

---

## Mekanisme Kerja Peningkat Penetrasi Golongan Asam Lemak Pada Sediaan Transdermal: Review.

Vini Almira, Sabrina Dahlizar\*, Supandi

Department of Pharmacy, Faculty of Health Sciences, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, Jl. Kertamukti No. 5, Pisangan, Ciputat, Tangerang Selatan 15419, Indonesia

\*Corresponding author: [sabrina@uinjkt.ac.id](mailto:sabrina@uinjkt.ac.id)

Received: 01 December 2020; Accepted: 01 March, 2021

**Abstract:** Transdermal dosage forms are products that are applied to the surface of the skin and are designed to deliver the drug through the skin to the systemic circulation. To have a therapeutic effect, transdermal drugs must be able to penetrate the skin layer. The penetration of transdermal preparations into the skin can be increased by adding a penetration enhancer. Fatty acids are chemical penetration enhancers that can increase the permeation of hydrophilic and lipophilic drugs. This study uses the systematic literature review (SLR) method and discusses research articles over the last 15 years that discuss the use of penetration enhancers fatty acid groups in transdermal products. The results obtained were 30 articles that match the criteria. The results of this study prove that fatty acids are proven to increase the permeation of hydrophilic and lipophilic drugs in transdermal products. Factors that affect the ability to increase penetration of fatty acids include variations in fatty acids, the concentration of fatty acids used, and the combination of fatty acids with other penetration enhancers. Unsaturated fatty acids are more effective at increasing permeation than saturated fatty acids and the most widely used fatty acid to increase permeation is oleic acid.

**Keywords:** chemical penetration enhancer, fatty acid, transdermal

**Abstrak:** Sediaan transdermal merupakan sediaan yang diaplikasikan pada permukaan kulit dan dirancang untuk dapat mengantarkan obat melalui kulit ke sirkulasi sistemik. Untuk dapat memberikan efek terapeutik, suatu sediaan transdermal harus mampu menembus lapisan kulit. Penetrasi obat sediaan transdermal ke dalam kulit dapat ditingkatkan dengan menambahkan peningkat penetrasi. Asam lemak merupakan peningkat penetrasi kimia yang dapat meningkatkan permeasi obat hidrofilik dan lipofilik. Penelitian ini menggunakan metode *systematic literature review* (SLR) dan membahas artikel penelitian selama 15 tahun terakhir yang membahas tentang penggunaan peningkat penetrasi golongan asam lemak dalam sediaan transdermal. Diperoleh hasil sebanyak 30 artikel yang memenuhi kriteria. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa asam lemak terbukti dapat meningkatkan permeasi obat hidrofilik maupun lipofil pada sediaan transdermal. Faktor yang mempengaruhi kemampuan peningkatan penetrasi asam lemak diantaranya variasi asam lemak, konsentrasi asam lemak yang digunakan dan kombinasi asam lemak dengan peningkat penetrasi lain. Asam lemak tak jenuh lebih efektif meningkatkan permeasi dibandingkan dengan asam lemak jenuh dan asam lemak yang paling banyak digunakan untuk meningkatkan permeasi adalah asam oleat.

**Kata Kunci:** peningkat penetrasi kimia, asam lemak, transdermal

### 1. PENDAHULUAN

Sediaan transdermal merupakan sediaan yang diaplikasikan pada permukaan kulit dan dirancang untuk dapat mengantarkan obat melalui kulit ke sirkulasi sistemik (Ueda *et al.*, 2009). Biasanya suatu obat dibuat menjadi sediaan topikal dan transdermal karena tujuan tertentu, diantaranya untuk mengurangi atau menghindari efek merugikan jika obat diberikan melalui per oral (Singh *et al.*, 2016). Sediaan transdermal memiliki beberapa kelebihan

dibandingkan dengan sediaan oral, diantaranya dapat menghindari *first pass* metabolisme di hati dan juga mencegah terjadinya interaksi obat dan efek samping obat (Kaur dan Singh, 2015). Selain itu pemberian obat melalui rute transdermal juga dapat dilakukan untuk obat dengan pelepasan terkontrol. Pemberian obat terkontrol melalui rute transdermal memberikan kemungkinan untuk memformulasikan obat dengan waktu paruh biologis yang pendek dan atau rentan terhadap enzim pencernaan, sehingga

dapat mengurangi frekuensi pemberian obat secara oral atau parenteral (Harjoh, Wong dan Caramella, 2020).

