

Pengaruh variasi formula semi solid natrium diklofenak terhadap absorpsi perkutan dan korelasinya secara in vitro - in vivo

245A

Mae Sri Hartati Wahyuningsih
Laboratorium Farmasi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

ABSTRACT

Mae Sri Hartati W. – *The effect of semi solid formulation variation on percutaneous absorption of Diclofenac sodium : in vitro in vivo correlation*

Diclofenac sodium is a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID), which is drug of choice for rheumatoid arthritis. It is commercially available as enteric coated tablet and emulgel for topical dosage form. Topical drug was prepared and developed for systemic purposes in the treatment of rheumatoid arthritis, to reduce the risk of adverse drug reaction given orally. As an oral antirheumatoid drug, it caused dizziness and irritation on gastric mucosa.

The study was carried out to assess the effect of semisolid formulation variation on its percutaneous absorption. The experiment was performed by preparing 4 formulas of ointment i.e. hydrocarbon base, washable base, O/W emulsion base, W/O emulsion base and commercial cream E as a control drug. All of the formulas and standard cream were tested in vitro for the rate of dissolution and its percutaneous absorption on rabbits.

The Dissolution Efficiency (DE) of washable emulsion, O/W emulsion base, and the commercial cream was correlated with their K_a from the experiment of percutaneous absorption. Among the three formulas, the C ointment (O/W emulsion base) showed the best correlation. The order of the correlation declined as follows C, B and E. From the result it can be concluded that the change of formulation could affect the dissolution and in turn could affect the absorption of the active compounds.

Key words : ointment – cream – diclofenac – in vitro – in vivo

(Berkala Ilmu Kedokteran, Vol. 28, No. 1: 27-34, Maret 1996:)

PENGANTAR

Obat dalam bentuk sediaan semi solid dapat berupa krim, salep, pasta dan emulgel. Obat yang digunakan secara topikal dapat memberi aksi, apabila obat dapat lepas dari pembawanya, selanjutnya berada pada permukaan kulit dan atau menembus sampai ke dalam epidermis serta dapat sampai di peredaran darah yang dikenal dengan absorpsi perkutan.

Natrium diklofenak merupakan salah satu obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang sampai sekarang masih dipilih untuk pengobatan artritis reumatoid dan tersedia di pasaran dalam bentuk tablet salut enterik dan emulgel topikal. Obat tersebut bila dipakai secara oral mempunyai efek samping pada lambung dan usus (iritasi), efek pada ginjal dan reaksi kulit. Oleh karena itu kini dikembangkan preparat-preparat topikal pada kulit untuk mengurangi efek samping tersebut. Takamura¹ melaporkan bahwa sediaan emulsi O/W (Oil/Water) atau M/A (Minyak/Air) natrium diklofenak untuk penggunaan topikal tidak menyebabkan iritasi.

Mae Sri Hartati Wahyuningsih, Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia

Berdasarkan hal tersebut di atas maka timbul permasalahan, bagaimanakah pengaruh variasi formula natrium diklofenak semi solid terhadap absorpsi perkutan dan korelasinya secara *in vitro* dan *in vivo* dari sediaan salep, krim yang diformula sendiri dibandingkan dengan paten E.

Umumnya basis salep dibagi menurut macam dan komposisi basisnya^{2,3}, yaitu: 1. Basis salep berminyak atau bahan seperti minyak, 2. Basis salep absorpsi (serap), 3. Basis salep larut dalam air, basis salep golongan ini PEG. 4. Basis salep emulsi, basis ini berbentuk setengah padat dan merupakan emulsi W/O atau emulsi O/W. Kedua golongan ini dapat menyerap air dalam jumlah tertentu dan tidak terjadi perubahan konsistensinya. Contoh basis salep emulsi O/W adalah:

- a. *vinishing cream*
- b. *hydrophilic ointment*

Berdasarkan kegunaannya⁴, salep dibagi menjadi: 1. Pelumas; 2. Pelindung; 3. Antiinfeksi; 4. Antipruritik; 5. Antiieksum; 6. Keratolitik; 7. Antiperspiran; 8. Antiseboroeus.

