

REVIEW ARTIKEL: STUDI *IN-VITRO* KETOPROFEN MELALUI RUTE TRANSDERMAL

Handi Purnama, Soraya R. Mita

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran,
Jl. Raya Bandung-Sumedang Km 21 Jatinangor
45363 Telp. / Fax. (022) 779 6200
e-mail*: handipuma@gmail.com

ABSTRAK

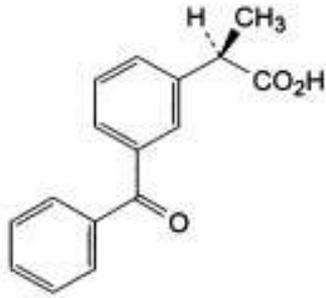
Ketoprofen merupakan analgesik perifer yang digunakan untuk *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, pirai, dismenore, dan keadaan nyeri lainnya. Ketoprofen memiliki beberapa kelemahan, yaitu praktis tidak larut dalam air, kecepatan disolusi dan bioavailabilitasnya rendah, serta waktu eliminasinya cepat. Rute transdermal merupakan salah satu alternatif untuk memperbaiki kekurangan ketoprofen dengan cara menghantarkan obat masuk secara terkendali ke dalam tubuh melalui kulit untuk mendapatkan efek sistemik. Rintangan utama pemberian obat secara transdermal adalah lapisan stratum korneum yang mempunyai struktur yang kompak dan sulit ditembus. Kemampuan pelepasan obat dari polimer merupakan salah satu hal yang sangat mempengaruhi keberhasilan sediaan. Oleh karena itu, untuk melihat penetrasi obat secara transdermal, tahap awal yang perlu dilakukan adalah melalui studi *in-vitro*. Studi *in-vitro* untuk sediaan transdermal dapat dilakukan dengan mengamati profil pelepasan menggunakan alat disolusi, aparatus I (metode basket) maupun profil permeasi dengan aparatus I untuk disolusi menggunakan tube silinder yang dimodifikasi, atau menggunakan sel difusi Franz. Uji permeasi dilakukan menggunakan kulit bagian abdomen dari tikus, membran lepasan kulit ular, atau kulit mayat manusia sebagai membran. Penetrasi dari ketoprofen melalui membran dapat dihitung dengan menggunakan hukum Ficks I. Kinetika pelepasan ketoprofen untuk sediaan transdermal dapat mengikuti kinetika pelepasan orde nol, orde satu, atau orde Higuchi. Pengembangan formula untuk sediaan ketoprofen secara transdermal sudah banyak dikembangkan, yaitu melalui berbagai penelitian menggunakan etanol, matriks polimer, gel pseudolateks, sistem vesikular, *plasticizer*, peningkat penetrasi, serta zat adhesif untuk meningkatkan profil *in-vitro* dari ketoprofen.

Kata kunci: ketoprofen, transdermal, *in-vitro*.

Pendahuluan

Ketoprofen [asam 2-(3-benzoilfenil)-propionat] merupakan obat analgesik perifer turunan dari asam propionat. Ketoprofen termasuk ke dalam golongan obat antiinflamasi non steroid. Ketoprofen mempunyai rumus molekul $C_{16}H_{14}O_3$ dan berat molekul 254,3 g/mol.

Ketoprofen berbentuk serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak atau hampir tidak berbau, mudah larut dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam eter, praktis tidak larut dalam air.¹ Ketoprofen memiliki efektivitas dalam pengobatan *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, pirai, dismenore, dan keadaan nyeri lainnya.²



Gambar 1. Struktur Ketoprofen³

Ketoprofen memiliki beberapa kelemahan. Ketoprofen praktis tidak larut dalam air serta kecepatan disolusi dan bioavailabilitasnya rendah.⁴ Waktu eliminasinya sangat cepat, yaitu 1,5-2 jam sehingga obat tersebut harus sering dikonsumsi.⁵ Namun, jika ketoprofen dalam tubuh telah terakumulasi sampai dosis lebih dari 300 mg akan mengakibatkan iritasi atau pendarahan pada lambung.⁶

