

Peningkatan Permeasi Mikroemulsi Ketoprofen

Dolih Gozali, Fara Waheda, Jutti Levita, Anis Khoirunisa

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat, Indonesia

Abstrak

Penggunaan obat yang sukar larut air tidak efisien apabila kadar penetrasi obat ke dalam tubuh sangat kecil. Mikroemulsi ialah satu sistem dispersi yang dapat meningkatkan kelarutan obat. Pada penelitian ini dilakukan formulasi mikroemulsi ketoprofen menggunakan zat peningkat penetrasi mentol (0%, 1%, 3%, 5%). Asam oleat digunakan sebagai fase minyak, tween 80 sebagai komponen surfaktan, dan propilen glikol sebagai kosurfaktan. Evaluasi sediaan mikroemulsi dilakukan dengan uji permeasi mikroemulsi ketoprofen secara *in vitro* menggunakan sel difusi Franz terhadap membran kulit ular dengan medium dapar fosfat pH 7,4 selama 90 menit. Formula F4 (mengandung mentol 5%) menunjukkan permeasi tertinggi setelah 90 menit (16,21 ppm) dibandingkan dengan F1 (tidak mengandung mentol). Keempat formula memiliki kestabilan yang baik selama pengamatan. Dapat disimpulkan bahwa mentol meningkatkan permeasi ketoprofen.

Kata kunci: Ketoprofen, mentol, mikroemulsi, uji permeasi

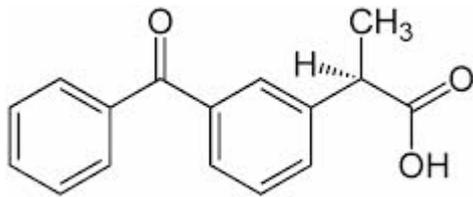
Enhancing the Permeation of Ketoprofen Microemulsion

Abstract

The clinical uses of poorly water-soluble drugs become inefficient due to their low penetration in the body. Microemulsion is a dispersion system which increases the solubility of drug. The purpose of this research was to design a good ketoprofen microemulsion using menthol (0%, 1%, 3%, 5%) as enhancer. Oleic acid was used as the oil phase, while tween 80 and propylene glycol were respectively used as surfactant and co-surfactant. Permeation test was conducted using Franz diffusion cell, snake skin membrane, and phosphate buffer pH 7.4 as medium during 90 minutes of sampling. F4 formula (contained 5% of menthol) showed the highest permeation after 90 minutes (16.21 ppm) compared to F1 (no menthol added). All formulas were stable in physical appearance, viscosity, and pH during evaluation. This proved that menthol enhances the permeation of ketoprofen.

Keywords: Ketoprofen, menthol, microemulsion, permeation test

Pendahuluan



Gambar 1 Struktur Kimia Ketoprofen¹

Ketoprofen merupakan salah satu obat AINS (*anti-inflammatory non steroid*) yang bersifat analgesik dengan daya antiinflamasi.² Namun seperti obat AINS lainnya, ketoprofen dapat menyebabkan gangguan pencernaan ketika diberikan secara oral, sehingga penggunaan obat ini harus lebih berhati-hati terutama pada penderita tukak lambung.³ Pemberian melalui kulit agar terhindar timbulnya efek samping obat, yaitu iritasi pada saluran pencernaan, seperti mual, muntah, tukak lambung, sehingga pemberian obat melalui kulit lebih aman dibanding pemberian oral.⁴ Dosis 2 kali 50–100 mg sehari, tetapi sebaiknya ditentukan secara individu.⁵

Ketoprofen dengan struktur kimia pada Gambar 1, merupakan serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak atau hampir tidak berbau dengan berat molekul 254,3 g/mol, mudah larut dalam etanol, dalam aseton serta dalam metilenklorida tetapi praktis tidak larut dalam air. Suhu leburnya berkisar antara 92–97 °C.¹

Penggunaan obat-obatan melalui kulit dapat untuk menimbulkan efek lokal atau terkadang sistemik. Bentuk sediaan yang digunakan untuk kulit adalah salep, krim, pasta dengan basis yang mempunyai sifat bermacam-macam seperti hidrofil atau hidrofob.⁶