Untuk dapat memberikan efek terapeutik, suatu sediaan transdermal harus mampu menembus lapisan kulit terutama stratum korneum yang merupakan penghalang utama pada penetrasi obat melalui kulit (Bolzinger *et al.*, 2012; Ruela *et al.*, 2016). Stratum korneum adalah lapisan epidermis yang paling luar (Alkilani, McCrudden dan Donnelly, 2015). Stratum korneum terdiri dari korneosit dan matriks lipid ekstraseluler, yang dikenal sebagai lapisan penghalang utama untuk difusi pasif molekul obat ke dalam dan melalui kulit (Kezutyte *et al.*, 2013). Sehingga untuk dapat meningkatkan penetrasi obat melalui kulit dapat dilakukan dengan modifikasi permeabilitas kulit dengan penambahan *enhancer* atau peningkat penetrasi (Heng *et al.*, 2014).

Peningkat penetrasi atau *enhancer* adalah senyawa yang ditambahkan pada sediaan topikal dan transdermal yang dapat mengurangi resistensi kulit dan meningkatkan permeabilitas kulit sehingga meningkatkan permeasi obat melalui kulit (Smith dan Maibach, 2006; Ahad *et al.*, 2009). Contoh peningkat penetrasi yaitu air, hidrokarbon, sulfoksida, asam lemak, ester, alkohol, surfaktan, amida, minyak esensial, dan terpen (Smith dan Maibach, 2006).

Salah satu contoh golongan peningkat penetrasi yang dapat ditambahkan pada sediaan transdermal adalah golongan asam lemak (Ahad *et al.*, 2009). Asam lemak merupakan peningkat penetrasi kimia lipofilik yang dapat menyebabkan fluidisasi dan gangguan matriks lipid stratum korneum sehingga dapat meningkatkan permeabilitas kulit (Kezutyte *et al.*, 2013). Asam lemak telah digunakan untuk meningkatkan penghantaran secara transdermal pada obat estradiol, progesteron, asiklovir, 5-fluorourasil dan asam

salisilat, yang menunjukkan bahwa asam lemak dapat digunakan untuk meningkatkan permeasi obat lipofilik dan hidrofilik (Williams dan Barry, 2012). Asam lemak memiliki banyak variasi dilihat dari strukturnya, panjang rantai atom karbon, derajat kejenuhannya dan jumlah ikatan rangkap (Kandimalla *et al.*, 1999; Smith dan Maibach, 2006). Asam lemak yang dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi diantaranya asam laurat, asam miristat, asam palmitat, asam palmitoleat, asam stearat, asam oleat, asam linoleat, asam linolenat dan asam arakidonat (Choi *et al.*, 2012).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis ingin menyajikan tinjauan mengenai mekanisme kerja peningkat penetrasi golongan asam lemak dan faktor apa saja yang dapat mempengaruhi kemampuan peningkat penetrasi golongan asam lemak berdasarkan artikel penelitian selama 15 tahun terakhir yang membahas tentang penggunaan peningkat penetrasi golongan asam lemak pada sediaan transdermal.

## 2. METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan ini adalah sistematik literatur review (SLR) dengan sumber data primer berupa jurnal atau artikel ilmiah yang diperoleh dari basis data PubMed menggunakan kata kunci pencarian "*skin permeation enhancement*", "*fatty acids as transdermal penetration enhancer*", "*chemical penetration enhancer*". Dengan kriteria inklusi artikel dipublikasikan pada tahun 2005-2020, artikel berbahasa Inggris, artikel sesuai dengan kata kunci dan topik penelitian, artikel dapat diakses *full text*, dan artikel termasuk ke dalam kuartil Q1, Q2, Q3 dan kriteria eksklusi artikel dengan desain review, meta analisis dan *case report*.