Salah satu cara untuk mengatasi kelemahan tersebut adalah pemberian obat melalui rute transdermal.⁷ Rute transdermal adalah salah satu rute pemberian obat berupa krim, gel atau *patch* yang digunakan pada permukaan kulit, yang mampu menghantarkan obat masuk secara terkendali ke dalam tubuh melalui kulit untuk mendapatkan efek sistemik.⁸

Rintangan utama pemberian obat melalui kulit sesuai dengan fungsinya sebagai pelindung organ dalam tubuh adalah lapisan *stratum corneum* yang mempunyai struktur kompak dan sulit ditembus. Kemampuan pelepasan obat dari polimer merupakan salah satu hal yang sangat mempengaruhi keberhasilan sediaan. Partikel obat pertama-tama harus terlarut sehingga terbentuk molekul yang dapat berdifusi melewati polimer, kemudian obat akan berpenetrasi melewati barrier kulit.⁹ Oleh karena itu, untuk melihat penetrasi obat secara transdermal, tahap awal yang perlu dilakukan adalah melalui studi *in-vitro*.

Studi *In-Vitro*

Studi *in-vitro* merupakan teknik yang dilakukan dengan melakukan prosedur pengujian pada kondisi yang terkontrol. Pengujian *in-vitro* dilakukan di luar tubuh dari makhluk hidup.¹⁰ Studi *in-vitro* untuk sediaan transdermal dapat dilakukan dengan mengamati profil pelepasan maupun profil permeasi secara *in-vitro*.

Pelepasan secara *In-Vitro*

Uji pelepasan dilakukan dengan menyiapkan sediaan ke dalam kantung teh menggunakan alat disolusi, aparatus I (metode basket). Medium disolusi yang digunakan adalah dapar fosfat pH 7.4 sebanyak 900 ml. Kecepatan pengadukan 100 rpm dan suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Sampel sebanyak 5 ml diambil pada menit ke-15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360 dan digantikan dengan medium yang baru. Sampel difiltrasi dan dianalisis menggunakan spektrofotometer.¹¹

Permeasi secara *In-Vitro*

Uji permeasi dilakukan dengan menggunakan aparatus I untuk disolusi menggunakan tube silinder yang dimodifikasi, atau menggunakan sel difusi Franz. Metode ini dilakukan dengan menggunakan kulit bagian abdomen dari tikus, membran lepasan kulit ular, atau kulit mayat manusia. Kulit yang dipakai dicuci bersih dan dipisahkan untuk bagian kompartemen donor dan resipien dari sel difusi Franz, dimana bagian *stratum corneum* menghadap pada kompartemen donor dan bagian dermal menghadap pada

kompartemen resipien. Pada awalnya, bagian kompartemen donor kosong dan bagian kompartemen resipien diisi dengan *phosphate-buffered saline* (PBS) pH 7.4. Cairan resipien diaduk menggunakan rotor magnetik dengan kecepatan 300 rpm dan suhu dijaga ($37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$). PBS diganti setiap 30 menit untuk menjaga stabilitas kulit. Setelah 5 jam, stabilisasi dari kulit telah tercapai. Sebesar 2.5 cm^2 lapisan film lalu disimpan pada setiap kompartemen donor dan dirapatkan menggunakan film parafin untuk menjaga kondisi oksklusif. Sampel diambil sebanyak 0.5 mL dengan interval waktu (0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 jam), difiltrasi melalui filter membran. Volume cairan yang diambil tetap dijaga dengan menambahkan sejumlah volume yang sama setiap pengambilan sampel selesai dilakukan. Konsentrasi dari ketoprofen ditentukan dengan cara menganalisis sampel menggunakan spektrofotometer.¹¹