Mikroemulsi merupakan sistem yang terdiri dari air, minyak, surfaktan, serta kosurfaktan. Keuntungan dari mikroemulsi dalam sistem penghantaran obat, dengan meningkatkan kapasitas dari solubilisasi, transparansi, serta kestabilan dari sediaan mikroemulsi, dan pembuatannya yang sederhana. Mikroemulsi telah digunakan dalam sistem pembawa obat untuk sediaan

dengan rute pemberian parenteral, topikal, transdermal, serta vaginal.⁷

Berbagai metode telah digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas dari sediaan obat transdermal, diantaranya dengan menggunakan peningkat absorpsi.⁸ Suatu peningkat absorpsi harus bersifat inert baik secara farmakologi, non-toksik, mempunyai *rapid and reversible onset of action*, sesuai secara kimia dan fisika dengan bahan formulasi yang lain serta dapat diterima sebagai suatu sediaan kosmetik.^{9,10}

Sediaan obat melalui kulit memiliki kaitan yang erat dengan pelepasan zat aktif, di mana penetrasi molekul obat akan dihambat oleh lapisan pada kulit. Oleh karena itu perlu dilakukan uji pelepasan zat aktif dari suatu sediaan untuk mengetahui zat aktif yang dapat menembus kulit. Pengujian pelepasan zat aktif secara *in vitro* sediaan semisolid diantaranya dapat dilakukan dengan menggunakan metode assay, metode membran, sel difusi Franz dan lempeng agar, yang dapat digunakan terutama untuk membandingkan pelepasan obat dari sediaan semisolid pada basis yang bervariasi.¹¹

Teknik *in vitro* penting untuk mengaji penetrasi kulit, yang meliputi penggunaan beberapa macam sel difusi kulit binatang atau manusia yang terikat pada suatu tempat dan senyawa-senyawa yang lewat dari permukaan epidermis ketempat cairan yang diukur.^{12,13}

Pembuatan formulasi mikroemulsi dari ketoprofen dengan menggunakan zat-zat peningkat penetrasi, yaitu mentol (dengan konsentrasi 0%, 1%, 3%, dan 5%), asam oleat sebagai fase minyak, *tween* 80 sebagai komponen dari surfaktan, serta propilenglikol sebagai kosurfaktan. Uji penetrasi ketoprofen dilakukan secara *in vitro* yaitu terhadap membran kulit ular.

Metode

Pemeriksaan bahan baku ketoprofen dilakukan sesuai dalam USP 25. *Tween* 80 dilarutkan dalam air suling dan diaduk

menggunakan motor pengaduk *ultraturax* pada suhu 40 °C pada kecepatan 750 rpm sehingga didapatkan suatu larutan yang jernih. Propilenglikol dimasukkan ke dalam larutan lalu diaduk konstan pada suhu 40 °C. Ketoprofen dilarutkan dalam asam oleat, didispersikan ke dalam fase air dengan pengadukkan konstan yang dijaga pada suhu 40 °C hingga tercapai suatu sediaan mikroemulsi yang jernih dan transparan.

Evaluasi sediaan meliputi pengamatan organoleptis, perubahan pH, perubahan viskositas, uji sentrifugasi, uji *freeze thaw*, dan uji iritasi.

Uji permeasi perkutan dengan sel difusi *Franz*, tahapan uji permeasi perkutan diawali dengan penyiapan bahan. Dapar fosfat pH 7,4. Pembuatan dapar fosfat pH 7,4 sesuai dengan Farmakope Indonesia edisi ke III dengan perbandingan dari $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 2,55% : Na_2HPO_4 1,85% (2:8). Lalu penyiapan membran kulit ular. Kulit ular bagian dorsal dicuci dengan air suling dan direndam selama 24 jam. Membran diangkat dan dikeringkan pada suhu kamar dengan cara diletakkan di atas kertas saring untuk mempercepat proses pengeringan. Membran dipotong dengan diameter 2,5 cm dan membran siap digunakan.¹³

Dilakukan pembuatan kurva baku ketoprofen dengan lima konsentrasi yang berbeda (4, 6, 8, 10, 12 ppm) untuk penentuan panjang gelombang maksimum ketoprofen sekaligus untuk menentukan kurva baku pada setiap kali melakukan pengukuran kadar pada sampel uji.

