

Permeasi Transdermal Losartan *In Vitro* dari Larutan dengan Variasi Kadar Losartan dan Propilen Glikol

Annas Binarjo^{1*}, Akhmad Kharis Nugroho²

¹ Bagian Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta, Indonesia

² Bagian Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, Indonesia

*Email: annasbinarjo@yahoo.co.id

Abstrak

Losartan, senyawa antagonis reseptor angiotensin II, mempunyai bioavailabilitas oral 0.25-0.35. Bioavailabilitas yang rendah ini dapat diatasi dengan penghantaran obat secara transdermal. *Enhancer* sering ditambahkan ke dalam formula sediaan transdermal, misalnya propilen glikol (PG). Penelitian ini bertujuan mempelajari pengaruh kadar propilen glikol terhadap permeasi transdermal losartan pada kadar obat yang berbeda. Penelitian dilakukan secara *in vitro* dengan sel difusi tipe vertikal dilakukan terhadap empat formula yaitu 2% potasium losartan (k-los) :15% PG (F1), 10% k-los :15% PG (F2), 2% k-los :20% PG (F3), dan 10% k-los: 20% PG (F4) dengan dapar sitrat pH 5 sebagai mediumnya. Kulit punggung tikus jantan galur wistar digunakan sebagai membran, PBS pH 7,4 sebagai medium kompartemen reseptor, dan HPLC untuk pengukuran kadar k-los dalam kompartemen reseptor dengan detektor UV. Hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar k-los dari 2% ke 10% pada kadar PG 15% meningkatkan fluks, sedangkan pada kadar 20% tidak berpengaruh terhadap fluks. Peningkatan kadar PG dari 15% ke 20% justru menurunkan fluks pada kadar k-los 2%, dan tidak berpengaruh pada kadar k-los 10%. Nilai *lag time* tidak berbeda diantara semua formula. Hal ini berarti penggunaan *enhancer* PG lebih dari 15% justru merugikan permeasi transdermal.

Kata Kunci : transdermal, losartan, propilen glikol, enhancer

Abstract

Losartan is an angiotensin receptor antagonist which has low oral bioavailability (0.25-0.35). Transdermal drug delivery system is needed as one solution for this low oral bioavailability drug. Propylene glycol (PG), as enhancer, is frequently added in transdermal dosage form. This research was purposed to explore the effect of PG as losartan permeation enhancer in various concentration of potassium losartan (k-los). The research was carried out *in vitro* using vertical type diffusion cell for 4 formulas, i.e. 2% potassium losartan (k-los) :15% PG (F1), 10% k-los :15% PG (F2), 2% k-los :20% PG (F3), and 10% k-los: 20% PG (F4) using citric buffer pH 5 as donor medium, while PBS pH 7.4 was used as receptor medium. The dorsal skin of white wistar male rat was used as membrane. HPLC with UV detector was used to determine the concentration of k-los appear in receptor compartment. The results show that increasing of k-los concentration from 2% to 10% can increase the flux if PG concentration is 20%, but it does not have any significant effect to the flux if the PG concentration is 15%. Increasing PG concentration from 15% to 20% decrease the flux permeation in k-los concentration of 2%, and does not have any significant effect in concentration of k-los of 10%. The *lag time* permeation does not have any significant difference. It means that PG as enhancer in the concentration above 15% doesn't have any advantages.

Keywords : transdermal, losartan, propylene glycol, enhancer

1. PENDAHULUAN

Losartan (1-((2'-(2*H*-tetrazol-5-il) bifenil-4-il)metil)-2-butyl-4-kloro-1*H*-imidazol-5-il) methanol) adalah senyawa antagonis reseptor angiotensin II yang pertama kali dipasarkan (Carr and Prisant 1999). Losartan diindikasikan terutama untuk pengobatan tekanan darah tinggi. Selain itu losartan juga dapat digunakan untuk menghambat perkembangan neuropati karena diabetes dan untuk menurunkan kerusakan ginjal karena diabetes tipe 2. Penggunaan losartan secara oral memberikan bioavailabilitas yang rendah (0.25–0.35). Kecilnya bioavailabilitas ini karena metabolisme hepar yang intens oleh CYP2C9 dan CYP3A4 (Lacy *et al.* 1998) dan adanya *active efflux transport* dari sel mukosa usus balik ke saluran gastrointestinal yang dilakukan oleh P-glikoprotein (Soldner *et al.* 2000).