Sebelum dapat memberikan efek, obat perlu dilepaskan terlebih dahulu dari basisnya. Setelah obat kontak dengan stratum korneum, maka obat akan menembus epidermis dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik secara difusi pasif⁵. Kulit manusia tersusun atas 3 lapis utama yaitu: a. epidermis, b. dermis c. jaringan subdermis yang berlemak⁶. Faktor yang mempengaruhi absorpsi perkutan dari segi fisiologi adalah: a) keadaan kulit b) luas daerah pemakaian dan c) banyaknya pemakaian.

Pada kulit yang sakit atau lecet sering terjadi kenaikan kecepatan dan besarnya absorpsi bertambah. Penetrasi berjalan lambat pada daerah kulit yang tebal. Absorpsi perkutan didefinisikan sebagai absorpsi obat ke dalam stratum korneum dan berlanjut obat menembus lapisan di bawahnya serta akhirnya obat masuk ke dalam sirkulasi darah⁷.

BAHAN DAN CARA

BAHAN

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kelinci putih, EDTA (derajat analisis), TCA (derajat-analisis), Na. diklofenak (derajat farmasi), PEG 4000 (derajat farmasi), PEG 400 (derajat farmasi), Cera alba (derajat farmasi),

Boraks (derajat farmasi), dan Membran selofan (derajat farmasi).

ALAT

Spektrofotometer (Hitachi Model 150-20), sentrifus (Erweka app.), Neraca (Inaba C-200 D), Dissolution tester (Erweka app.), Celophan porous, tebal 0,0012 inc., new cut off 6000-8000 (Spektrofor spektrum medical industries Inc.), dan Sel Difusi.

CARA

1. Pengujian pelepasan obat secara *in vitro*

Sediaan yang telah dipreparasi dalam sel difusi dimasukkan ke dalam alat *dissolution tester* pada suhu $37^{\circ} + 0,5^{\circ}\text{C}$, dengan putaran yang diatur pada 100 rpm. Pengambilan cairan dilakukan pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, dan 120, sebanyak 5,0 ml dan cairan yang diambil tersebut diganti dengan sejumlah volume yang sama. Absorbans dari sampel dibaca pada spektrofotometer UV dengan panjang gelombang maksimum 276 nm.

2. Pengujian absorpsi obat secara *in vivo*

Kelinci dicukur punggungnya dengan luas 25 cm^2 ($5 \times 5\text{ cm}^2$), lalu salep seberat 4 gram dioleskan pada daerah yang dicukur tersebut, ditutup punggungnya dengan aluminium foil dan dibalut. Pengambilan sampel darah dilakukan pada jam ke 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 24, 28, 32. Sampel darah 1 ml diberi EDTA, diambil plasmanya sebanyak 0,5 ml ditambah TCA 1 ml, disentrifus selama 15 menit, lalu campuran diambil 1,0 ml ditambah aquadest 2,0 ml selanjutnya dibaca absorbansinya pada spektrofotometer UV dengan panjang gelombang 276 nm. Dengan uji *in vitro* akan diperoleh harga DE sedangkan uji *in vivo* akan diperoleh harga Kel dan Ka natrium diklofenak dari beberapa basis salep.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pemeriksaan kecepatan pelepasan natrium diklofenak dari sediaan salep, krim dan paten E dilakukan dengan metode difusi yaitu mengukur nilai disolusi obat. Nilai disolusi sediaan setengah padat mempengaruhi kecepatan absorpsi perkutan atau ketersediaan hayati obat⁷. Hasil pemerik-

TABEL I. - Pelepasan natrium diklofenak dari sediaan salep (A-B), krim (C-D) dan paten E dalam µg/ml.

Pelepasan obat (mean (SD)) menurut jenis sediaan					
menit	A	B	C	D	E
5	0,286 (0,03)	0,511 (0,02)	0,320 (0,02)	0,320 (0,03)	0,133 (0,03)
10	0,316 (0,05)	0,927 (0,03)	0,561 (0,02)	0,345 (0,02)	0,573 (0,06)
15	0,345 (0,03)	1,380 (0,02)	0,890 (0,02)	0,366 (0,03)	0,802 (0,04)
30	0,383 (0,03)	2,605 (0,03)	1,529 (0,03)	0,374 (0,02)	1,318 (0,05)
45	0,411 (0,03)	3,728 (0,05)	2,223 (0,04)	0,399 (0,02)	1,700 (0,06)
60	0,453 (0,03)	4,707 (0,02)	2,617 (0,03)	0,416 (0,02)	2,116 (0,02)
90	0,495 (0,03)	6,152 (0,02)	3,375 (0,02)	0,432 (0,02)	2,860 (0,03)
120	0,532 (0,03)	7,556 (0,03)	4,045 (0,05)	0,449 (0,01)	4,368 (0,15)