Uji permeasi perkutan dari sediaan mikroemulsi ketoprofen dilakukan dengan menggunakan alat sel difusi *Franz* terdiri dari sel permeasi membran kulit ular, pompa peristaltik, penampung reseptor, dan selang silikon. Kemudian fase reseptor diisi dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 100 mL. Suhu medium (air) di dalam *waterbath* dijaga pada suhu $37 \pm 0,5$ °C. Formula sediaan uji ditimbang 1000 mg dan diratakan di atas membran, lalu sistem dijalankan. Pengambilan dilakukan dengan

rentang waktu (15, 30, 60, dan 90 menit) menggunakan *syringe* sebanyak 5 mL ke dalam botol vial, nilai absorbansi diukur dengan menggunakan spektrofotometer. Untuk tiap pengambilan sampel pada sel difusi, selalu diganti dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 5 mL menggunakan *syringe*. Konsentrasi ketoprofen yang terdifusi lalu diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 261 nm.

Pengolahan data dengan menggunakan rancangan acak kelompok (ANOVA) dan uji lanjut Newman Keuls.

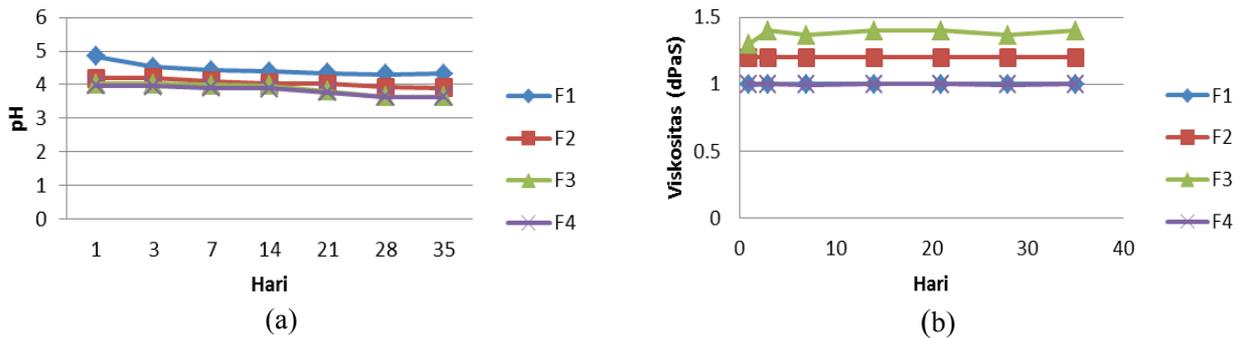
Hasil

Ketoprofen diperoleh dari PT Kimia Farma dengan sertifikat analisis yang terlampir. Pemeriksaan dari ketoprofen menunjukkan bahwa ketoprofen memenuhi persyaratan dalam USP 25. Hasil uji organoleptis dari mikroemulsi dapat dilihat pada Tabel 1. Hasil uji sentrifugasi dari keempat formula adalah tidak terjadi pemisahan, menunjukkan sediaan tetap merupakan larutan tunggal dan jernih.

Uji *freeze-thaw* dilakukan pada 3 temperatur yaitu 4 °C, 40 °C, dan 27 °C. Ketika sediaan disimpan pada suhu rendah (4 °C) sediaan mengalami perubahan fisik yaitu pada sediaan (F1 dan F2) menjadi berwarna putih susu dan menjadi kental, bahkan terlihat memadat.

Keempat sediaan mikroemulsi yang disimpan pada suhu 40 °C menunjukkan tidak ada perubahan seperti pengendapan, pecah atau terjadi gumpalan, sehingga sediaan stabil pada suhu tinggi. Pada penyimpanan suhu kamar (27 °C), sediaan mikroemulsi tetap stabil, dan tidak menunjukkan perubahan fisik yang berarti. Sediaan mikroemulsi tetap homogen, jernih, bau dan warnanya tidak berubah.

Hasil pengamatan terhadap keempat formula mikroemulsi yang disimpan pada suhu 4 °C dan 60 °C selama 6 siklus, keempat formula tetap stabil, tidak terjadi pemisahan fase, tidak pecah, tidak terbentuk gumpalan, serta tidak mengalami pengendapan.



