

Pengaruh campuran asam oleat-propilen glikol dan iontoporesis terhadap transpor transdermal propranolol

The influence of oleic acid-propylene glycol mixture and iontophoresis to propranolol transdermal transport

Lucia Hendriati^{1*)} dan Akhmad Kharis Nugroho²

¹ Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Jl. Dinoyo 42 – 44 Surabaya 60265 Indonesia

² Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Sekip Utara Yogyakarta 55281, Indonesia

Abstrak

Propranolol mengalami metabolisme lintas pertama intensif sehingga bioavailabilitasnya pada pemberian per-oral rendah. Salah satu alternatif untuk mengatasi hal tersebut adalah melalui penghantaran transdermal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh campuran asam oleat - propilen glikol dan atau iontoporesis, terhadap transpor transdermal propranolol. Penghantaran propranolol diuji secara in vitro menggunakan sel difusi tipe vertical melalui kulit tikus yang telah dicukur rambutnya. Kulit mengalami praperlakuan dengan campuran asam oleat 10 % dalam propilen glikol 20 % selama 3 jam. Iontophoresis dilakukan dengan densitas arus 0,25 mA/cm² selama 3 jam. Kompartemen donor diisi larutan propranolol 5 mg/mL dalam dapar sitrat pH 5, sedangkan kompartemen aseptor berupa larutan dapar fosfat isotonis pH 7,4. Hasil penelitian mengindikasikan metode pemacuan transpor meningkatkan transpor transdermal propranolol secara in vitro ($p<0,05$). Penghantaran propranolol tanpa pemacu transpor menghasilkan fluks sebesar $13,16 \pm 0,79 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$. Penggunaan secara terpisah campuran asam oleat dalam propilen glikol serta iontoporesis menghasilkan fluks propranolol masing-masing sebesar $28,75 \pm 3,04 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$ dan $40,47 \pm 5,78 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$. Kombinasi kedua metode pemacuan transpor menghasilkan fluks sebesar $85,42 \pm 16,94 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$. Secara matematis, jika *patch* iontoporesis seluas 12 cm^2 digunakan pada kulit yang telah diberi praperlakuan pemacu transpor, konsentrasi tunak dalam plasma diprediksikan mencapai $24,65 \mu\text{g}/\text{mL}$ sehingga dosis harian propranolol dapat dipenuhi. Hal ini mengindikasikan prospek cerah penghantaran transdermal propranolol.

Kata kunci : propranolol, transdermal, pemacu transpor

Abstract

Propranolol has an intensive first pass metabolism, resulted in a low oral bioavailability. One alternative to circumvent such problem is the delivery by transdermal route. The objective of this study was to evaluate the effect of oleic acid 10 % (in propylene glycol 20 %) as enhancer, with and without iontophoresis, on transdermal transport of propranolol. Propranolol delivery was examined based on the in vitro transport studies across the rat skin (after hair removal) in a vertical diffusion cells system. Skin was pretreated with the mixture of oleic acid 10 % (in propylene glycol 20 %) for 3 hours. Iontophoresis was performed at a current density of 0.25 mA/cm² for 3 hours. Donor compartment was filled with propranolol solution (5 mg/mL in citric buffer pH 5), while the acceptor phase was filled with phosphate buffer saline at pH 7.4. The results indicate that the enhancement methods increase the transdermal penetration of propranolol ($p<0.05$). The flux without any enhancement methods was $13.16 \pm 0.79 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hour}$. The flux with

either oleic acid - propylene glycol pretreatment, iontophoresis or combination of both were $28.75 \pm 3.04 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hour}$, $40.47 \pm 5.78 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hour}$, and $85.42 \pm 16.94 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hour}$ respectively. Based on mathematics calculation, if an iontophoretic patch of 12 cm^2 is used after skin pretreatment with oleic acid - propylene glycol mixture, the steady state plasma concentration of propranolol could reach $24.65 \mu\text{g}/\text{mL}$. Therefore, therapeutic level might be achieved. This indicated a promising future of transdermal delivery of propranolol.