Penetrasi dari ketoprofen melalui membran dapat dihitung dengan menggunakan hukum Ficks I, yaitu:

$$J = \frac{Wt}{A \times t}$$

Keterangan:

J = flux (mg/cm²/jam)

Wt = jumlah kumulatif ketoprofen yang terpenetrasi (mg)

A = area difusi (cm²)

t = waktu (jam)

Kinetika Pelepasan Obat

Kinetika pelepasan obat dapat menggambarkan laju pelepasan obat dan model pelepasannya. Laju pelepasan obat diamati dengan menggunakan parameter waktu paruh ($t_{1/2}$), orde reaksi, dan tetapan laju.¹² Kinetika pelepasan obat untuk sediaan transdermal, yaitu:

1. Kinetika Pelepasan Orde Nol

Pada sistem orde nol ini pelepasan obat terjadi dengan kecepatan konstan, tidak bergantung pada konsentrasi. Sistem pelepasan orde nol merupakan sistem pelepasan yang ideal untuk sediaan *sustained release*. Persamaan kinetika orde nol adalah sebagai berikut:

$$C = k_0 t$$

Keterangan:

C = konsentrasi obat (mg)

k_0 = tetapan orde nol (mg/jam)

t = waktu (jam)

Kinetika orde nol diperoleh dengan cara memplotkan persen kumulatif pelepasan obat terhadap waktu.¹³

2. Kinetika Pelepasan Orde Satu

Kecepatan pelepasan pada sistem ini bergantung pada konsentrasi. Kecepatan pada waktu tertentu sebanding dengan konsentrasi obat yang tersisa dalam sediaan pada saat itu. Kinetika pelepasan orde satu memiliki persamaan sebagai berikut:

$$\text{Log}C = \text{Log}C_0 - k/2,303$$

Keterangan:

C = konsentrasi obat pada waktu tertentu (mg)

C_0 = konsentrasi awal obat (mg)

k = tetapan orde satu

Kinetika pelepasan orde satu dapat diperoleh dengan cara memplotkan logaritma persen kumulatif obat yang tersisa terhadap waktu yang akan

menghasilkan garis lurus terhadap $-k/2,303$.¹³

3. Kinetika Pelepasan Orde Higuchi

Laju pelepasan obat dari matriks yang tidak larut umumnya akan mengikuti sistem pelepasan Higuchi. Persamaan dari pelepasan orde Higuchi, yaitu:

$$Q_t = k_H \sqrt{t}$$

Keterangan:

Q_t = jumlah obat (mg)

k_H = tetapan orde higuchi (mg/jam^{1/2})

t = waktu (jam)

Kinetika pelepasan model Higuchi dapat diperoleh dengan cara memplotkan persen kumulatif pelepasan obat terhadap akar waktu.¹⁴

Pengembangan Formula

Pengembangan formula dari ketoprofen telah banyak dilakukan untuk meningkatkan profil pelepasan dan juga profil permeasi secara *in-vitro*. Pengembangan yang dilakukan adalah dengan pemilihan formula yang sesuai serta menambahkan eksipien tertentu ke

dalam formula. Beberapa pengembangan yang telah dilakukan, yaitu:

1. Penggunaan etanol sebagai pelarut.

Ketoprofen yang ditambahkan etanol memiliki hasil pelepasan yang lebih baik. Hal ini memiliki korelasi terhadap peningkatan viskositas dari dispersi koloidal dengan adanya aglomerasi setelah pelarutan dengan etanol. Etanol merupakan penetran yang efektif terhadap kebanyakan formula transdermal dan dapat digunakan sebagai pelarut untuk meningkatkan kelarutan obat. Etanol bekerja dengan cara mengekstraksi dan mengubah kelarutan dari fraksi lipid pada *stratum corneum*, serta meningkatkan fluks dari molekul obat.¹⁵

2. Pemilihan polimer sebagai matriks.

Matriks merupakan komponen penting untuk sistem transdermal dalam hal pelepasan dan permeasi obat, serta dalam sifat mekanik dari formula yang dirancang. Matriks yang digunakan biasanya berupa polimer. Polimer dapat mengatur pelepasan obat dari sediaan