Gambar 2 Pengamatan pH (a), Pengamatan Viskositas (b) dari Mikroemulsi Ketoprofen

Keterangan: F1: Formula mikroemulsi ketoprofen tanpa mentol, F2: Formula mikroemulsi ketoprofen dengan mentol 1%, F3: Formula mikroemulsi ketoprofen dengan mentol 3%, F4: Formula mikroemulsi ketoprofen dengan mentol 5%

Menurut analisis data dengan desain Rancangan Acak Kelompok (RAK, $\alpha=0.01$), penambahan sejumlah mentol ke dalam sediaan mikroemulsi ketoprofen akan memengaruhi kenaikan % permeasi dari sediaan mikroemulsi (H_0 ditolak). Hasil dari uji lanjut Newman Keuls menyatakan bahwa pada formula uji (F4) yang mengandung konsentrasi peningkatan penetrasi mentol sebesar 5% mempunyai perbedaan % permeasi yang signifikan terhadap hampir semua formula (F1, F2, dan F3).

Hasil uji permeasi dari tiap formula mikroemulsi ketoprofen dapat dilihat pada Tabel 4.

Pembahasan

Zat aktif ketoprofen diperoleh dari PT. Kimia Farma dengan sertifikat analisis yang terlampir. Pemeriksaan ketoprofen seperti yang disyaratkan dalam USP 25

menunjukkan bahwa ketoprofen memenuhi persyaratan.

Pengamatan secara organoleptis terdiri dari pengamatan terhadap tekstur, warna dan bau, serta homogenitas. Pemeriksaan secara organoleptis ini dilakukan pada semua formula. Hasil pengamatan (Tabel 1) menunjukkan bahwa homogenitas F2, F3, F4 tidak berubah selama penyimpanan, walau bagaimanapun pada F1 terjadi *creaming* setelah hari ketiga penyimpanan. *Creaming* dapat terjadi karena kurangnya stabilitas pada sistem dispersi juga karena ketidakhomogenan produk.¹⁴ Walaupun setelah sediaan F1 dikocok, emulsi akan kembali terbentuk.

Keempat formula mempunyai warna yang sama, yaitu kuning jernih transparan. Setelah diamati selama 35 hari, warna sediaan tetap kuning jernih dan transparan.

Bau yang dihasilkan sediaan sedikit berbeda, hal ini dikarenakan penambahan konsentrasi mentol yang berbeda. Semakin

Tabel 1 Formula Mikroemulsi Ketoprofen

Bahan	Formula (%) w/w			
	F1	F2	F3	F4
Ketoprofen	0,50	0,50	0,50	0,50
Asam oleat	20,00	20,00	20,00	20,00
Tokoferol asetat	0,50	0,50	0,50	0,50
Tween 80	30,00	30,00	30,00	30,00
Propilenglikol	30,00	30,00	30,00	30,00
Metil paraben	0,18	0,18	0,18	0,18
Propil paraben	0,02	0,02	0,02	0,02
Mentol	-	1,00	3,00	5,00
Air suling	18,80	17,80	15,80	13,80
	Kuning jernih	Kuning jernih	Kuning jernih	Kuning jernih

Tabel 2 Hasil Pengujian Keamanan Sediaan Mikroemulsi Ketoprofen

Sukarelawan	Reaksi iritasi yang terjadi			
	F1	F2	F3	F4
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
3	-	-	-	-
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-
6	-	-	-	-
7	-	-	-	-
8	-	-	-	-
9	-	-	-	-
10	-	-	-	-

Keterangan: F1: Formula mikroemulsi ketoprofen tanpa mentol, F2: Formula mikroemulsi ketoprofen dengan mentol 1%, F3: Formula mikroemulsi ketoprofen dengan mentol 3%, F4: Formula mikroemulsi ketoprofen dengan mentol 5%, (-): Tidak terjadi iritasi

Tabel 3 Kadar Ketoprofen dalam Sediaan Mikroemulsi pada Hari ke-35

Formula	Kadar ketoprofen (%)
F1	86,71
F2	104,34
F3	95,16
F4	84,36

besar konsentrasi dari mentol yang, maka semakin jelas bau khas dari mentol pada sediaan. Pada formula F1 didapati tidak berbau karena tidak mengandung mentol. Setelah pengamatan selama 35 hari, bau sediaan tidak berubah.