Key words : propranolol, transdermal, enhancer

Pendahuluan

Propranolol adalah senyawa β -blocker yang banyak digunakan dalam terapi antiaritmia, antihipertensi dan angina pectoris. Setelah penggunaan per oral, obat ini merupakan subyek metabolisme lintas pertama intensif oleh CYP2C19 dan 2D6 yang menyebabkan rendahnya bioavailabilitas sistemik (sekitar 15 – 23 %) (Rao dkk., 2003, Namdeo dan Jain, 2002). Salah satu alternatif untuk mengatasi permasalahan tersebut adalah pembuatan sediaan transdermal.

Transpor obat melalui sawar stratum korneum dapat diperbaiki dengan menggunakan senyawa-senyawa kimia yang berfungsi sebagai pemacu transport (*enhancer*), salah satunya adalah asam oleat (William, 2003). Asam oleat membutuhkan kosolven seperti propilen glikol untuk dapat mencapai bagian polar lipid dan menimbulkan aksi (Trommer dan Neubert, 2006). Strategi lain untuk meningkatkan transpor obat melalui kulit yaitu dengan pemanfaatan transpor secara fisis yaitu iontoporesis. Metode dengan penggunaan arus listrik pada intensitas rendah ini dapat memfasilitasi transpor molekul bermuatan dan molekul polar netral melalui kulit (Green dkk., 1993).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh campuran asam oleat 10 % dalam propilen glikol 20 % dan iontoporesis (densitas arus $0,25 \text{ mA}/\text{cm}^2$) yang diberikan secara terpisah maupun sebagai kombinasi terhadap transpor transdermal propranolol.

Metodologi

Bahan

Propranolol (garam HCl, derajat farmasi, diperoleh dari PT. Dexa Medica, Palembang Indonesia), propilen glikol (derajat analisa, E. Merck, Jakarta, Indonesia), asam oleat (derajat analisa, E. Merck, Jakarta, Indonesia), air untuk injeksi (Otsuka, Lawang, Indonesia), natrium dihidrogen fosfat monohidrat (derajat analisa, E. Merck, Jakarta, Indonesia), dinatrium hidrogenfosfat (derajat analisa, E. Merck, Jakarta, Indonesia), natrium klorida (derajat analisa, E. Merck, Jakarta, Indonesia), asam sitrat (derajat analisa, E. Merck, Jakarta, Indonesia), kulit tikus dari tikus galur Wistar berusia 3-4 bulan (Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia).

Alat

Neraca elektrik (Sartorius Basic MA 30, Goettingen, Jerman), sel difusi tipe vertikal (Departemen Teknik Fisika Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia), power supply untuk iontoporesis (Electronic Department, Leiden Amsterdam Center for Drug Research, Leiden, Belanda), multimeter digital (Krisbow, Jakarta, Indonesia), pengaduk magnetik, pH meter (Methrom 620, Methrom Herisam, Switzerland), dan spektrofotometer UV (Hitachi U 1100, Tokyo, Jepang).

Preparasi kulit tikus

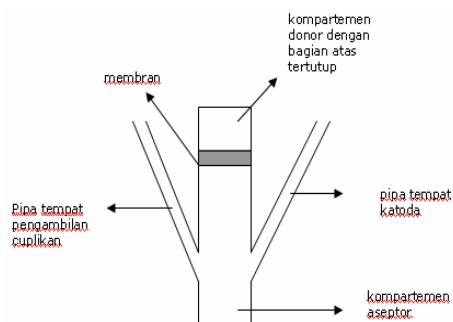
Kulit tikus diperoleh dari tikus galur Wistar dengan usia sekitar $4 \pm 0,2$ bulan dengan berat 250 – 300 g yang telah dicukur rambutnya secara manual. Kulit dipisahkan dari tubuh tikus dengan pembedahan, kemudian disimpan pada suhu -20°C sampai dengan digunakan pada uji transpor.

Praperlakuan kulit tikus dengan pamacu transpor kimia

Praperlakuan kulit tikus dengan campuran pamacu transpor kimia yaitu asam oleat 10 % dalam propilen glikol 20 % dilakukan selama 3 jam pada sel difusi. Kompartemen donor berisi campuran pamacu transpor kimia sesuai formula yang ditetapkan sebanyak 3 mL dan kompartemen aseptor berisi larutan dapar fosfat isotonis pH 7,4. Sebelum uji transpor kulit tikus yang telah mengalami praperlakuan dapat disimpan dalam lemari es suhu -4 °C selama tidak lebih dari 24 jam. Setelah ditiriskan, kulit tikus dihidrasi dalam larutan dapar fosfat isotonis pH 7,4 selama 1 jam.