Keterangan = tanda dalam kurung adalah simpangan baku dari 6 kali percobaan

TABEL II. - Kecepatan pelapasan natrium diklofenak dari sediaan salep (A-B), krim (C-D) dan paten E yang dihitung sampai menit ke 120 dan diungkapkan dalam DE₁₂₀ (%).

Efisiensi disolusi 120 (%) menurut jenis sediaan					
Nomor	A	B	C	D	E
1.	1,790	9,224	11,614	1,584	5,815
2.	1,680	9,254	11,528	1,784	6,068
3.	1,656	9,244	11,576	1,698	5,805
4.	1,586	9,174	11,473	1,894	5,823
5.	1,556	9,242	11,538	1,812	5,877
6.	1,670	9,233	11,419	1,789	6,044

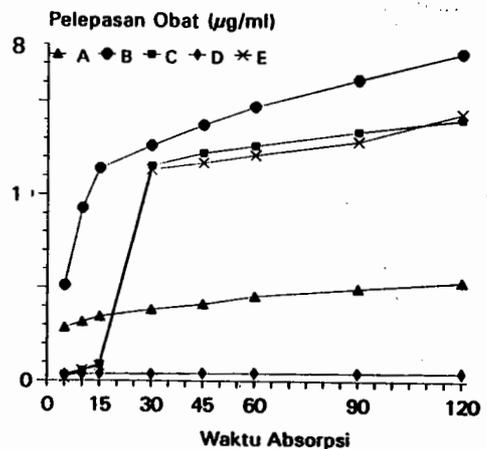
Keterangan Uji Anava = Fo A = 14907,74 p lebih kecil dari 0,05
Uji t = p < 0,05

saan uji disolusi sediaan dapat dilihat pada TABEL I.

Parameter yang dapat menggambarkan kecepatan pelepasan obat, yaitu nilai disolusi yang dihasilkan dari perhitungan kuantitatif untuk menggambarkan jumlah obat yang dilepaskan pada waktu tertentu, adalah *dissolution efficiency* atau DE menurut cara Khan⁸. Hasil perhitungan efisiensi disolusi sediaan salep, krim dan paten E menunjukkan bahwa krim M/A memberi harga efisiensi disolusi (DE) tertinggi sedangkan sediaan salep A atau salep hidrokarbon menunjukkan harga efisiensi disolusi (DE) terendah seperti yang terlihat pada TABEL II.

Kurva antara waktu dengan pelepasan obat dari sediaan krim dan salep dapat dilihat pada GAMBAR 1. Dari kelima kelompok sediaan obat baik salep A-B, krim C-D dan paten E, yang masing-masing mengandung natrium diklofenak 1% terlihat bahwa sediaan salep dengan basis tercuci (B) memberi kurva yang paling tinggi setelah menit ke 15, bila dibandingkan dengan ke empat sediaan yang lain, berarti kecepatan pelepasan zat aktif juga besar. Hal ini karena komposisi basis salep tercuci (B) adalah polietilen

glikol (PEG) yang merupakan basis bersifat polar (suka air), bila dibandingkan dengan basis yang lain. Mengingat medium yang digunakan adalah air dan natrium diklofenak mempunyai sifat hidrofilik maupun hidrofobik, maka obat dalam basis PEG lebih mudah berdifusi ke dalam air dibandingkan dengan ke empat basis yang lain seperti yang terlihat pada GAMBAR 1.



GAMBAR 1. - Kurva pelepasan natrium diklofenak dari sediaan salep, krim dan paten E pada interval waktu tertentu.