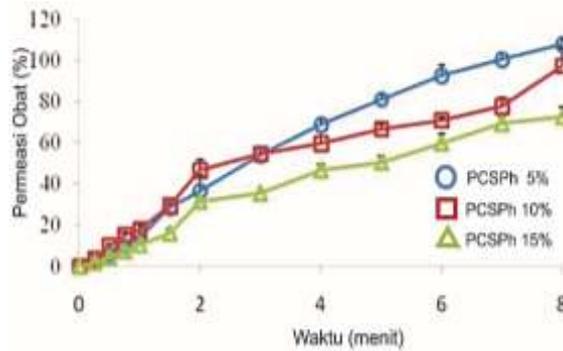
transdermal sehingga pelepasan obat menjadi lebih terkontrol.¹⁶

Contohnya adalah PVP yang ditambahkan ke dalam bahan pembentuk film yang tidak larut, yaitu etil selulosa untuk meningkatkan kecepatan pelepasan. Hasilnya dapat membentuk pori-pori dan menurunkan rata-rata jarak tempuh difusi dari molekul obat. PVP berperan sebagai zat nukleat yang memperlambat kristalisasi obat dan meningkatkan kelarutan dari obat di dalam matriks dengan cara menjaganya dalam bentuk amorf.¹⁷ Etil selulosa merupakan polimer dengan sifat hidrofobik yang dapat menjaga obat di dalam sistem matriks dengan cara mereduksi penetrasi molekul pelarut ke dalam *patch*. Etil selulosa dapat membuat obat bekerja secara lepas lambat sehingga dalam sistem transdermal, semakin tinggi konsentrasi etil selulosa dapat meningkatkan profil lepas lambat dari ketoprofen.¹⁸

Selain itu, ketoprofen dengan matriks metil selulosa memiliki permeasi yang lebih baik dibandingkan

dengan polimer CMC dan HPMC. Hal ini dapat terjadi karena adanya variasi bentuk dan dimensi kristal dari fraksi solid.¹⁹

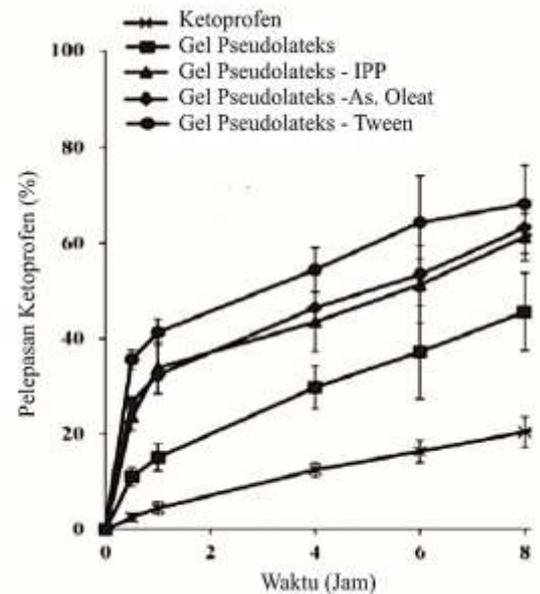
Penetrasi dari ketoprofen juga berhubungan dengan ketebalan dari film yang terbentuk, dilihat dari penelitian menggunakan variasi konsentrasi *pregelatinized cassava starch phthalate* (PCSPH). Semakin tebal film, maka semakin sulit ketoprofen untuk berdifusi keluar dari film dan berpenetrasi ke dalam membran kulit. Formula dengan jumlah PCSPH paling sedikit dapat digunakan sebagai matriks yang memberikan pelepasan ketoprofen lebih cepat untuk menghasilkan efek. Sementara formula dengan peningkatan jumlah PCSPH akan memberikan pelepasan yang lebih lambat dan dapat digunakan untuk sediaan transdermal lepas lambat.¹⁹