Persiapan peralatan iontoporesis

Seluruh studi iontoporesis menggunakan elektrode Ag (anode) dan Ag|AgCl (katode). Setiap selesai percobaan, elektrode Ag dibersihkan secara mekanis dengan penyikatan sedangkan katode diregenerasi dalam larutan KCl 16 g/L dalam 0,9 % HCl sebanyak 100 mL dengan arus 3,0 mA selama 3 jam.



Gambar 1. Skema sel difusi tipe vertikal yang dimodifikasi.

Uji transpor secara *in vitro*

Uji transpor dilakukan dengan menggunakan sel difusi tipe vertikal (Gambar 1) sesuai rancangan kondisi pamacuan transpor pada Tabel 1. Bagian donor berisi 3 mL larutan propranolol 5 mg/mL dalam dapar sitrat pH 5,0. Membran pemisah kompartemen donor dan kompartemen aseptor adalah kulit tikus dengan luas 1,884 cm². Kompartemen donor berisi dapar fosfat isotonis pH 7,4 sebanyak 20 mL dan distirer dengan kecepatan 780 rpm. Pengambilan sampel (1,5 mL) dilakukan selama 3 jam pada 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; dan 3 jam.

Setiap pengambilan sampel dilakukan penambahan 1,5 mL dapar fosfat isotonis pH 7,4. Jumlah replikasi untuk masing-masing formula adalah 6 kali.

Tabel 1. Kondisi pamacuan transpor transdermal propranolol

Formula	Kondisi pamacuan transpor
F1	Tanpa pamacu transpor
F2	Asam oleat 10 % dalam propilen glikol 20 %
F3	Iontoforesis 0,25 mA/cm ²
F4	Asam oleat 10 % dalam propilen glikol 20 % + iontoporesis 0,25 mA/cm ²

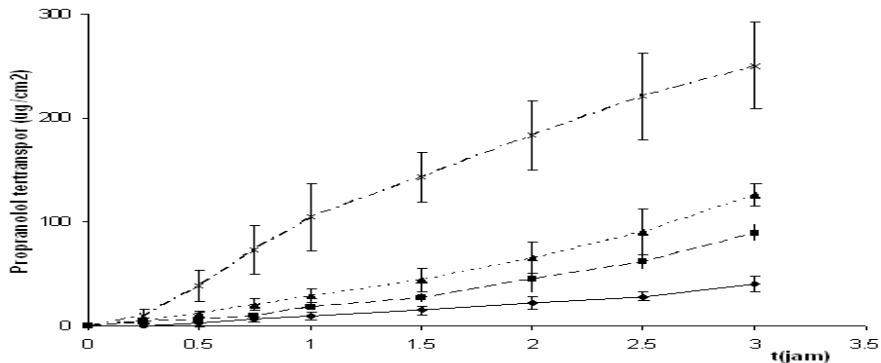
Kadar propranolol ditetapkan dengan menggunakan spektrofotometer pada $\lambda_{\text{maks}} = 290$ nm dan telah melalui proses validasi metode yaitu regresi linear dengan persamaan $y = 0,023x + 0,0424$ dengan koefisien korelasi $r = 0,9946$. Nilai LOD dan LOQ masing-masing adalah 1,99 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dan 6,67 Og/mL dengan nilai akurasi $100,31 \% \pm 1,53$ ($n = 3$) dan presisi CV 0,85 %.

Hasil dan Pembahasan

Hasil uji transpor propranolol dengan metode tanpa pamacu transpor, pamacu transpor asam oleat 10 % dalam propilen glikol 20 %, dan iontoporesis 0,25 mA/cm²

Profil propranolol yang tertranspor melintasi membran pada studi tanpa pamacu transpor, pamacu transpor asam oleat 10 % dalam propilen glikol 20 % dan iontoporesis 0,25 mA/cm² disajikan pada Gambar 2.

Gambar tersebut menunjukkan penggunaan pamacu transpor asam oleat 10 % dalam propilen glikol 20 % meningkatkan transpor propranolol dibandingkan dengan kondisi tanpa pamacu transpor. Tanpa pamacu transpor, propranolol mulai ter-transpor pada menit ke 30 sedangkan dengan adanya pamacu transpor asam oleat, propranolol mulai tertranspor pada menit ke 15. Pada menit berikutnya penggunaan pamacu transpor asam oleat meningkatkan propranolol tertranspor.