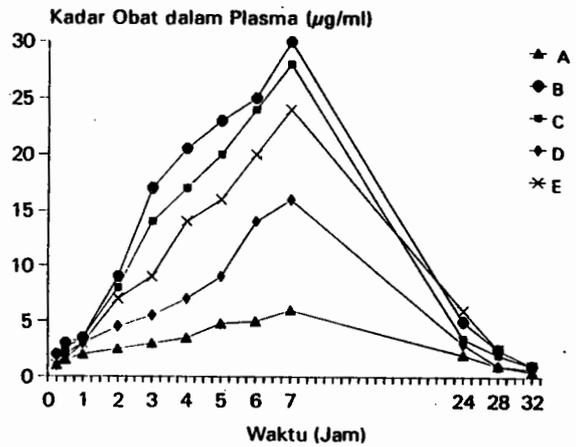
Keterangan : = salep tercuci (B), = paten (E),
= krim M/A (C), = krim A/M (D)
= salep hidrokarbon (A)

Pada sediaan krim M/A (C) terdapat gliserin serta sabun hasil reaksi antara asam stearat dan trietanolamin yang juga bersifat polar. Oleh sebab itu obat mudah berdifusi ke dalam air bila dibandingkan dengan sediaan krim A/M (D) maupun salep hidrokarbon (A) dan paten E. Untuk sediaan paten E, bila dilihat dari brosurinya, bahan dasar yang digunakan adalah emulsi berlemak dalam bentuk gel berair ditambah isopropanol dan propilen glikol. Oleh karena propilen glikol mempunyai struktur yang hampir sama dengan gliserin pada sediaan krim M/A, maka natrium diklofenak juga mudah larut dalam propilen glikol, sehingga kecepatan pelepasan obatnya juga hampir sama antara C-E. Bila dibandingkan dengan sediaan krim A/M, yang mengandung lilin putih (bersifat hidrofobik) dan sediaan salep hidrokarbon yang mengandung vaselin (bersifat hidrofobik). Hal ini berarti perbedaan formula obat mengakibatkan perbedaan pelepasan zat aktif (obat) dari basisnya, sehingga akan mempengaruhi absorpsi perkutan obat dan lebih lanjut akan mempengaruhi ketersediaan hayatinya⁷.

Sediaan percobaan absorpsi perkutan sama dengan sediaan yang digunakan untuk percobaan pelepasan obat, ternyata perjalanan obat untuk mencapai sirkulasi sistemik diperlukan waktu lebih lama daripada percobaan in vitro. Hal ini dapat dimengerti karena untuk mencapai sirkulasi darah diperlukan waktu pelepasan obat dari basis dan waktu perjalanan obat menembus kulit menuju sirkulasi darah.

Dari hasil uji absorpsi perkutan sediaan semi solid yang terdiri dari salep hidrokarbon, salep tercuci, krim minyak dalam air, krim air dalam minyak dan paten E diperoleh kadar obat rata-rata versus waktu seperti yang terlihat pada GAMBAR 2.

Hasil percobaan absorpsi perkutan (percobaan in vivo) menunjukkan profil yang mirip dengan nilai disolusi pada percobaan in vitro. Perbedaan mencolok terjadi pada jam ke 7, dengan puncak paling tinggi dicapai oleh salep B diikuti berturut-turut krim C, paten E, krim D dan salep A. Basis B merupakan campuran dari 400 gram PEG 4000 (padat) dan 600 gram PEG 400 (cair). PEG merupakan polimer dari etilenoksida dan air yang mempunyai rumus kimia HOCH₂(CH₂OCH₂)_nCH₂OH. Menurut Ansel⁹, faktor yang mempengaruhi absorpsi perkutan antara lain



GAMBAR 2. - Kurva kadar obat dalam plasma dari sediaan salep A-B, krim C-D dan paten E dalam percobaan absorpsi perkutan pada waktu-waktu tertentu.