Gambar 2. Profil Pelepasan Ketoprofen dengan PCSPH¹⁹

3. Penggunaan basis gel pseudolateks.

Gel pseudolateks ketoprofen dibuat dengan cara mencampurkan obat ke dalam basis gel pseudolateks. Hal ini dilakukan karena ketoprofen memiliki kelarutan yang rendah di dalam air dan memiliki masalah disolusi. Gel pseudolateks dapat meningkatkan kelarutan dari ketoprofen. Ketika sistem gel pseudolateks diuji secara in vitro, kemampuannya dalam pelepasan obat lebih cepat dibandingkan dengan obat murni. Selain itu penambahan peningkat penetrasi juga dapat meningkatkan penetrasi dari ketoprofen. Kombinasi dari gel pseudolateks dan tween 80 memberikan profil pelepasan ketoprofen yang paling baik.¹⁵



Gambar 3. Profil Pelepasan Ketoprofen dengan Gel Pseudolateks¹⁵

4. Penggunaan sistem vesikular.

Niosom merupakan campuran antara surfaktan nonionik dan kolesterol. Contoh surfaktan nonionik adalah jenis sorbitan ester, yaitu span 20, 60, dan 80. Surfaktan ini dipilih untuk pembuatan niosom karena memiliki sifat yang hidrofobik sehingga ketoprofen diharapkan dapat terjepit dalam vesikel yang terbentuk. Sementara kolesterol merupakan komponen yang digunakan untuk mencegah kebocoran vesikel dengan cara menjaga keutuhan molekul lipid vesikel pada lapisan lipid ganda. Metode yang digunakan untuk membuat

niosom ketoprofen adalah metode hidrasi lapis tipis. Niosom mampu menghantarkan ketoprofen ke dalam sirkulasi sistemik melalui rute pemberian transdermal dan konsentrasinya bertahan di dalam plasma selama 6 jam.²⁰

Etosom adalah sistem vesikular yang terdiri dari fasa air yang terkontrol di dalam larutan alkohol yang mengandung lipid dan obat. Alkohol merupakan komponen esensial yang bertanggung jawab dalam meningkatkan permeabilitas. Formulasi etosomal merupakan salah satu pembawa yang potensial dalam sistem penghantaran transdermal dari ketoprofen. Hasil dari pengujian *in vitro* memberikan flux yang lebih baik dibandingkan dengan pembawa hidroalkoholik.²¹

Selain itu juga, pengembangan transfersom untuk ketoprofen telah dilakukan oleh Rother *et al.* (2009).²² Ketoprofen dibuat dalam bentuk sediaan gel yang digunakan untuk mengatasi *osteoarthritis*.

5. Penggunaan *plasticizer*.

Plasticizer adalah bahan tambahan yang digunakan untuk meningkatkan fleksibilitas dan ketahanan dari sediaan transdermal. *Plasticizer* menjaga *patch* agar tidak mudah rapuh. Semakin tinggi konsentrasi *plasticizer*, maka daya adhesif dari *patch* akan semakin meningkat.²³

6. Penggunaan peningkat penetrasi.

Peningkat penetrasi merupakan komponen yang dapat digunakan untuk meningkatkan profil *in vitro* dan efikasi dari sediaan transdermal ketoprofen. Mekanisme kerja peningkat penetrasi adalah memodifikasi struktur *stratum corneum*. Penelitian yang dilakukan oleh Wongpayapkul *et al.* (2006)²⁴ menunjukkan bahwa penggunaan peningkat penetrasi dari golongan asam lemak, yaitu asam oleat, menunjukkan efektivitas yang paling baik. Sementara dari derivat pirolidon, 2-pirolidon adalah yang terbaik. Jika kedua peningkat penetrasi ini dikombinasikan,

maka peningkatan penetrasi yang terjadi semakin baik.