Gambar 2. Profil propranolol yang tertranspor melintasi membran melalui metode tanpa pamacu transpor (—), pamacu transpor asam oleat 10 % dalam propilen glikol 20 % (---), iontoporesis 0,25 mA/cm² (...) dan kombinasi asam oleat 10 % dalam propilen glikol 20 % dengan iontoporesis 0,25 mA/cm² (- · -).

Pada jam ke-3, jumlah propranolol tertranspor dua kali lebih banyak dibandingkan dengan tanpa pamacu transpor. Berdasar data kualitatif tersebut, pamacu transpor asam oleat dalam propilen glikol bukan hanya mempercepat proses transpor tetapi juga meningkatkan jumlah obat tertranspor.

Aplikasi iontoporesis juga meningkatkan transpor propranolol. Pada menit ke-15 dan seterusnya, propranolol tertranspor dengan iontoporesis lebih besar dibandingkan dengan tanpa pamacu transpor maupun pamacu transpor kimia. Pada jam ke-3, jumlah propranolol tertranspor tiga kali lebih besar dibandingkan tanpa pamacu transpor dan 0,5 kali pamacu transpor kimia.

Kombinasi metode pamacuan transpor dengan asam oleat 10 % dalam propilen glikol 20 % serta iontoporesis 0,25 mA/cm² meningkatkan transpor propranolol jauh lebih besar dibandingkan metode pamacuan transpor secara terpisah. Pada menit ke-30, dengan kombinasi metode pamacuan transpor ini propranolol yang tertranspor sebesar $38,64 \pm 15,25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Jumlah propranolol tertranspor ini sepuluh kali lebih besar

dibandingkan metode tanpa pamacu transpor yaitu sebesar $3,06 \pm 1,50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Pada menit tersebut pamacu transpor asam oleat dalam propilen glikol menghantarkan propranolol sebesar $3,47 \pm 1,59 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, sedangkan dengan metode iontoporesis sebesar $5,33 \pm 2,39 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Dengan demikian kombinasi metode pamacuan transpor memberikan efek peningkatan transpor yang bersifat sinergis, suatu kondisi yang banyak dilaporkan pada penelitian transpor transdermal berbagai obat (Trommer dan Neubert, 2006)

Jumlah propranolol tertranspor per satuan luas per satuan waktu (fluks) dengan metode tanpa pamacu transpor, pamacu transpor asam oleat 10 % dalam propilen glikol 20 % dan iontoporesis 0,25 mA/cm² disajikan pada Tabel 2.

Terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) antara fluks propranolol dengan metode tanpa pamacu transpor, pamacu transpor asam oleat 10 % dalam propilen glikol 20 % dan iontoporesis 0,25 mA/cm².

Pada proses tanpa pamacu transpor, fluks propranolol memiliki nilai paling rendah yaitu $13,16 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$, menandakan metode tanpa pamacu transpor kurang mampu memfasilitasi penghantaran

propranolol. Hal tersebut terutama disebabkan karena propranolol lebih banyak dalam bentuk terion dalam kompartemen donor, sehingga sukar untuk tertranspor melintasi membran (Benson, 2005). Untuk itu diperlukan metode fasilitasi transpor agar dapat meningkatkan fluks propranolol. Hasil ini sejalan dengan penelitian oleh Amnuaikit dkk. (2005) mengenai penghantaran propranolol dengan menggunakan membran kulit tikus tanpa pamacu transpor, dimana fluks propranolol adalah $4,3 \pm 1,8 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ jam}$. Setelah penambahan pamacu transpor terpen 5 %, penghantaran propranolol meningkat sebesar 0,5 - 2 kalinya

Tabel 2. Fluks propranolol tertranspor dengan metode tanpa pamacu transpor, asam oleat 10 % dalam propilen glikol 20 % dan iontoporesis $0,25 \text{ mA}/\text{cm}^2$ ($n=6$)

Formula	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$)
F1	$13,16 \pm 0,79$
F2	$28,75 \pm 3,04$
F3	$40,47 \pm 5,78$
F4	$85,42 \pm 16,94$