Sediaan transdermal dapat dikembangkan untuk alternatif sistem penghantaran obat dengan bioavailabilitas oral yang rendah. Namun tidak semua obat dapat menembus kulit dengan mudah karena struktur kulit yang sangat kompleks yang menghambat absorpsi transdermal. Oleh karena itu diperlukan upaya untuk memperbaiki bioavailabilitas obat yang diberikan secara transdermal. Salah satu upaya ini adalah penggunaan *enhancer* kimia dalam sediaan. *Enhancer* adalah sesuatu yang dapat meningkatkan permeasi (transport). *Enhancer* dapat berupa metode fisika misalnya *iontoforesis* (aplikasi arus listrik) maupun *enhancer* kimia misalnya bahan-bahan kimia (Saraf *et al.* 2006). Permeasi (*transport*) adalah perpindahahn obat dari satu kompartemen ke kompartemen lain. Antara dua kompartemen ini terdapaat membran yang memisahkannya (Martin *et al.* 1993).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa Propilen Glikol (PG) mampu meningkatkan permeasi transdermal beberapa obat, antara lain 5-fluorourasil, ketoprofen, metronidazol (Patani and Chien 1988) teofilin (Nugroho and Martodiharjo 1999), fentanil (Mehdiyadheh *et al.* 2006), aspirin (Ammar *et al.* 2007), carvedilol (Dey and Malgope 2010), dan propranolol (Hendriati and Nugroho 2012). Akan tetapi, PG juga dapat menurunkan permeabilitas estradiol, oxaprozin, dan

guanabens. Hal ini terjadi karena peningkatan kelarutan dalam medium donor selalu berakibat penurunan koefisien partisi obat antara membran dan medium donor (Patani and Chien 1988).

Pengaruh kadar obat dalam sediaan (kompartemen donor) jarang menjadi subjek penelitian, karena asumsi yang kuat bahwa peningkatan kadar akan meningkatkan fluks transpor. Penelitian menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi isradipin akan meningkatkan kecepatan absorpsinya (Alsawayeh 2003). Peningkatan kecepatan transpor karena peningkatan kadar obat dalam kompartemen donor juga teramati pada transpor amlodipin besilat (Patel *et al.* 2010), dan fenoterol hidrobromide (Elsyafeey *et al.* 2012). Hal ini sesuai dengan hukum Fick I, bahwa gaya dorong transpor difusi pasif adalah gradien konsentrasi, linear dengan besarnya kadar obat dalam kompartemen donor jika kondisinya sink (Martin *et al.* 1993). Tetapi ada kondisi yang menunjukkan adanya penurunan efisiensi transpor walaupun kecepatannya meningkat (tidak linear). Akibat penurunan efisiensi ini adalah adanya kemungkinan peningkatan kadar obat dalam kompartemen donor tidak memberikan peningkatan kecepatan transport yang signifikan. Penelitian tranpor labetalol hidroklorid menunjukan kecepatan yang sama pada konsentrasi donor 100 mg/L dan 200 mg/L (Zafar 2010).

Penelitian ini bertujuan untuk mengungkap pengaruh kadar *enhancer* propilen glikol dan kadar obat (potassium losartan) terhadap permeasi transdermal losartan. Pengujian dilakukan secara *in vitro* menggunakan sel difusi tipe vertikal.