Tabel 1. Perbandingan Rasio dari Peningkat Penetrasi²⁴

Peningkat Penetrasi	Rasio Penetrasi
Asam Oleat	1.64
2-pirolidon	1.28
Kombinasi	3.65

7. Pemilihan zat adhesif.

Korelasi antara daya adhesif dan kecepatan pelepasan ketoprofen, yaitu daya adhesif yang rendah dari sediaan transdermal menyebabkan kecepatan pelepasan obat yang rendah pula. Hal ini dapat dimungkinkan adanya pengaruh dari sifat fisikokimia obat yang memegang peranan penting. Ketoprofen dengan penggunaan asam oleat maupun propilenglikol memberikan daya adhesif yang lebih baik dibandingkan tanpa penambahan zat aditif lainnya. Selain itu, asam oleat maupun propilenglikol memberikan

hasil daya adhesif yang lebih baik dibandingkan dengan butilenglikol.²³

Tabel 2. Perbandingan Daya Adhesif dari Zat Aditif²³

Zat Aditif	Daya Adhesif (N/cm)	Flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}$)
Tanpa Aditif	5.67±0.61	67.55±18.91
Propilenglikol	6.13±0.12	84.95±9.63
Butilenglikol	3.63±0.47	52.54±7.54
Asam Oleat	6.53±0.12	102.60±8.61

Kesimpulan

Ketoprofen merupakan analgesik perifer yang digunakan secara luas untuk mengatasi keadaan nyeri. Bentuk sediaan transdermal dipilih karena ketoprofen memiliki kelarutan yang rendah di dalam air, kecepatan disolusi dan bioavailabilitasnya rendah, serta waktu eliminasinya cepat. Tahap awal untuk menentukan bioavailabilitas dari sediaan transdermal adalah pengujian *in-vitro*, meliputi uji pelepasan dan uji permeasi. Berbagai penelitian telah banyak

dikembangkan untuk meningkatkan profil *in-vitro* dari ketoprofen, meliputi penelitian menggunakan etanol, matriks polimer, gel pseudolateks, sistem vesikular, *plasticizer*, peningkat penetrasi, serta zat adhesif. Oleh karena itu, perlu dilakukan pengembangan lebih lanjut agar didapatkan profil *in-vitro* yang semakin baik dari sediaan transdermal ketoprofen.

Daftar Pustaka

1. Departemen Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi Kelima. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
2. Katzung, B. G. 2012. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi VIII. Jakarta: Penerbit Salemba Medika.
3. British Pharmacopoeia. 2009. *British Pharmacopoeia*. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). London. 3343.
4. Alatas F., S. Nurono, dan S. Asyarie. 2006. Pengaruh Konsentrasi PEG 4000 Terhadap Laju Disolusi Ketoprofen dalam Sistem Dispersi Padat Ketoprofen-PEG 4000. *Majalah Farmasi Indonesia*.17: 57–62.
5. Yamada, T., H. Onishi, and Y. Machida. 2001. In Vitro and in Vivo Evaluation of Sustained Release Chitosan-Coated Ketoprofen Microparticles. *Yakugaku Zasshi*.121: 239–245.
6. Patil, P. R., S. Praveen, R. H. S. Rani, and A. R. Paradkar. 2005. Bioavailability Assessment Of Ketoprofen Incorporated In Gelled Self-Emulsifying Formulation: A Technical Note. *AAPS PharmSciTech*.6: 9-13.
7. Dalia, A. 2009. In Vitro and in Vivo Evaluation of Transdermal Absorption of Naproxen Sodium. *Aust. J. Basic & Appl. Sci.* 3(3): 2154-2165.
8. Lucida, H., Hosiana V., dan Muharmi V. 2008. Pengaruh Virgin Coconut Oil (VCO) di dalam Basis Krim terhadap Penetrasi Zat Aktif. *Jurnal Farmasi Indonesia*.13: 23-30.
9. Gaikwad, A.K. 2013. Transdermal Drug Delivery System: Formulation Aspect And Evaluation. *Comprehensive Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1(1): 1 – 10.