Dari hasil pengamatan organoleptis selama 35 hari penyimpanan menunjukkan bahwa sediaan mikroemulsi ketoprofen dengan variasi konsentrasi dari peningkat penetrasi mentol (1%, 3%, 5%) merupakan sediaan stabil, karena tidak mengalami perubahan baik dari warna, bau, tekstur, dan konsistensinya.

Hasil pengukuran nilai pH sediaan mikroemulsi ketoprofen yang mengandung kombinasi dari mentol sebagai peningkat penetrasi pada 35 hari penyimpanan adalah seperti yang tercantum pada Gambar 2 (a).

Formula mikroemulsi ketoprofen (F1, F2, F3, & F4) memiliki rentang nilai pH 3,63–4,85. Nilai pH sediaan mikroemulsi ketoprofen sedikit lebih asam daripada nilai pH kulit di mana rentang normal pH kulit yaitu sekitar 4,2–6,5 atau 5–6,5.¹⁵ Hasil pemeriksaan terhadap pH keempat formula mikroemulsi yang diukur selama

35 hari menunjukkan bahwa pH keempat formula mikroemulsi tidak berubah secara drastis, walaupun terjadi sedikit penurunan pH selama penyimpanan, namun tidak terlalu signifikan. Penurunan pH karena pengaruh CO₂ (Karbon Dioksida) di mana jika CO₂ bereaksi dengan fase air dari mikroemulsi, maka akan membentuk asam. Produk yang terlalu asam atau basa akan merusak mantel asam kulit yang menyebabkan kulit tidak terlindungi dari serangan mikroorganisme.

Berdasarkan hasil analisis statistik menggunakan desain blok lengkap acak dengan derajat kepercayaan 99% atau $\alpha=0,01$, diperoleh bahwa nilai f tabel hasil perhitungan nilainya lebih kecil daripada α , artinya H₀ ditolak. Berarti lamanya waktu penyimpanan memberikan pengaruh terhadap pH sediaan karena setiap formula memberikan nilai pH yang berbeda serta penambahan konsentrasi dari mentol yang berbeda memengaruhi pH sediaan.

Hasil rata-rata pengukuran viskositas pada Gambar 2 (b) memperlihatkan bahwa sediaan mikroemulsi ketoprofen yang ditambahkan mentol 3% (F3) lebih kental dibandingkan dengan sediaan F1, F2, dan F4. Dari data tersebut dapat dilihat bahwa perubahan viskositas yang paling kecil terjadi pada sediaan F1, F2, dan F4. Sehingga F1, F2, dan F4 dapat dianggap sediaan yang lebih baik dibandingkan dengan F3. Viskositas yang dihasilkan tidak terlalu besar, menunjukkan bahwa

Tabel 4 Permeasi Mikroemulsi Ketoprofen

Waktu (menit)	F1 % permeasi	F2 % permeasi	F3 % permeasi	F4 % permeasi
15	2,0992	2,4198	3,3190	10,7128
30	2,6119	3,3726	3,7303	18,6684
60	3,2990	4,4714	4,3804	29,1806
90	4,3081	5,0382	4,9074	40,3857

sediaan mikroemulsi mengandung partikel-partikel yang mampu terdispersi baik serta mempunyai laju alir yang baik.

Semua mikroemulsi mempunyai nilai viskositas yang tetap. Hal ini menunjukkan bahwa sistem tersebut akan stabil secara termodinamik dalam jangka waktu yang lama. Sebaliknya, viskositas formulasi dari mikroemulsi berubah-ubah.

Berdasarkan hasil analisis secara statistik menggunakan desain blok lengkap acak dengan derajat kepercayaan 99% atau $\alpha=0,01$, diperoleh bahwa nilai f tabel hasil perhitungan nilainya lebih kecil daripada f hitung yang artinya H_0 ditolak. Perbedaan konsentrasi peningkat penetrasi mentol yang ditambahkan berpengaruh terhadap nilai viskositas dari sediaan mikroemulsi ketoprofen, tetapi waktu penyimpanan dari sediaan mikroemulsi tidak berpengaruh terhadap nilai viskositasnya.