Total hasil pencarian literatur diperoleh sejumlah 5.873 artikel. Strategi pengumpulan data dimulai dengan skrining dan mengambil artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi dan didapatkan

1.204 artikel. Kemudian dilakukan pembacaan artikel lebih mendalam dengan menyesuaikan judul dan abstrak artikel dengan kata kunci dan topik penelitian dan artikel termasuk kedalam Q1, Q2 dan Q3, sehingga didapatkan 30 artikel yang memenuhi kriteria.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari 5873 artikel yang dihasilkan pada pencarian di basis data PubMed pada akhirnya didapat hasil sejumlah 30 artikel terpilih yang sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang telah ditetapkan. Dari 30 artikel terpilih, 13 artikel melakukan pengujian dengan membandingkan antara asam lemak jenuh dan asam lemak tak jenuh, 9 artikel hanya menggunakan peningkat penetrasi asam oleat, dan 8 artikel melakukan pengujian dengan membandingkan penggunaan peningkat penetrasi asam lemak tunggal dengan kombinasi antara asam lemak dengan peningkat penetrasi golongan lain. Diantara artikel tersebut terdapat 3 artikel yang juga melakukan uji *in vivo* untuk mengetahui adanya potensi iritasi pada kulit. Parameter yang diamati berupa jumlah kumulatif permeasi obat, laju permeasi dan fluks permeasi.

Asam lemak dikenal sebagai peningkat penetrasi dengan sifat lipofilik dan berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa efek peningkatan permeabilitas kulit dari asam lemak lebih besar dari propilen glikol (Hashmat *et al.*, 2020). Berdasarkan artikel yang telah dikumpulkan, penambahan asam lemak pada sediaan transdermal dapat memberikan keuntungan meningkatkan permeasi obat (Karakatsani, Dedhiya dan Plakogiannis, 2010). Pemberian propofol secara transdermal dengan penambahan peningkat penetrasi asam lemak diharapkan dapat menjaga kadar obat di dalam darah dapat dipertahankan dalam jangka waktu yang lama, sehingga dapat menimbulkan efek penenang atau hipnotik yang lebih lama (Yamato *et al.*, 2009). Penghantaran ambroxol secara transdermal

dengan pelepasan terkontrol dapat dikembangkan dengan penggunaan matriks EVA dan penambahan asam lemak sebagai peningkat penetrasi (Cho *et al.*, 2012).

Asam lemak memiliki variasi yang dapat mempengaruhi kemampuannya sebagai peningkat penetrasi di kulit yaitu seperti panjang rantai atom karbon, derajat kejenuhan, dan karakteristik ikatan rangkap (posisi, bilangan, dan konfigurasi) (Cho *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2008). Asam lemak tak jenuh, terutama yang memiliki konformasi *cis* dan panjang rantai C18, telah dilaporkan sebagai peningkat permeasi yang lebih efektif daripada asam lemak lainnya (Cho *et al.*, 2009). Asam oleat merupakan asam lemak tak jenuh tunggal (*monounsaturated fatty acid*) rantai panjang dengan konfigurasi *cis* yang telah terbukti dapat meningkatkan penghantaran transdermal obat hidrofilik dan lipofilik (Maurya dan Murthy, 2014). Asam oleat dapat meningkatkan obat hidrofilik seperti ketorolak tromethamine (Dubey *et al.*, 2009), atenolol (Nair, Reddy dan Jacob, 2009), kafein (Thakur, Michniak dan Meidan, 2007) dan obat lipofilik seperti phenmetrazine (Jiang *et al.*, 2019), kodein (Ravula *et al.*, 2016), lumiracoxib (Moreira, De Sousa dan Pierre, 2010), propofol (Yamato *et al.*, 2009), indapamide (Ren *et al.*, 2008), ambroxol (Cho *et al.*, 2012), ethinylestradiol (Schroeder *et al.*, 2007), fisostigmin (Wang, Yang dan Heng, 2005).

Asam miristat dapat meningkatkan flux permeasi ambroxol dari matriks EVA sebesar 2,38 kali lipat dibandingkan dengan tanpa penambahan peningkat penetrasi (Cho *et al.*, 2012). Asam miristat menghasilkan fluks permeasi tertinggi diltiazem hidroklorida dari sediaan gel berbasis HPMC dibandingkan asam kaprilat dan asam oleat, karena pada proses pembuatan sediaan gel asam miristat dapat menurunkan viskositas gel sedangkan asam kaprilat

dan asam oleat tidak mengubah viskositas gel (Karakatsani, Dedhiya dan Plakogiannis, 2010).