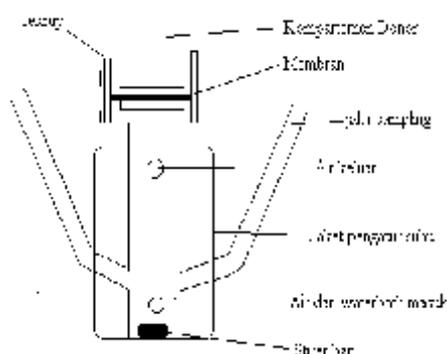
2. METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Pengambilan kulit dilakukan dengan seperangkat alat bedah setelah tikus dikorbankan dengan memasukkannya dalam *chamber* jenuh kloroform. Kulit yang diperoleh langsung digunakan tanpa penyimpanan untuk menghindari perubahan struktur kulit.

Alat uji transpor yang dipakai adalah sel difusi vertikal yang dibuat oleh Laboratorium Proses Material, Departemen

Teknik Fisika, Institut Teknologi Bandung, hasil modifikasi sel difusi Franz oleh Nugroho (Gambar 1), dengan *magnetic stirrer bar* diaktifkan oleh *thermolyne* Cimarec. Metode pengujian transport dengan sel difusi tipe vertikal mempunyai beberapa keuntungan dibandingkan tipe *side by side* yaitu membutuhkan volume kompartemen donor yang lebih kecil, membutuhkan luas membran transport lebih kecil, dan kemungkinan kebocoran membran kulit asli lebih kecil, sedangkan kerugiannya adalah tidak adanya pengadukan di kompartemen donor dan pengadukan di kompartemen reseptor kadang-kadang kurang homogen. Penetapan kadar losartan dengan HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) Shimadzu dengan *Running (aquisition)* dan pengolahan kromatogram dikontrol (dilakukan) dengan *software LC Solution* (Shimadzu). Fase diam yang digunakan adalah C-18 (Lichrospher RP 18 250-4 (5 μm)), dengan fase gerak campuran asetonitril-dapar asetat pH 4 60:40 yang dialirkan secara isokratik dengan kecepatan 0.75 ml/menit.



Gambar 1. Sel Difusi Tipe Vertikal

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu kalium losartan, sebagai zat aktif, diperoleh dari PT Kalbe Farma Jakarta. *Enhancer* yang digunakan adalah propilen glikol berderajat pro sintesis (E Merk). Bahan untuk membuat dapar semua berderajat pro analisis (E Merk) diperoleh dari Asia Lab Yogyakarta, meliputi asam sitrat, natrium sitrat, dan manitol (dapar sitrat pH 5), natrium klorida, kalium klorida, dinatrium hidrogen fosfat, dan kalium dihidrogen fosfat (PBS pH 7.4), asam asetat dan natrium asetat (dapar asetat pH 4), natrium hidroksida dan asam

klorida. Fase gerak untuk HPLC, sebagai campuran dapar asetat digunakan asetonitril *for HPLC* (E Merk). Sebagai pelarut dapar asetat untuk fase gerak digunakan aquabides *steril pro injection* (Ikapharmindo), sedangkan untuk pelarut dapar fosfat salin (PBS: *Phosphat Buffer Saline*) dan dapar sitrat digunakan aquades bebas CO₂ (Laboratorium Biofarmasetika, Fakultas Farmasi UGM). Tikus yang diambil kulit punggungnya berasal dari unit penanganan hewan percobaan Fakultas Farmasi UGM, usia kurang lebih 2 bulan. Berat tikus berkisar dari 110-190 g.

Prosedur Penelitian

Uji permeasi transdermal dilakukan secara *in vitro* dengan kulit punggung tikus yang sudah dibersihkan bulu (dengan *electric clipper*) dan lemaknya (dengan *scalpel*) sebagai membran. Keuntungan penggunaan kulit asli adalah strukturnya yang lebih mirip dengan kulit manusia, sedangkan kelemahannya adalah perubahan struktur ketika dilakukan penyimpanan. Pada penelitian ini kulit yang dipakai adalah kulit segar tanpa penyimpanan untuk semua perlakuan dan replikasi. Sebagai kompartemen donor digunakan larutan losartan dalam dapar sitrat 0.05 M pH 5.0 (mengandung 0.37 g asam sitrat, 0.96 g natrium sitrat, 4 g natrium klorida, dan 2 g manitol dalam 1 liter Aquades bebas CO₂) dengan bantuan propilen glikol. Variasi kadar obat dan kadar propilen glikol dibuat sebanyak 4 formula (Tabel 1), masing-masing dengan 3 kali pengulangan.