Pengujian sentrifugasi dilakukan untuk melihat kestabilan suatu sediaan dalam jangka waktu tertentu. Hasil uji yang didapat dari keempat formula yang diuji tidak terjadi pemisahan. Ini menunjukkan bahwa sediaan tetap merupakan larutan tunggal dan jernih. Proses sentrifugasi dilakukan selama 5 jam pada kecepatan 3700 rpm untuk mengetahui sediaan tersebut stabil dalam jangka waktu satu tahun.

Uji *freeze-thaw* dilakukan pada 3 suhu yaitu 4 °C, 40 °C, dan 27 °C. Pada saat dilakukan pengujian stabilitas fisik dengan metode *freeze-thaw*, saat sediaan disimpan pada suhu rendah (4 °C) terlihat sediaan mengalami perubahan fisik yaitu sediaan (F1 dan F2) menjadi berwarna putih susu dan kental, bahkan terlihat memadat. Hal ini disebabkan fase minyak akan membeku pada suhu rendah. Akibatnya partikel-

partikel cenderung bergabung kemudian membentuk suatu ikatan antar partikel yang mengakibatkan sediaan menjadi putih susu karena strukturnya menjadi lebih rapat dan teratur.

Keempat sediaan mikroemulsi yang disimpan pada 40 °C tidak menunjukkan adanya perubahan seperti pengendapan, pecah atau terbentuknya gumpalan yang menunjukkan sediaan tetap stabil pada suhu tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa fase air dan fase minyak dengan bantuan surfaktan dapat membentuk suatu larutan tunggal yang terdispersi dengan baik.

Penyimpanan pada suhu kamar (27 °C) menunjukkan bahwa sediaan mikroemulsi tetap stabil dan tidak menunjukkan adanya perubahan fisik. Sediaan mikroemulsi tetap jernih, homogen, bau dan warnanya juga tidak ada perubahan. Sediaan mikroemulsi tanpa penambahan mentol akan mengalami *creaming* tetapi dapat kembali membentuk emulsi jika dikocok.

Hasil pengamatan terhadap keempat formula mikroemulsi yang disimpan pada suhu 4 °C dan suhu 60 °C selama 6 siklus menunjukkan bahwa keempat formula tersebut tetap stabil, tidak pecah dan tidak terjadi pemisahan fase, tidak menggumpal, serta tidak mengalami pengendapan.

Hasil uji iritasi dilakukan terhadap 10 orang sukarelawan terlihat pada Tabel 2. Pengamatan dilakukan terhadap iritasi yang berupa kemerahan, pembengkakan atau luka di punggung tangan sukarelawan. Semua formula tidak menimbulkan iritasi, dan dianggap aman untuk digunakan.

Panjang gelombang maksimum dari ketoprofen dalam pelarut etanol 95% yaitu 255 nm. Semua pelarut akan memengaruhi posisi pita absorpsi. Pita absorpsi ($n-\pi^*$) bergeser ke arah panjang gelombang yang

lebih pendek seiring dengan meningkatnya kepolaran pelarut.

Dari hasil pengukuran serapan larutan ketoprofen berbagai konsentrasi di dalam etanol 95% dapat dibuat grafik linear antara serapan terhadap konsentrasi. Hal ini menunjukkan bahwa jika konsentrasi meningkat maka serapan akan meningkat, dengan persamaan regresi linier yaitu $y=0,0755x-0,0111$ dengan $R^2=0,9993$.

Untuk mengetahui stabilitas dari sediaan selama waktu penyimpanan, maka dilakukan pengukuran kadar ketoprofen dalam sediaan dengan spektrofotometer. Hasil pengukuran konsentrasi ketoprofen pada hari ke-35 dapat dilihat pada Tabel 3.

Berdasarkan hasil pengukuran dengan spektrofotometer, kadar ketoprofen dalam sediaan mikroemulsi pada formula F1, F3, dan F4 mengalami pengurangan kadar. Pengurangan kadar dapat disebabkan oleh sediaan tidak homogen atau terjadi reaksi kimia diantara zat aktif serta matriks formulasi menyebabkan kadar zat aktif menurun selama penyimpanan.