### 3.1 Mekanisme Kerja Asam Lemak

Asam lemak dapat meningkatkan penetrasi obat fluidisasi dan delipidasi lapisan ganda lipid stratum korneum sehingga meningkatkan permeabilitas kulit (Thakur, Michniak dan Meidan, 2007). Asam lemak mengganggu susunan lipid stratum korneum, sehingga meningkatkan fluiditas stratum korneum, dengan membentuk pori-pori yang permeabel, yang pada akhirnya mengakibatkan berkurangnya resistensi untuk permeasi molekul obat (Puri *et al.*, 2017). Asam lemak dapat masuk di antara ekor hidrofobik lapisan ganda lipid stratum korneum, mengganggu susunannya, meningkatkan fluiditas dan selanjutnya menurunkan resistensi difusi terhadap permeant atau molekul obat (Cho *et al.*, 2009).

Efek penambahan peningkat penetrasi pada struktur kimia stratum korneum dapat diuji dengan menggunakan instrument ATR-FTIR dan diperoleh hasil bahwa terdapat pergeseran vibrasi stretching CH<sub>2</sub> simetris dan asimetris. Pergeseran ini menggambarkan adanya gangguan atau fluidisasi lapisan ganda lipid (*lipid bilayer*) oleh asam oleat yang membentuk domain terpisah yang memecah struktur multilamellar dari stratum korneum dan menghasilkan peningkatan permeasi obat (Puri *et al.*, 2017).

### 3.2 Faktor yang Mempengaruhi Peningkatan Penetrasi Asam Lemak

#### a. Pengaruh Panjang Rantai Karbon Asam Lemak

Terdapat korelasi parabola antara panjang rantai karbon pada asam lemak jenuh dengan kemampuan meningkatkan permeasi. Diantara asam lemak jenuh

(C12-C20), asam palmitat (C16) paling efektif dalam meningkatkan laju permeasi diklofenak, yaitu 3 kali lipat dibandingkan tanpa penambahan peningkat penetrasi (Kim *et al.*, 2008). Semakin banyak atom karbon asam lemak jenuh maka flux permeasi diltiazem hidroklorida akan meningkat. Efek maksimum peningkatan permeasi terdapat pada asam miristat (C14) dan kemudian akan berkurang pada asam lemak jenuh dengan atom karbon lebih dari 14 (Karakatsani, Dedhiya dan Plakogiannis, 2010). Diantara asam kaprilat(C8), asam laurat (C12) dan asam miristat (C14), asam miristat menghasilkan laju permeasi glimepirid dari matriks EVA yang paling besar (Cho *et al.*, 2009).

Penambahan panjang atom karbon pada asam lemak tak jenuh tunggal dapat meningkatkan laju permeasi diklofenak. Laju permeasi diklofenak pada penambahan asam oleat (C18:1) lebih besar dari pada dengan penambahan asam palmitoleat (C16:1), dan penambahan asam miristoleat (C14:1) memberikan permeasi yang paling sedikit (Kim *et al.*, 2008). Asam lemak rantai pendek menghasilkan permeasi kulit yang lebih rendah karena lipofilisitasnya yang tidak mencukupi. Sebaliknya, rantai asam lemak yang terlalu panjang menghambat permeasi karena afinitasnya terhadap lipid di stratum korneum berdasarkan interaksi hidrofobik (Kim *et al.*, 2008).

#### b. Pengaruh Derajat Kejenuhan Asam Lemak

Asam lemak tak jenuh memberikan peningkatan permeasi yang lebih besar dibandingkan dengan asam lemak jenuh (Shin *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2008; Mittal *et al.*, 2008). Asam lemak jenuh dengan bentuk rantai lurus dan kelarutan dalam lipid yang rendah kurang mampu mengganggu struktur lipid pada stratum korneum dan masuk ke dalam lapisan ganda lipid dibandingkan asam lemak tak jenuh dengan kelarutan tinggi (Cho *et al.*, 2009). Asam lemak tak jenuh telah

terbukti dapat meningkatkan permeasi yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan asam lemak jenuh dengan panjang rantai yang sama. Hal ini dikarenakan kemampuan asam lemak tak jenuh dalam mengganggu susunan lipid stratum korneum lebih besar dari pada asam lemak jenuh (Ibrahim dan Li, 2009).

Pada konsentrasi yang sama yaitu 1% (w/v), asam lemak tak jenuh menghasilkan peningkatan permeasi yang lebih besar dibandingkan dengan asam lemak jenuh (Choi *et al.*, 2012). Adanya ikatan rangkap pada asam lemak tak jenuh asam oleat (C18:1), dapat meningkatkan laju permeasi donepezil jika dibandingkan dengan asam stearat (C18) yang merupakan asam lemak jenuh yang tidak memiliki ikatan rangkap (Choi *et al.*, 2012). Asam lemak tak jenuh dapat menurunkan kelarutan diklofenak dan meningkatkan laju permeasi diklofenak lebih besar jika dibandingkan dengan asam lemak jenuh lainnya (Kim *et al.*, 2008).