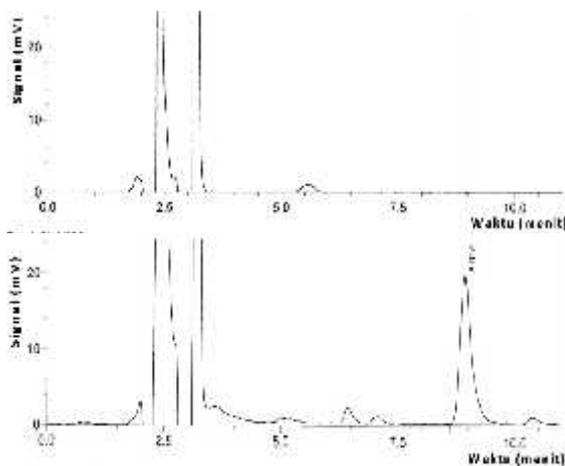
Larutan dapar fosfat pH 7.4 M, 0.15 M (mengandung 8 gram NaCl, 2.86 gram Na₂HPO₄, 0.2 gram KH₂PO₄, dan 0.19 gram KCl dalam aquadest bebas CO₂) digunakan sebagai kompartemen reseptor.

Tabel 1. Formula kompartemen donor pada uji permeasi transdermal

Senyawa	Kadar (%)			
	F1	F2	F3	F4
Kalium losartan	2	10	2	10
Propilen glikol	15	15	20	20
Dapar sitrat pH 5	88	80	78	70

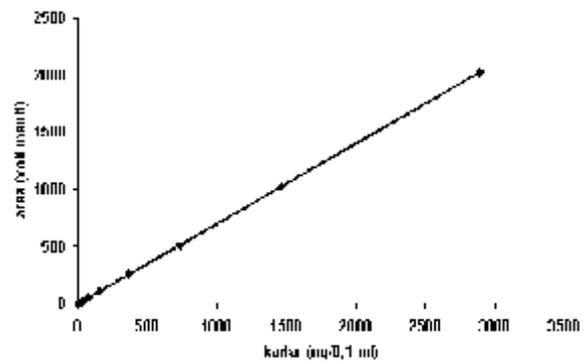
Tikus jantan galur Wistar usia 1.5–2.5 bulan, dengan berat badan 110–190 gram dimasukkan dalam *chamber* jenuh kloroform

hingga mati. Tikus yang sudah mati dibedah untuk diambil kulit bagian punggungnya. Lemak yang menempel dibersihkan dengan *scalpel*, rambut dibersihkan dengan *electric clipper*. Kulit yang sudah bersih dipotong berbentuk lingkaran dengan diameter 2 cm, sesuai dengan sel difusinya, satu tikus dapat memperoleh 4-5 lingkaran. Membran kulit ini dicuci dengan PBS pH 7.4. Kulit segar langsung dipasang dalam sel difusi yang sudah berisi larutan kompartemen reseptor yaitu dapar fosfat pH 7.4 sebanyak 20 ml. Bagian stratum korneum (luar) menghadap ke bagian atas (kompartemen donor). Sel difusi yang telah siap, dipasang di atas *thermolyne* kemudian *magnetic stirrer bar* diputar dengan kecepatan skala 8. Sampling jam ke-0 dilakukan, kemudian larutan donor dimasukkan di kompartemen donor, waktu mulai dihitung. Sampling lagi dilakukan pada jam ke-15, 20, 22, 24, 26, 28, 30. Volume sampling adalah 1 ml, setelah sampling, kekurangan volume langsung dikoreksi segera dengan menggantinya menggunakan medium reseptor yang baru. Sampel disimpan dengan wadah flakon, dan dibekukan pada $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ sampai siap ditentukan kadarnya dengan HPLC.