derajat kelarutan bahan obat dalam air, di samping itu obat natrium diklofenak yang mempunyai sifat hidrofilik dan hidrofobik. Obat yang mempunyai sifat ini merupakan bahan yang baik untuk berdifusi melalui stratum korneum seperti juga melalui epidermis dan lapisan kulit. Absorpsi perkutan suatu obat pada umumnya disebabkan oleh penetrasi langsung obat melalui stratum korneum. Stratum korneum ini terdiri dari kurang lebih 40% protein (pada umumnya keratin) dan 40% air dengan lemak. Sedangkan sediaan krim C (M/A) merupakan salep dengan basis emulsi minyak dalam air yang dapat dibersihkan dengan air, dari sudut pandang terapi mempunyai kemampuan untuk mengabsorpsi cairan serosal yang keluar dari kondisi dermatologi⁹. Keadaan ini mirip dengan salep paten E yang menggunakan basis salep emulsi berlemak dalam gel berair, ditambah isopropanol dan propilen glikol. Propilen glikol mempunyai struktur yang hampir sama dengan gliserin dari sediaan krim M/A, sehingga natrium diklofenak yang bersifat lipofilik dan hidrofilik juga dapat menembus stratum korneum dengan baik, hal ini senada dengan penjelasan dari pembahasan Roy, dkk.¹⁰, bahwa kombinasi dari etanol, propilen glikol dan isopropil miristat dapat menaikkan derajat absorpsi obat menembus membran kulit.

Untuk sediaan krim D (A/M), dalam batas-batas tertentu airnya akan menguap, sehingga tinggal basis berminyak yang hampir sama de-

ngan salep A. Salep A merupakan basis hidrokarbon (berlemak) dan bebas air, bekerja sebagai penghalang air sehingga keringat tidak dapat menembus kulit, dan tertahan pada kulit, sedangkan stratum korneum mengandung 40 % air sehingga dengan basis hidrokarbon obat akan mengalami penghambatan dalam absorpsi perkutan⁹.

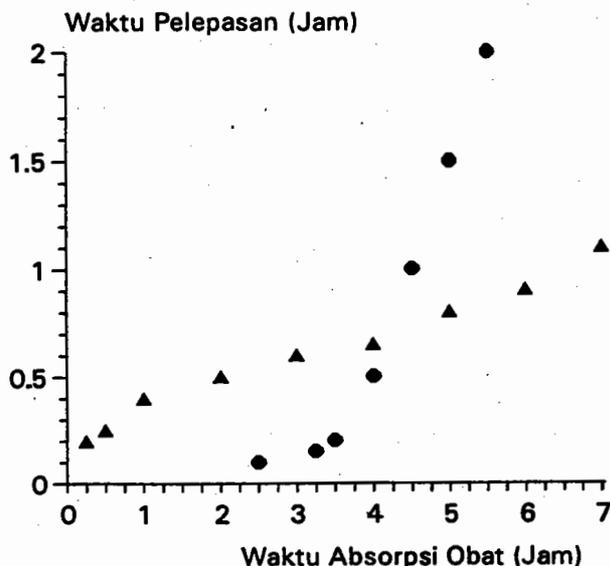
Penelitian secara in vivo dapat dipandang juga dari tetapan absorpsinya (K_a). Harga K_a rata-rata yang terbesar adalah sediaan krim C = 0,838 (0,28) diikuti berturut-turut krim D = 0,738 (0,18), paten E = 0,734 (0,12), salep B = 0,612 (0,07) dan salep A = 0,361 (0,09). Hasil uji Anava ($F_{0,05} = 10,0$; $p < 0,05$), menunjukkan perbedaan yang bermakna, tetapi setelah dilanjutkan dengan uji LSD (Least Significant Different) $0,05 = 0,247$ tampak bahwa hanya salep A yang berbeda bermakna, sedangkan sediaan yang lain tidak berbeda bermakna. Selain itu absorpsi perkutan salep A juga paling lambat, hal ini sesuai dengan pernyataan Ansel⁹ bahwa pembawa yang bersifat hidrofobik bekerja sebagai penghalang uap air sehingga akan memperlambat absorpsi perkutan karena 40 % stratum korneum mengandung air.

Untuk mengetahui korelasi antara percobaan in vitro dan percobaan in vivo dibuat kurva antara waktu pelepasan obat dengan waktu absorpsi perkutan seperti yang terlihat pada GAMBAR 3, 4, 5, 6, dan 7.