#### c. Pengaruh Jumlah Ikatan Rangkap Pada Asam Lemak Tak Jenuh

Penambahan jumlah ikatan ganda pada asam lemak tak jenuh dapat meningkatkan fluks permeasi ubidecarenone pada sediaan PSA transdermal. Fluks permeasi ubidecarnon dengan penambahan asam linoleat lebih besar dibandingkan dengan asam oleat (Jung *et al.*, 2009). Penambahan asam linoleat memberikan fluks permeasi loratadine dari matriks EVA yang lebih tinggi dibandingkan dengan asam oleat (Cho *et al.*, 2009). Namun pada penelitian yang dilakukan oleh Kim *et al.*, penambahan jumlah ikatan rangkap asam lemak tidak mempengaruhi fluks permeasi diklofenak. Sehingga diperlukan studi lebih lanjut untuk dapat menjelaskan hal tersebut (Kim *et al.*, 2008).

#### d. Pengaruh Konsentrasi Asam lemak

Peningkatan konsentrasi asam oleat dapat meningkatkan permeabilitas stratum korneum, sehingga memudahkan obat untuk berdifusi melalui membran kulit dan lebih cepat mencapai waktu *steady state*. Gel yang mengandung 25% poloxamer dengan asam oleat 10% (w/w) merupakan formula yang paling optimal untuk sistem penghantaran lumiracoxib secara transdermal (Moreira, De Sousa dan Pierre, 2010). Semakin tinggi konsentrasi asam oleat, maka semakin dapat meningkatkan fluiditas epidermis dan menghasilkan permeabilitas kulit yang lebih tinggi. Asam oleat dengan konsentrasi 5% memberikan permeasi atenolol yang paling besar dibandingkan dengan konsentrasi 1% dan 3% (Nair, Reddy dan Jacob, 2009). Asam lemak dengan konsentrasi 6% memberikan laju permeasi ubidecarnon yang lebih tinggi dibandingkan dengan konsentrasi asam lemak 10% (Jung *et al.*, 2009).

Penggunaan peningkat penetrasi dengan dosis tinggi juga perlu diperhatikan karena dapat menyebabkan iritasi kulit dan toksisitas (Del Rio-Sancho *et al.*, 2012). Sehingga perlu dilakukan uji iritasi pada kulit. Pada penelitian yang dilakukan Moreira *et al* pada tahun 2010 dilakukan uji *in vivo* untuk mengetahui potensi adanya iritasi setelah penggunaan lumiracoxib berbasis gel poloxamer yang mengandung 10% asam oleat pada kulit kelinci. Hasilnya menunjukkan bahwa formulasi sediaan tersebut tidak menyebabkan iritasi pada kelinci. Patch transdermal heparin sodium yang menggunakan asam oleat sebagai peningkat penetrasi tidak memberikan efek iritasi pada kulit (Patel, Gaiakwad dan Patel, 2014). Penggunaan patch lornoxicam dengan kombinasi peningkat penetrasi asam oleat 3% dan propilen glikol 10% tidak menyebabkan iritasi pada kulit tikus dan aman untuk digunakan (Hashmat *et al.*, 2020).