Gambar 2. Kromatogram Cairan Kompartemen Reseptor

Keterangan : A. Pada jam ke nol. B. Setelah transpor selama 30 jam dengan kompartemen donor berisi dapar sitrat pH 5 kemudian di-*spike* dengan kalium losartan hingga didapatkan kadar 1003 ng/ml. Detektor yang digunakan adalah UV 223 nm. Losartan muncul pada waktu retensi 9 menit.



Gambar 3. Kurva baku kalium losartan

Keterangan: sumbu x adalah kadar kalium losartan (ng/0.1 ml), sumbu y adalah area (volt.menit). Persamaan yang didapat $y = 0.7013x - 2.4466$ dengan $R^2 = 0.999991$, dengan mengubah satuan kadar dalam ng/ml dan area dalam mvolt menit di dapat persamaan $y = 3498.474 + 142.588 x$ dengan r yang sama, persamaan kedua ini yang digunakan untuk menghitung kadar supaya lebih mudah.

Pada penentuan kadar losartan dengan HPLC digunakan fase gerak campuran asetonitril-dapar asetat pH 4 konsentrasi 0.05 M (2:3) yang dialirkan dengan kecepatan 0.75 mL/menit dengan detektor UV 223 nm. *Peak* losartan muncul pada waktu retensi sekitar 9 menit dan sudah terpisah dari pengotor-pengotornya (Gambar 2) dengan kurva baku yang diperoleh linear pada rentang kadar 20 ng/ml-20000 ng/ml (Gambar 3).

Analisis Data (Martin *et al.* 1993))

Studi transpor transdermal losartan dianalisis dengan metode *lag time* difusi. Fluks (jumlah obat tertranspor tiap satu satuan waktu tiap satu satuan luas) dan *lag time* difusi (T_{LD} , waktu yang diperlukan oleh senyawa yang mengalami permeasi untuk mulai muncul di kompartemen reseptor) diperoleh berdasarkan kurva hubungan jumlah obat yang tertranspor M , sebagai fungsi dari waktu t pada kondisi *steady state*. Kemiringan kurva adalah fluks total ($J_T = J \times \text{luas area}$), sedangkan perpotongan kurva dengan sumbu x adalah T_{LD} . Permeabilitas ditentukan dengan dua cara: 1) dengan menganggap konsentrasi dalam kompartemen donor (C_d) tetap, dimana permeabilitas adalah fluks dibagi C_d , 2) dengan tidak menganggap C_d tetap, tetapi obat dalam membran diabaikan, kemudian dibuat

kurva hubungan $\ln Cd$ sebagai fungsi waktu sesuai dengan persamaan (1).

$$\ln Cd(t) = \ln Cd(0) - \frac{PS}{Vd} t$$

Kadar obat dalam kompartemen donor dihitung dari jumlah obat yang tertransport dengan mengasumsikan berkurangnya obat di kompartemen donor semua berpindah di kompartemen reseptor, artinya jumlah obat dalam membran diabaikan, sehingga kadar obat dalam kompartemen donor pada waktu t dapat dihitung dengan persamaan (2).

$$Cd(t) = Cd(0) - \frac{Mn}{Vd}$$

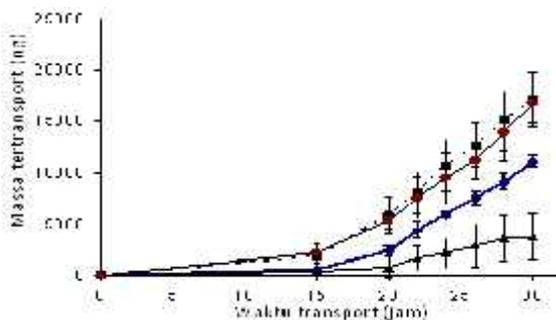
Kemiringan kurva $\ln Cd$ versus waktu adalah permeabilitas kali luas membran dibagi volume kompartemen donor ($b=PS/Vd$) maka permeabilitas dapat dihitung. Tebal membran (h) dianggap sama (0.2 cm), kemudian koefisien difusi, D , dihitung dengan persamaan (3).

$$t \text{ lag} = h^2/6D$$

Data yang diperoleh dianalisis dengan independent sample t test dengan taraf kepercayaan 95%.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Profil transpor transdermal losartan menunjukkan adanya *lag time*. Kondisi *steady state* sudah tercapai pada waktu transpor selama 30 menit (Gambar 4).