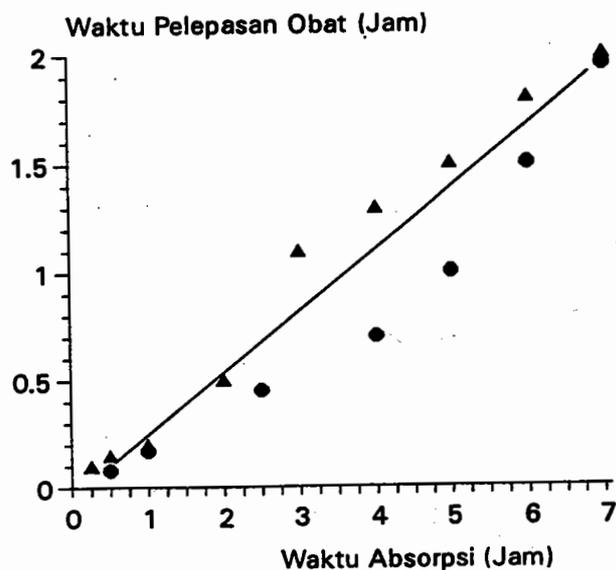
Pada GAMBAR 3 terlihat bahwa korelasi antara waktu absorpsi perkutan dengan waktu pelepasan obat kurang baik, ini terbukti dari gambar yang diperoleh memiliki titik potong yang berbeda arahnya dan tidak bersinggungan sama sekali. Adanya korelasi yang kurang baik ini disebabkan karena obat yang berada dalam salep A pelepasannya diperlukan waktu sangat lama.

Untuk sediaan salep tercuci (B), kurva korelasi antara percobaan in vitro dan percobaan in vivo dapat dilihat pada GAMBAR 4.

Sediaan B yang diperoleh menunjukkan bahwa korelasi antara waktu absorpsi perkutan dengan waktu pelepasan obat cukup baik, ini terbukti dari gambar yang diperoleh memiliki garis lurus yang berarti hubungan keduanya linier. Adanya korelasi yang baik ini disebabkan karena obat yang berada dalam salep B mudah dilepaskan dari basisnya dengan cepat, Hasil perhi-



GAMBAR 3. - Korelasi antara waktu absorpsi perkutan dengan waktu pelepasan obat dari sediaan salep A.



GAMBAR 4. - Korelasi antara waktu absorpsi perkutan dengan waktu pelepasan obat dari sediaan krim B.

tungan K_a ternyata harganya cukup besar, sehingga percobaan disolusi dalam air dan absorpsi dalam kulit yang juga mengandung 40% air menunjukkan adanya korelasi secara linier.

Untuk sediaan krim C, didapatkan kurva hubungan antara waktu absorpsi perkutan dengan waktu pelepasan obat yang menunjukkan hubungan yang linier, seperti yang terlihat pada GAMBAR 5.

Adanya korelasi yang baik antara percobaan in vitro dan in vivo dari sediaan C disebabkan karena sediaan krim C banyak mengandung air sehingga obatnya mudah dilepaskan dari sediaan krim dan mudah pula diabsorpsi melalui stratum korneum. Korelasi keduanya seperti yang terlihat pada GAMBAR 5.

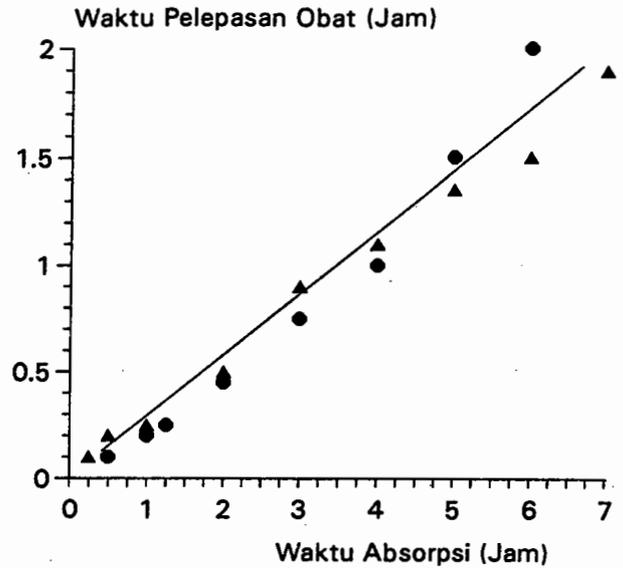
Sediaan krim D adalah sediaan krim dengan basis emulsi A/M (air dalam minyak): kurva hubungan antara waktu absorpsi perkutan dengan waktu pelepasan obat secara in vitro menunjukkan adanya hubungan yang tidak linear (kurang baik) seperti yang terlihat pada GAMBAR 6.