### 3.3 Kombinasi Asam Lemak dengan Peningkat Penetrasi Lain

Penggunaan kombinasi asam lemak dengan peningkat penetrasi lainnya juga dapat memberikan efek sinergis dalam meningkatkan permeasi. Kombinasi asam oleat dengan propilen glikol memberikan efek permeasi yang sinergis (Thakur, Michniak dan Meidan, 2007; Hashmat *et al.*, 2020). Propilen glikol bertindak sebagai *cosolvent* yang meningkatkan konsentrasi *enhancer* dan molekul obat di stratum korneum (Hashmat *et al.*, 2020). Asam oleat dengan efek fluidisasi lipidnya dapat memfasilitasi partisi molekul obat dan propilen glikol (Puri *et al.*, 2017). Asam oleat dan propilen glikol memberikan efek sinergis meningkatkan permeasi glipizid yang mungkin disebabkan karena penggabungan asam oleat yang difasilitasi ke dalam domain alkil lipid stratum korneum oleh interaksi propilen glikol di wilayah gugus kepala polar (Ammar *et al.*, 2006). Propilen glikol dapat digunakan sebagai *vehicle* karena dapat dengan mudah menembus kulit dan membawa molekul obat sehingga dapat meningkatkan permeasi obat (Jiang *et al.*, 2019). Kombinasi asam oleat dan propilen glikol memberikan efek sinergis meningkatkan permeasi alendronat (Choi *et al.*, 2008). Penggunaan kombinasi 10% asam oleat dengan propilen glikol meningkatkan flux permeasi vitamin B12 sebesar 3.79 kali lipat dibandingkan dengan penggunaan tunggal propilen glikol (Yang, Kalluri dan Banga, 2011).

Selain kombinasi dengan propilen glikol, kombinasi asam oleat dengan isopropil miristat juga memberikan efek sinergis. Kombinasi 10% asam oleat dengan 10% isopropil miristat memberikan permeasi heparin sodium yang lebih baik dibandingkan dengan penggunaan asam oleat tunggal (Patel, Gaiakwad dan Patel, 2014). Kombinasi antara asam oleat dengan isopropil miristat memberikan efek sinergis

meningkatkan permeasi fluoksetin. Isopropil miristat meningkatkan permeasi obat dengan mempartisi lapisan ganda lipid stratum korneum dan mengganggu struktur lapisan ganda lipid (Jung *et al.*, 2013).

## 4. KESIMPULAN

Asam lemak dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi pada sediaan transdermal. Asam lemak meningkatkan permeabilitas kulit dengan cara fluidisasi atau delipidasi lapisan ganda lipid stratum korneum sehingga meningkatkan permeabilitas kulit dan memudahkan penetrasi dan permeasi obat ke dalam kulit. Faktor yang mempengaruhi kemampuan peningkatan penetrasi golongan asam lemak diantaranya variasi asam lemak, konsentrasi asam lemak yang digunakan dan kombinasi asam lemak dengan peningkat penetrasi lain. Selain adanya variasi asam lemak, faktor lain juga dapat mempengaruhi daya peningkatan penetrasi asam lemak.

## 5. DAFTAR PUSTAKA

- Ahad, A. et al. (2009) "Chemical penetration enhancers: A patent review," *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 19(7), hal. 969–988. doi: 10.1517/13543770902989983.
- Alkilani, A. Z., McCrudden, M. T. C. dan Donnelly, R. F. (2015) "Transdermal drug delivery: Innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum," *Pharmaceutics*, 7(4), hal. 438–470. doi: 10.3390/pharmaceutics7040438.
- Ammar, H. et al. (2006) "A Transdermal Delivery System for Glipizide," *Current Drug Delivery*, 3(3), hal. 333–341. doi: 10.2174/15672010677731037.
- Bolzinger, M. et al. (2012) "Penetration of drugs through skin, a complex rate-controlling membrane," *Current Opinion in Colloid and Interface Science*. Elsevier Ltd, 17(3), hal. 156–165. doi: 10.1016/j.cocis.2012.02.001.
- Cho, C. W., Choi, J. S., Yang, K. H., et al. (2009) "Enhanced transdermal absorption and pharmacokinetic evaluation of pranoprofen-ethylene-vinyl acetate matrix containing penetration enhancer in rats," *Archives of Pharmacal Research*, 32(5), hal. 747–753. doi: 10.1007/s12272-009-1514-5.
- Cho, C. W., Choi, J. S., Kim, S. J., et al. (2009) "Enhanced transdermal delivery of loratadine from the EVA matrix Transdermal delivery of loratadine from the EVA matrix," *Drug Delivery*, 16(4), hal. 230–235. doi:

10.1080/10717540902872264.

Cho, C. W. et al. (2012) "Enhanced controlled transdermal delivery of ambroxol from the EVA matrix," *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 74(2), hal. 127–132. doi: 10.4103/0250-474X.103844.

Cho, C. W., Choi, jun S. dan Shin, S. C. (2008) "Development of the ambroxol gels for enhanced transdermal delivery," *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 34(3), hal. 330–335. doi: 10.1080/03639040701662644.