Gambar 4. Profil transpor transdermal losartan untuk formula 1 (), formula 2 (), formula 3 (), dan formula 4 (), tanda \pm Menunjukkan Deviasi Standar dari 3 Replikasi.

Analisis transpor dapat dilakukan dengan beberapa metode, misalnya metode *lag time* difusi dan metode pemodelan kompartemen (Nugroho *et al.*, 2005). Pada penelitian ini dilakukan analisis dengan metode *lag time* difusi. Pada metode ini diambil sebagian data (misalnya 4–5 data terakhir) yang diasumsikan bahwa transpor sudah mencapai kondisi tunak (*steady state*). Pada kondisi tunak, didapatkan hubungan yang linear antara waktu transpor dengan jumlah obat yang tertransport kumulatif (Martin *et al.*, 1993). Hubungan yang linear tersebut ditunjukkan dengan nilai koefisien korelasi (r) yang lebih besar dari pada r tabel. Pada penelitian ini dipakai 4 data terakhir. Harga r tabel untuk derajat bebas 2 dan taraf kepercayaan 95% adalah 0.95 (Muth 1999), semua data, kecuali Formula 3 replikasi pertama, mempunyai harga r di atas 0.95 sehingga asumsi kondisi tunak dapat diterima. Dari persamaan jumlah obat tertransport kumulatif *versus* waktu ini dapat dihitung parameter-parameter transpor meliputi meliputi *fluks* (J), *lag time* difusi (T_{LD}), koefisien difusi (D), permeabilitas (P), dan koefisien partisi (K). Selain itu harga P dan K juga dihitung dengan asumsi kadar obat dalam kompartemen donor berubah dari waktu ke waktu. Perhitungan parameter-parameter transpor tersebut telah diuraikan pada sub bab analisis data di atas, dan hasilnya tersaji dalam (Tabel 2) dan (Tabel 3).

Tabel 2. Parameter-parameter transpor dihitung dengan metode *lag time* difusi.

Formula	Rerata parameter \pm SD	
	T_{LD} (jam)	Fluks (ng/(jam.cm ²))
1	17,02±0,41	679,93-534,49
2	14,18±2,44	610,34-79,88
3	16,63±2,50	153,02-67,92
4	16,42±2,23	681,82-33,74

Tabel 3. Permeabilitas dan koefisien partisi dihitung dengan mengasumsikan kadar obat dalam kompartemen donor (Cd) konstan ataupun berubah.

Formula	Rata-rata parameter \pm SD			
	Cd diasumsikan konstan		Cd diasumsikan berubah	
	Permeabilitas (cm ² /s)	Koefl. Partisi	Permeabilitas (cm ² /s)	Koefl. Partisi
1	333,8 \pm 30,5	0,171 \pm 0,055	610,5 \pm 60,7	0,313 \pm 0,344
2	60,6 \pm 8,0	0,026 \pm 0,007	65,7 \pm 6,3	0,027 \pm 0,003
3	72,5 \pm 31,4	0,035 \pm 0,011	84,5 \pm 51,4	0,040 \pm 0,022
4	67,6 \pm 2,8	0,033 \pm 0,006	57,8 \pm 7,0	0,028 \pm 0,003