Sediaan E adalah salep emulsi gel berair, sediaan ini dibuat oleh pabrik asing terkenal dan satu-satunya pabrik yang memproduksi salep yang mengandung natrium diklofenak. Ternyata korelasi antara waktu absorpsi perkutan dengan waktu pelepasan obat menunjukkan kurva hubungan yang linear, seperti yang terlihat pada GAMBAR 7.

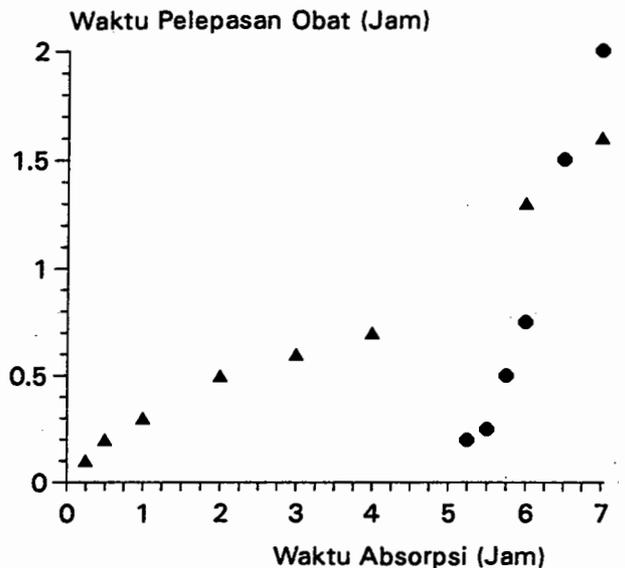
Sediaan paten E memiliki korelasi in vitro dan in vivo yang baik karena sediaan paten E mengandung bahan yang meningkatkan pelepasan obat dan bahan yang mampu melunakkan lubang stratum korneum, yaitu propilen glikol dan isopropanol yang telah dikenal sebagai bahan *enhancer*.

Sediaan B, C dan E yang diperoleh memiliki korelasi in vitro dan in vivo yang linear (baik), hal ini disebabkan karena sediaan B, C dan E merupakan sediaan semi solid dengan bahan dasar salep yang bersifat hidrofilik, ditambah dengan sifat dari natrium diklofenak yang bersifat hidrofilik dan hidrofobik, sehingga hasil percobaan in vitro dan in vivo dapat memberikan korelasi yang linear. Dalam analisis korelasi in vitro dan in vivo, absorpsi obat yang cepat dapat dibedakan dari absorpsi obat yang lebih lambat melalui pengamatan waktu absorpsi bagi sediaan. Hasil Uji Anava dan korelasi antara in vitro dan in vivo untuk ketiga sediaan salep B, krim C dan paten E menunjukkan bahwa natrium diklofenak diabsorpsi secara cepat dan sangat bergantung pada waktu disolusi, ini sesuai dengan pernyataan dari Shargel dan Yu⁶.

Jadi dapat ditarik kesimpulan bahwa perbedaan formula dapat mempengaruhi pelepasan zat aktif dari basis dan absorpsi perkutannya yang selanjutnya akan mempengaruhi ketersediaan



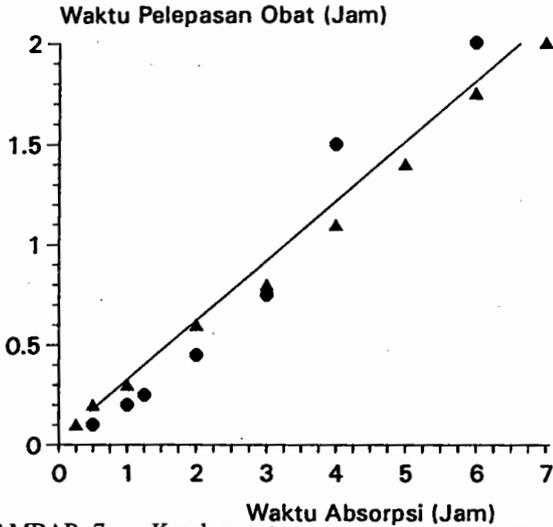
GAMBAR 5. - Korelasi antara waktu absorpsi perkuta dengan waktu pelepasan obat dari sediaan krim C.