Penggunaan pamacu transpor kombinasi asam oleat dalam propilen glikol meningkatkan fluks propranolol sebesar dua kali lipat ($p < 0,05$). Asam oleat bertindak sebagai pamacu transpor untuk obat hidrofilik melalui interaksi dengan rantai hidrokarbon lipid bilayer sehingga mempengaruhi susunan kepala polar. Asam oleat ini membutuhkan kosolven propilen glikol untuk dapat mencapai bagian polar lipid dan menimbulkan aksi. Perubahan susunan kepala polar inilah yang memfasilitasi transpor obat hidrofilik (Trommer dan Neubert, 2006). Penelitian oleh Jiang dan Zhou (2003), menunjukkan asam oleat 10 % dalam kosolven propilen glikol bertindak sebagai pamacu transpor melalui dua mekanisme. Mekanisme pertama dengan

meningkatkan fluiditas lipid dan pemisahan fase lipid. Mekanisme kedua adalah dengan pembentukan *lacuna* pada ruang interseluler *stratum corneum*. Perubahan sifat sawar lipid ini menyebabkan kulit lebih permeabel untuk dilalui oleh senyawa hidrofilik.

Metode pamacuan transpor dengan iontoporesis meningkatkan kurva penghantaran propranolol lebih besar daripada metode dengan pamacu transpor kimia. Hal ini disebabkan karena obat dalam kompartemen donor lebih banyak dalam bentuk terion dan adanya tambahan *driving force* dari luar berupa arus iontoporesis. Melalui mekanisme *electrorepulsion*, propranolol H^+ akan tertolak oleh anoda menuju katoda, melewati aliran darah sistemik. Penelitian sebelumnya oleh Jaskari dkk. (2000) mengenai penghantaran propranolol dengan iontoporesis melalui *ion exchange fiber*, menunjukkan metode iontoporesis ini dapat meningkatkan fluks propranolol dari $0,26 \pm 0,07 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$ pada penghantaran tanpa pamacu transpor menjadi $43 \pm 7 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$ pada penghantaran dengan iontoporesis.

Kombinasi metode pamacuan transpor yaitu asam oleat-propilen glikol dan iontoporesis memberikan hasil transpor yang lebih besar bila dibandingkan metode pamacuan transpor secara terpisah. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian oleh Choi dkk., (1999) mengenai efek praperlakuan asam oleat 0,3 M dalam propilen glikol diikuti dengan iontoporesis dapat meningkatkan penetrasi insulin dibandingkan dengan penggunaan iontoporesis saja. Demikian pula penelitian yang dilakukan oleh Wang dkk. (2003), praperlakuan asam oleat 0,3 M dalam propilen glikol diikuti iontoporesis $0,1 \text{ mA}/\text{cm}^2$ meningkatkan penetrasi *midodrine HCl* dibandingkan tanpa praperlakukan. Choi dkk. (1999) mengusulkan mekanisme efek sinergis dari kombinasi metode pamacuan transpor tersebut.

Penghantaran transdermal dengan iontoporesis melalui ruang inter-seluler yang mengalami dilatasi karena praperlakuan dengan pemacu transpor kimia menjadi lebih mudah karena tahanan elektrik kulit menjadi menurun.

Fluks tunak *in vitro* maksimum yang diperoleh dalam penelitian ini adalah $85,42 \pm 16,94 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$. Untuk memprediksi konsentrasi tunak plasma setelah pemakaian transdermal dapat dihitung dengan persamaan 1 (Guy dan Hadgraft, 1992).

C_{ss} = konsentrasi tunak dalam plasma.

A = luas permukaan *patch*,

I = fluks propranolol

Cl = klirens total.

Sesuai persamaan diatas, bila fluks tunak *in vitro* sebesar $85,42 \pm 16,94 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$ diasumsikan dapat dicapai pada kondisi *in vivo*, dengan harga klirens total propranolol manusia dewasa (70 kg bobot badan) sebesar $41,58 \text{ mL}/\text{jam}$ (Rao dkk., 2003), maka *patch* dengan ukuran 12 cm^2

akan menghasilkan konsentrasi tunak dalam plasma $24,65 \mu\text{g/mL}$. Mengingat rentang terapi propranolol adalah $10 - 100 \mu\text{g/mL}$ (Voegelpol dkk., 2004), maka kondisi pemanfaatan transpor kombinasi antara campuran asam oleat 10 % dalam propilen glikol 20 % serta iontoporesis $0,25 \text{ mA/cm}^2$ dapat mengantarkan propranolol mencapai rentang jendela terapi. Hal ini mengindikasikan prospek cerah penghantaran transdermal propranolol.