Hasil uji statistik (*independent sample t-test*) antara fluks formula 1 dengan formula 2, untuk mengetahui pengaruh kadar kalium losartan terhadap fluks menunjukkan bahwa kadar tidak berpengaruh terhadap fluks ($p < 0.05$) pada kadar propilen glikol 15%. Menurut Wester dan Maibach (1999), peningkatan kadar obat dalam kompartemen donor akan meningkatkan kecepatan transpor, tetapi efisiensi transpor akan berkurang. Peningkatan kadar propilen glikol dari 15% ke 20% pada kadar obat kecil justru menurunkan fluks secara bermakna (Formula 1 dibandingkan formula 3). Penurunan terjadi karena koefisien partisinya turun (hasil uji *independent sample t test* antara formula 1 dan 3 menunjukkan bahwa formula 1 memberikan koefisien partisi yang lebih besar dari pada formula 3 secara bermakna). Hal ini sesuai dengan pernyataan Patani dan Chien (1988), bahwa peningkatan kelarutan karena *solubilizing agent* akan menurunkan koefisien partisi. Sesuai dengan Hukum Fick I, penurunan koefisien partisi akan menurunkan kecepatan transpor (fluks total).

Pada kadar yang tinggi peningkatan fluks karena peningkatan kadar propilen glikol dari 15% menjadi 20% tidak bermakna, seperti ditunjukkan dalam tabel 2, formula 2 dibandingkan formula 4. Hasil ini menunjukkan bahwa kenaikan parameter kelarutan (polaritas) stratum korneum dan penurunan fraksi ion losartan oleh propilen glikol yang diharapkan dapat menaikkan fluks transpor (Songkro, 2009) tidak terjadi. Kemampuan propilen glikol untuk menghidrasi (yang berakibat pada penurunan viskositas kulit yang diikuti dengan peningkatan koefisien difusi) juga tidak terjadi (hasil uji *analysis of variance* untuk koefisien difusi

menunjukkan bahwa perbedaannya tidak bermakna). Besarnya lag time dari semua formula menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan.

Hasil uji *paired sample t-test* menunjukkan bahwa perhitungan permeabilitas memberikan hasil yang tidak berbeda bermakna (tabel 3). Hal ini didukung oleh besarnya nilai koefisien korelasi (r) grafik waktu *versus* jumlah obat tertranspor pada kondisi tunak. Hasil perhitungan dengan mengasumsikan kadar obat dalam kompartemen donor (Cd) konstan maupun ada perubahan lebih besar dari r tabel, kecuali untuk formula 3 replikasi 1. Pada replikasi ini perhitungan dengan asumsi Cd berubah lebih tepat ($r = 0.97$) dibandingkan perhitungan dengan asumsi Cd konstan ($r = 0.84$). Secara faktual memang perubahan kadar obat dalam kompartemen donor sangat kecil sehingga dapat diabaikan. Seperti halnya koefisien partisi, hanya formula 1 saja yang secara bermakna nilainya lebih tinggi daripada formula yang lain.

4. SIMPULAN

Berdasarkan uji *independent sample t test* (SPSS) dengan taraf kepercayaan 95% dapat disimpulkan bahwa peningkatan kadar PG dari 15% ke 20% tidak berpengaruh terhadap fluks permeasi transdermal losartan pada sediaan dengan kadar k-los 10%, sedangkan pada kadar k-los 2% justru menurunkan fluks. Peningkatan kadar k-los dalam sediaan akan meningkatkan fluks permeasi transdermal jika kadar PG yang dipakai 20%. Waktu laten (*lag time*) tidak dipengaruhi oleh kadar k-los dari 2% sampai dengan 10% dan kadar PG dari 15% ke 20%. Tidak ada perbedaan yang bermakna terhadap besarnya lag time untuk semua formula ($p < 0.05$). Hal ini berarti penggunaan *enhancer* PG lebih dari 15% justru merugikan permeasi transdermal.