GAMBAR 6. - Korelasi antara waktu absorpsi perkutan dengan waktu pelepasan obat dari sediaan krim D.

hayatnya, seperti yang diungkapkan oleh Kubota et al⁷.

Ditinjau dari kenyamanan pemakai, sediaan krim dan salep tercuci lebih menguntungkan daripada salep hidrokarbon, karena akan memberikan rasa sejuk dikulit dan absorpsinya lebih baik serta mudah dibersihkan¹¹.



GAMBAR 7. - Korelasi antara waktu absorpsi perkutan dengan waktu pelepasan obat dari sediaan paten E.

KESIMPULAN

Kecepatan pelepasan obat dari masing-masing sediaan yang dihitung dengan DE yang terbesar adalah krim (C) $M/A = 11,525 (0,07)$, diikuti berturut-turut salep (B) tercuci = $9,229 (0,03)$, paten E = $5,897 (0,12)$, krim (D) $A/M = 1,760 (0,11)$ dan salep (A) hidrokarbon = $1,656 (0,08)$, jika dianalisis dengan Anava taraf kepercayaan 95% kesemuanya menunjukkan perbedaan bermakna yaitu F hitung lebih besar daripada F tabel.

Bila kecepatan absorpsi perkutan ditinjau dari K_a , maka sediaan yang memberi harga K_a terbesar adalah krim C (M/A) = $0,838 (0,28)$, diikuti berturut-turut krim D (A/M) = $0,738 (0,18)$, paten E = $0,734 (0,12)$, salep (B) tercuci = $0,612 (0,07)$ dan salep (A) hidrokarbon = $0,361 (0,10)$. Pada uji Anava, taraf kepercayaan 95 %, kelimanya menunjukkan perbedaan yang bermakna, yaitu F hitung lebih besar daripada F tabel. Namun dengan uji LSD ternyata hanya salep A yang berbeda bermakna, artinya hanya salep A yang terjelek, sedangkan sediaan B, C, D dan E hasilnya baik dan perbedaan tidak bermakna.

Sediaan yang memberi korelasi antara percobaan in vitro dengan percobaan in vivo baik adalah sediaan B, C dan E sedangkan yang korelasinya jelek adalah sediaan A dan D.

Variasi formula sediaan semi solid yang dibuat berpengaruh terhadap kecepatan pelepasan obat dan absorpsi perkutan natrium diklofenak.

SARAN

Perlu diteliti lebih lanjut tentang pengaruh variasi formula dan korelasi antara in vitro dengan in vivo untuk sediaan obat antiinflamasi yang lain.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih ditujukan kepada Dekan Fakultas Kedokteran dan Lembaga Penelitian UGM yang telah memberi dana penelitian ini.

KEPUSTAKAAN

1. Takamura F, Ishii S, Noro and Koishi M, Physico Pharmaceutical Characteristics of an Oil In Water Emulsion-Type Ointment Containing Diclofenac Sodium, J Pharm Sci., 1991; 73: 676-681.
2. Martin EW. Husa's Pharmaceutical Dispensing, 1 st Ed., Easton, Pennsylvania, Mack Publishing Company, 1959.
3. Jenkins, Scoville S. The Art of Compounding, Edisi IX, New York, McGraw-Hill Book Company Inc., 1957.
4. Voigt R., Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6 Auflage, Berlin, Veb Verlag Volk Und Gesundheit, 1987.
5. Wuster DE, Kramer SP. Investigation of Some Factors Influencing Percutaneous Absorption, J Pharm Sci, 1961; 50(4): 288- 293.
6. Shargel L, Yu ABC. Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan, Edisi III, Surabaya, Universitas Airlangga, 1988.
7. Kubota K, Sznitowska M, Mainbach HI. Percutaneous absorption, A Single-Layer Model, J Pharm Sci, 1993; 82(5): 450-456.
8. Khan KA. The concept of dissolution efficiency, J Pharm Pharmacol, 1975; 27: 48-49.
9. Ansel HC. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, Edisi IV, Jakarta, 1988.
10. Roy, S.D., Manoukian, E., Combs, D. Absorption of Trans-dermally Delivered Ketorolac Acid In Humans, p J Pharm. Sci, 1995; 84(1): 49-52.
11. Klokke AH. Pedoman Untuk Pengobatan Luar penyakit Kulit, Jakarta, PT. Gramedia, 1980.