Kesimpulan

Metode pemanasan transpor kimia asam oleat 10 % dalam propilen glikol 20 % dan metode pemanasan transpor fisis iontoporesis $0,25 \text{ mA/cm}^2$ meningkatkan transpor transdermal propranolol secara *in vitro* ($p < 0,05$). Kombinasi kedua metode tersebut memiliki efek sinergis dalam peningkatan penghantaran transdermal propranolol secara *in vitro*. Kebutuhan terapi propranolol dengan kadar tunak dalam plasma sebesar $24,65 \text{ } \mu\text{g/mL}$ diprediksikan dapat tercapai pada penggunaan *patch* seluas 12 cm^2 .

Daftar Pustaka

- Amnuaikit, C., Ikenchi, I., Ogawara, K., Higaki, K., dan Kimura, T., 2005, Skin Permeation of Propranolol from Polymeric Film Containing Terpene Enhancers for Transdermal Use, *Int. J. Pharm.*, 289, 167 – 178

Benson, H. A. E., 2005, Transdermal Drug Delivery : Penetration Enhancement Techniques, *Curr. Drug Delivery*, 2, 23 – 33

Choi, E. H., Lee, S. H., Ahn, S. K., dan Hwang, S., 1999, The pretreatment effect of chemical Skin Permeation Enhancer in Transdermal Drug Delivery using Iontophoresis. *Skin Pharmacol. Physiol.*, 12, 326 – 335

Green, P. G., Shroot, B., Flanagan, M., dan Guy, R. H., 1993, Iontophoretic Drug Delivery dalam Walters, K.A. dan Hadgraft.J. (eds), *Pharmaceutical Skin Penetration Enhancemet*, Marcel Dekker, New York, 311 -314.

Guy, R., dan Hadgraft, J., 1992, Percutaneous Penetration Enhancement : Physicochemical Consideration and Implications for Prodrug Design, dalam Sloan, K.B (ed), *Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery*, Marcel Dekker, New York, 5 – 11

Jaskari, T., Vuorio, M., Kontturi, K., Urtti, A., Manzanares, J. A., dan Hirvonen, J., 2000, Controlled transdermal Iontophoresis by ion-exchange Fiber. *J. Controlled Release*, 67, 179 – 190

- Jiang, S. J., dan Zhou, X. J. 2003. Examination of the Mechanism of Oleic Acid Induced Percutaneous Penetration Enhancement: an Ultrastructural Study. *Biol. Pharm. Bull.*, 26, 66–68
- Namdeo, A., dan Jain, N. K., 2002, Liquid Crystalline Pharmacogel based Enhanced Transdermal Delivery of Propranolol Hydrochloride, *Int. J. Pharm.*, 82, 223 – 236
- Rao, P. R., Reddy, M. N., Ramakrishna, S., dan Diwana, P. V., 2003, Comparative in vivo Evaluation of Propranolol Hydrochloride After Oral and Transdermal Administration in Rabbits, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 56, 81 – 85
- Trommer, H., dan Neubert, R. H. H., 2006, Overcoming the Stratum Corneum : the Modulation of Skin Penetration, *Skin Pharmacol. Physiol.*, 19, 106-121
- Vogelpoel, H., Welink, J., Amidon, G. E., Junginger, H. E., Midha, K. K., Mōller, H., dkk, 2004, Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System (BCS) Literature Data: Verapamil Hydrochloride, Propranolol Hydrochloride, and Atenolol, *J. Pharm. Sci.*, 93, 1945 - 1951
- Wang Y., Fan, Q., Song, Y., dan Michniak, B., 2003, Effect of Fatty Acid and Iontophoresis on the Delivery of Midodrine Hydrochloride and the Structure of Human Skin. *Pharm. Res.*, 20, 1612 - 1618
- William, A., 2003, *Transdermal and Topical Drug Delivery from Theory to Clinical Practice*. Pharmaceutical Press. London, 37 – 84.

* koresponden : Lucia Hendriati
Alamat : Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala
Jl. Dinoyo 42 - 44 Surabaya, 60265 Indonesia
Email : luciahendriati@gmail.com