Cho, C. W., Choi, J. S. dan Shin, S. C. (2009) "Enhanced transdermal controlled delivery of glimepiride from the ethylene-vinyl acetate matrix Enhanced transdermal delivery of glimepiride from the EVA matrix," *Drug Delivery*, 16(6), hal. 320–330. doi: 10.1080/10717540903031084.

Choi, A. et al. (2008) "The effects of fatty acids in propylene glycol on the percutaneous absorption of alendronate across the excised hairless mouse skin," *International Journal of Pharmaceutics*, 357(1–2), hal. 126–131. doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.01.050.

Choi, J. et al. (2012) "Effect of fatty acids on the transdermal delivery of donepezil: In vitro and in vivo evaluation," *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V., 422(1–2), hal. 83–90. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.10.031.

Dubey, R. et al. (2009) "Ketorolac tromethamine transdermal gel: Development, in vitro and in vivo evaluation," *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*, 23(1), hal. 26–34. doi: 10.1080/15360280902728062.

Harjoh, N., Wong, T. W. dan Caramella, C. (2020) "Transdermal insulin delivery with microwave and fatty acids as permeation enhancers," *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier, 584(April), hal. 119416. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119416.

Hashmat, D. et al. (2020) "Lornoxicam controlled release transdermal gel patch: Design, characterization and optimization using co-solvents as penetration enhancers," *PLoS ONE*, 15(2), hal. 1–23. doi: 10.1371/journal.pone.0228908.

Heng, K. Y. et al. (2014) *Handbook of Cosmeceutical Excipients and Their Safeties*. Cambridge: Woodhead Publishing.

Ibrahim, S. A. dan Li, S. K., (2009) "Efficiency of Fatty Acids as Chemical Penetration Enhancers: Mechanisms and Structure Enhancement Relationship," *Pharmaceutical Research*, 27 (1), hal. 115-125. doi: 10.1007/s11095-009-9985-0.

Jiang, Y. et al. (2019) "Skin Delivery and Irritation Potential of Phenmetrazine as a Candidate Transdermal Formulation for Repurposed Indications," *AAPS Journal*. The AAPS Journal, 21(4), hal. 1–9. doi: 10.1208/s12248-019-0335-9.

Jung, E. et al. (2013) "Effect of permeation enhancers on transdermal delivery of fluoxetine: In vitro and in vivo evaluation," *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V., 456(2), hal. 362–369. doi:

10.1016/j.ijpharm.2013.08.080.

Jung, S. Y. et al. (2009) "Formulation and evaluation of ubidecarenone transdermal delivery systems Ubidecarenone transdermal delivery systems," *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 35(9), hal. 1029–1034. doi: 10.1080/03639040902755205.

Kandimalla, K. et al. (1999) "Effect of Fatty acids on the Permeation of Melatonin across Rat and Pig Skin In-vitro and on the Transepidermal Water Loss in Rats In-vivo," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 51(7), hal. 783–790. doi: 10.1211/0022357991773140.

Karakatsani, M., Dedhiya, M. dan Plakogiannis, F. M. (2010) "The effect of permeation enhancers on the viscosity and the release profile of transdermal hydroxypropyl methylcellulose gel formulations containing diltiazem HCl," *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36(10), hal. 1195–1206. doi: 10.3109/03639041003695105.

Kaur, D. dan Singh, R. (2015) "A Novel Approach: Transdermal Gel," *International Journal of Pharma Research & Review*, 4(10), hal. 41–50.

Kezutyte, T. et al. (2013) "Studying the penetration of fatty acids into human skin by ex vivo TOF-SIMS imaging," *Biointerphases*, 8(1), hal. 1–8. doi: 10.1186/1559-4106-8-3.

Kim, M. J. et al. (2008) "Skin permeation enhancement of diclofenac by fatty acids," *Drug Delivery*, 15(6), hal. 373–379. doi: 10.1080/10717540802006898.

Maurya, A. dan Murthy, S. N. (2014) "Pretreatment with skin permeability enhancers: Importance of duration and composition on the delivery of diclofenac sodium," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(5), hal. 1497–1503. doi: 10.1002/jps.23938.

Mittal, A. et al. (2008) "The effect of penetration enhancers on permeation kinetics of nitrendipine in two different skin models," *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 31(9), hal. 1766–1772. doi: 10.1248/bpb.31.1766.

