesis konstan akan berinteraksi mempengaruhi harga AD. *Contour plot* parameter K_R dengan kondisi iontoforesis terendah dan dibuat konstan dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. *Contour plot* dari parameter K_R dengan iontoforesis konstan

Berdasar *contour plot* parameter K_R, prediksi K_R sebesar 322,892 μg jam^{-1} diperoleh pada konsentrasi asam oleat 4,8%, propilen glikol 20%, dan iontoforesis 0,11 mA/cm^2.

KESIMPULAN

Peningkatan konsentrasi asam oleat dan propilen glikol secara signifikan meningkatkan potensi obat yang tertranspor (AD), tetapi tidak berefek terhadap kecepatan transfer massa dari kompartemen donor ke kulit (Ka) dan kecepatan transfer massa dari kulit ke kompartemen reseptor (K_R) dibandingkan respon rata-rata. Peningkatan arus iontoforesis secara signifikan meningkatkan harga Ka dan menurunkan K_R dibandingkan respon rata-rata. Interaksi asam oleat-propilen glikol-iontoforesis meningkatkan nilai Ka secara signifikan dibandingkan respon rata-rata. Interaksi asam oleat-iontoforesis dan propilen glikol-iontoforesis secara signifikan menurunkan nilai AD dibandingkan respon rata-rata.

Berdasarkan harga parameter Ka, AD dan K_R, komposisi formula optimum adalah asam oleat 4,8%, propilen glikol 20% dan iontoforesis 0,11% mA/cm^2. Formula tersebut akan menghasilkan harga parameter Ka 0,438 μg jam^{-1}, harga AD sebesar 322,89 jam^{-1} dan harga K_R 13,16 μg jam^{-1}.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rao PR, Reddya MN, Ramakrishna S, Diwana PV. Comparative in vivo Evaluation of Propranolol Hydrochloride After Oral and Transdermal Administration in Rabbits. Eur J Pharm Biopharm 2003; 56: 81-85.
2. Namdeo A, Jain NK. Liquid Crystalline Pharmacogel based Enhanced Transdermal Delivery of Propranolol Hydrochloride. Int J Pharm 2002; 82: 223-236.
3. Hendradi E, Isnaeni, Fridayanti A, Pujianti E. Optimasi Sediaan Transdermal Natrium Diklofenak Tipe

Matriks. Jurnal Farmasi Indonesia. 2011; 5(3): 108-116.
4. Benson HAE. Transdermal Drug Delivery: Penetration Enhancement Techniques. Curr Drug Delivery 2005; 2: 23-33.
5. Nugroho AK, Della-Pasqua O, Danhof M, Bouwstra JA. Compartemental Modeling of Transdermal Iontophoretic Transport: in vitro Model Derivation and Application. Pharm Res 2004; 21: 1974-1984
6. Hendriati L dan Nugroho AK. Prediksi Kinetika Transpor Transdermal Propranolol HCl dengan program WinSAAM. Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia 2011; 9(1): 60-67.
7. Soemargo F dan Hadisoewignyo L. Optimasi Formula tablet Lepas Lambat Ibuprofen. Jurnal Farmasi Indonesia. 2011; 5(4); 195-204.
8. William A. Transdermal and Topical Drug Delivery from Theory to Clinical Practice, Pharmaceutical Press, London, 2003; 37-84.
9. Trommer H and Neubert RHH. Overcoming the Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration. Skin Pharmacol Physiol . 2006;19: 106-121.
10. Jiang SJ and Zhou XJ. Examination of the Mechanism of Oleic Acid Induced Percutaneous Penetration Enhancement: an Ultrastructural Study . Biol Pharm Bull 2003; 26(1): 66-68.