Daftar Pustaka

Al-Suwayeh, S.A., 2003, Transdermal delivery of isradipine through excised rabbit skin: effect of vehicle and drug concentration,

- Saudi Pharmaceutical Journal., 11(1-2): 46-51.
- Ammar, H.O., Ghorabb, M., El-Nahhasa, S.A., and Kamela, 2007, Evaluation of chemical penetration enhancers for transdermal delivery of aspirin, Asian Journal of Pharmaceutical Sciences., 2 (3): 96-105.
- Carr, A.A. and Prisant, L.M., 1999, Losartan: First of a New Class of Angiotensin Antagonists for the Management of Hypertension, J. Clin. Pharmacol., 36(1): 3-12.
- Dey, S. and Malgope, A., 2010, Preparation of Carvedilol patch and the effect of propilen glikol on permeation, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2(1): 137-143.
- Elshafeey, A.H., Hamza, Y.E., Amin, S.Y., and Zia, H., *In vitro* transdermal permeation of fenoterol hydrobromide, Journal of Advanced Research, 3(2): 125-132.
- Hendriati, L. and Nugroho, A.K., 2012, Optimasi Asam Oleat, Propilen Glikol Dan Iontoforesis Terhadap Transpor Transdermal Propranolol HCl, Jurnal Farmasi Indonesia, 6(1): 21-29.
- Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Ingram, N.B., and Lance, L.L., 1998, Drug Information Handbook, ed 6:750-751.
- Martin, A., Bustamante, P., and Chun, A.H.C., 1993, Physical Pharmacy, 4th Ed, 324-327, Lea and Febiger, Philadelphia
- Mehdiyadheh, A., Ghahremani, M.H., Rouini, M.R., and Toliyat, T., 2006, Effect of Pressure Sensitive Adhesive and Chemical Permeation Enhancer on the Permeability of Fentanyl Through Excised Rat Skin, Acta Pharm., 1: 219-229.
- Muth, J.E.D., 1999, Basic Statistics and Pharmaceutical Statistical Application, 585, Marcel Dekker Inc. New York
- Nugroho, A.K., Della-Pasqua, O., Danhof, M., and Bouwstra, J.A., 2005, Compartmental Modelling of Transdermal Iontophoretic Transport: II In Vivo Model Derivation And Application, Pharm. Rest., 22: 335-346.
- Nugroho, A.K., Martodihardjo, S., and Yuwono, T., 1999, Pengaruh Propilen Glikol Sebagai Enhancer Terhadap Permeabilitas Teofilin Melalui Membran Lipid Buatan, Majalah Farmaseutik, 3(1): 14.
- Patani, G.A. and Chien, Y.W., 1988, Transdermal Drug Delivery Devices: System Design and Composition, dalam Swarbrick, J., Boylan, J., 1988, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology., 18: 319-329.
- Patel, H.J., Patel, J.S., Desai, B.G., and Patel, K.D., 2010, Permeability studies of anti hypertensive drug amlodipine besilate for transdermal delivery, Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 3(1): 31-34
- Saraf, S., Singh, D., and Saraf, S., 2006, Accelerants: A Review, Pharmainfo.net, diakses bulan Agustus 2008
- Soldner, A., Benet, L.Z., Mutschler, E., and Christian, U., 2000, Active Transport of the Angiotensin -II Antagonist Losartan and Its Metabolite EXP 3174 Across MDCK-MDRI and Caco-2 Cell Monolayer, British J. Pharmacol., 12: 1235-1243.
- Songkro S, 2009, An overview of skin penetration enhancers: penetration enhancing activity, skin irritation potential and mechanism of action, Songklanakarin J. Sci. Technol., 31(3): 299-321.
- Wester, R.C., and Maibach, H.I., 1999, Interrelationships in the Dose Respons of Percutaneous Absorbstion, dalam Bronaugh, R.L. and Maibach, H.I., 1999, Percutaneous Absorbstion: Drug-Cosmetics-Mechanisme-Methodology, hal: 297-313, Marcel Dekker, New York
- Zafar, S., Ali, A., Aqil, M., and Ahad, A., 2010, Transdermal drug delivery of labetalol hydrochloride: Feasibility and effect of penetration enhancers, J Pharm Bioallied Sci., 2(4): 321-324.