Moreira, T. S. A., De Sousa, V. P. dan Pierre, M. B. R. (2010) "A novel transdermal delivery system for the anti-inflammatory lumiracoxib: Influence of oleic acid on in vitro percutaneous absorption and in vivo potential cutaneous irritation," *AAPS PharmSciTech*, 11(2), hal. 621–629. doi: 10.1208/s12249-010-9420-1.

Nair, A., Reddy, C. dan Jacob, S. (2009) "Delivery of a classical antihypertensive agent through the skin by chemical enhancers and iontophoresis," *Skin Research and Technology*, 15(2), hal. 187–194. doi: 10.1111/j.1600-0846.2009.00350.x.

Patel, R. P., Gaiakwad, D. R. dan Patel, N. A. (2014) "Formulation, optimization, and evaluation of a transdermal patch of heparin sodium," *Drug discoveries & therapeutics*, 8(4), hal. 185–193. doi: 10.5582/ddt.2014.01030.

Puri, A. et al. (2017) "Effects of chemical and physical enhancement techniques on transdermal delivery of 3-fluoroamphetamine hydrochloride," *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V., 528(1–2), hal. 452–462. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.06.041.

- Ravula, R. et al. (2016) "Formulation optimization of a drug in adhesive transdermal analgesic patch," *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Taylor & Francis, 42(6), hal. 862–870. doi: 10.3109/03639045.2015.1071832.
- Ren, C. et al. (2008) "Effect of permeation enhancers and organic acids on the skin permeation of indapamide," *International Journal of Pharmaceutics*, 350(1–2), hal. 43–47. doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.08.020.
- Del Rio-Sancho, S. et al. (2012) "Transdermal absorption of memantine - Effect of chemical enhancers, iontophoresis, and role of enhancer lipophilicity," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Elsevier B.V., 82(1), hal. 164–170. doi: 10.1016/j.ejpb.2012.06.005.
- Ruela, A. L. M. et al. (2016) "Evaluation of skin absorption of drugs from topical and transdermal formulations," *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52(3), hal. 527–544.
- Schroeder, I. Z. et al. (2007) "Delivery of ethinylestradiol from film forming polymeric solutions across human epidermis in vitro and in vivo in pigs," *Journal of Controlled Release*, 118(2), hal. 196–203. doi: 10.1016/j.jconrel.2006.12.013.
- Shin, S. C. et al. (2007) "Development and biopharmaceutical evaluation of quinupramine-EVA matrix containing penetration enhancer for the enhanced transdermal absorption in rats," *Pharmaceutical Development and Technology*, 12(5), hal. 429–436. doi: 10.1080/10837450701555695.
- Singh Malik, D., Mital, N. dan Kaur, G. (2016) "Topical drug delivery systems: A patent review," *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 26(2), hal. 213–228. doi: 10.1517/13543776.2016.1131267.
- Smith, E. W. dan Maibach, H. I. (2006) *Percutaneous Penetration Enhancers*. 2nd Editio. Boca Raton: CRC Press. doi: 10.4324/9781315573007-1.
- Thakur, R. A., Michniak, B. B. dan Meidan, V. M. (2007) "Transdermal and buccal delivery of methylxanthines through human tissue in vitro," *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 33(5), hal. 513–521. doi: 10.1080/03639040600901994.
- Ueda, C. T. et al. (2009) "Topical and Transdermal Drug Products," *Pharmacopeial Forum*, 35, hal. 750–764. doi: 10.1787/9789264071087-pt.
- Wang, M. Y., Yang, Y. Y. dan Heng, P. W. S. (2005) "Skin permeation of physostigmine from fatty acids-based formulations: Evaluating the choice of solvent," *International Journal of Pharmaceutics*, 290(1–2), hal. 25–36. doi: 10.1016/j.ijpharm.2004.10.027.
- Williams, A. C. dan Barry, B. W. (2012) "Penetration enhancers," *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V., 64(SUPPL.), hal. 128–137. doi: 10.1016/j.addr.2012.09.032.
- Yamato, K. et al. (2009) "Effect of penetration enhancers on transdermal delivery of propofol," *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 32(4), hal. 677–683. doi: 10.1248/bpb.32.677.
- Yang, Y., Kalluri, H. dan Banga, A. K. (2011) "Effects of chemical and physical enhancement techniques on transdermal delivery of cyanocobalamin (vitamin B12) in vitro," *Pharmaceutics*, 3(3), hal. 474–484. doi: 10.3390/pharmaceutics3030474.