10. Tunev, S. S., Hastey C. J., Hodzic E., Feng S., Barthold S. W., and Baumgarth N. 2011. Lymphadenopathy during Lyme Borreliosis Is Caused by Spirochete Migration-Induced Specific B Cell Activation. *PLoS Pathog.* 7(5): e1002066.
11. Gowda, D. V., A. S. Aravindaram, Raghu N. V. S., and M. S. Khan. 2011. Development and Evaluation of Ketoprofen Loaded Biopolymer Based Transdermal Film. *Der Pharmacia Lettre.* 3(3): 233-244.
12. Sarvanan, M., Nataraj K. S., and Ganesh K. S. 2007. Hydroxypropyl Methylcellulose Based Cephalexin Extended Release Ts: Influence Of T Formulation, Hardness And Storage On In Vitro Release Kinetics. *Chem Pharm Bull.* 51(8): 978-983.
13. Dash, S., P. N. Murthy, L. Nath, and P. Chowdhury. 2010. Kinetic Modelling On Drug Release From Controlled Drug Delivery Systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica.* 67(3): 219.
14. Hafeez, A., U. Jain, J. Singh, A. Maurya, and L. Rana. 2013. Recent Advances in Transdermal Drug Delivery System (TDDS): An Overview. *Journal of Scientific and Innovative Research.* 2(3): 733-744.
15. J. Suksaeree, C. Monton, A. Sakunpak, and T. Charoonratana. 2014. Formulation and In Vitro Study of Ketoprofen Pseudolatex Gel for Transdermal Drug Delivery Systems. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 6(2): 248-253.
16. Valenta, C. and B. G. Auner. 2004. The Use of Polymers for Dermal and Transdermal Delivery Systems. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58: 279-289.
17. Verma, N., S. Deshwal. 2014. Design and In Vitro Evaluation of Transdermal Patches Containing Ketoprofen. *World Journal of Pharmaceutical Research.* 3(3): 3930-44.
18. Samy, A. M., M. M. Ghorab, Shadeed G., and Eman A. M. 2013. Formulation and Evaluation of

- Different Transdermal Drug Delivery Systems of Ketoprofen. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 5(2): 600-607.
19. Putri, K. S. S., Slivia S., and E. Anwar. 2013. Pregelatinized Cassava Starch Phtalate as Film-Forming Excipient for Transdermal Film of Ketoprofen. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 6(3): 62-66.
20. Rahman, L., I. Ismail, dan E. Wahyudin. 2011. Kapasitas Jerap Niosom Terhadap Ketoprofen dan Prediksi Penggunaan Transdermal. *Majalah Farmasi Indonesia*. 22(2): 85-91.
21. Chourasia, M. K., L. Kang, and Sui Y. C. 2011. Nanosized Ethosomes Bearing Ketoprofen for Improved Transdermal Delivery. *Pharma Sciences*. 1: 60-67.
22. Rother, M., E. J. Seidel, P. M. Clarkson, S. Mazgareanu, U. Vierl, and I. Rother. 2009. Efficacy of Epicutaneous Diractin[®] (Ketoprofen in Transfersome[®] Gel) for the Treatment of Pain Related to Eccentric Muscle Contractions. *Drug Design, Development and Therapy*. 3: 143-149.
23. Wongpayapkul, L., P. Leesawat, T. Rittirod, K. Klangtrakul, and Y. Pongpaibul. 2005. Adhesive Property, In Vitro Release and Permeation Studies of Ketoprofen Transdermal Drug Delivery Systems. *CMU Journal*. 4(3): 305-314.
24. Wongpayapkul, L., P. Leesawat, T. Rittirod, K. Klangtrakul, and Y. Pongpaibul. 2006. Effect of Single and Combined Permeation Enhancers on the Skin Permeation of Ketoprofen Transdermal Drug Delivery Systems. *CMU Journal*. 5(1): 41-52.