Pengujian permeasi secara *in-vitro* sediaan mikroemulsi ketoprofen dilakukan terhadap keempat formulasi yaitu F1, F2, F3 dan F4, didapati formula F4 merupakan formula yang memberikan % permeasi ketoprofen yang paling besar dibanding formula lainnya. Formula F1 yang tidak mengandung mentol menunjukkan % permeasi ketoprofen yang paling kecil. Hal ini membuktikan bahwa mentol dapat meningkatkan laju permeasi ketoprofen, sebanding dengan peningkatan jumlah ketoprofen yang terdifusi dalam membran. Hasil pengamatan uji permeasi ketoprofen dapat dilihat pada Tabel 4.

Menurut analisis data menggunakan desain rancangan acak kelompok (RAK, $\alpha=0.01$), penambahan sejumlah mentol ke dalam sediaan mikroemulsi ketoprofen memengaruhi kenaikan dari % permeasi sediaan mikroemulsi (H_0 ditolak). Oleh karena itu, perlu dilakukan uji lanjut menggunakan metode Newman Keuls. Uji lanjut Newman Keuls memberikan hasil bahwa pada formula uji (F4) yang

mengandung konsentrasi peningkat penetrasi mentol sebesar 5% memiliki perbedaan % permeasi yang nyata atau signifikan terhadap hampir semua formula (F1, F2, dan F3).

Simpulan

Mikroemulsi ketoprofen yang telah mengandung mentol terbukti aman dan stabil. Mentol terbukti dapat meningkatkan permeasi ketoprofen.

Daftar Pustaka

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Indonesia, edisi kelima. Jakarta; 2014.638.
2. Alatas F, Nurono S, Asyarie S. Pengaruh konsentrasi PEG 4000 terhadap laju disolusi ketoprofen dalam sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000. *Majalah Farmasi Indonesia*. 2006;17(2):57–62.
3. Jagdish KS, Lopamudrab B. Evaluation of ulcerogenicity of ketoprofen glucopyranoside derivatives. *IJRAP*. 2010;1(1):186–191.
4. Makris UE, Kohler MJ, Fraenkel L. Adverse Effects (AEs) of Topical NSAIDs in Older Adults with Osteoarthritis (OA): a Systematic Review of the Literature. *J Rheumatol*. 2010;37(6):1236–1243.
5. Abd-Elaziz EA, Elmowafy M, Salama A, Samy AM, Raslan MA. In vitro and in vivo evaluation of optimized sustained release Ketoprofen niosome for once daily administration. *International Journal of Advanced Research*. 2014;2(7):807–816.
6. Almekhlafi S, Thabit AAM. Formulation and evaluation of Lomefloxacin HCl as semisolid dosage forms. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2014;6(3): 1242–1248.
7. Lakshmi J, Kumar BA, Gupta S. Investigation of Microemulsion as a Potential Carrier for Advanced

- Transdermal Delivery: An Overview. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2013;20(2):51–59
8. Lakshmi PK, Kumar MK, Sridharan A, Bhaskaran S. Formulation and evaluation of ibuprofen topical gel: a novel approach for penetration enhancement. *Int J App Pharm.* 2011; 3(3):25–30.
 9. Jatav VS, Saggu JS, Sharma AK, Singh RP. Effect of dimethyl sulphoxides as permeation enhancer on transdermal patch of nebivolol hydrochloride. *Pharmacophore* 2012;3(6):307–313.
 10. Rachakonda VK. Effective screening of chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery (Thesis). Visakhapatnam: Andhra University; 2006.
 11. Venkateswara RS, Durga RK, Padmalatha K. *In vitro* evaluation of salicylic acid release from an ointment and cream by agar plate method. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2014;4(1): 622–626.
 12. Davies DJ, Heylings JR, McCarthy TJ, Correa CM. Development of an in vitro model for studying the penetration of chemicals through compromised skin. *Toxicology in Vitro.* 2015;29:176–181.
 13. Oliveira RVM, Ohara MT, Vila MMDC, Gonçalves MM. *In vitro* evaluation of copaiba oil as a kojic acid skin enhancer. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2010;46(2): 363–370.
 14. Perrechil FA, Santana RC, Fasolin LH, Silva CAS, Cunha RL. Rheological and structural evaluations of commercial italian salad dressings. *Ciênc. Tecnol. Aliment.* 2010;30(2): 477–482.
 15. Febriyenti, Fitria N, Mohtar N, Umar S, Noviza D, Rineldi S, Yunirwanti, Bai SB. Honey gel and film for burn wound. *International Journal of Drug Delivery.* 2014;6(1):01–06.