

ARTICLE REVIEW: EFEK PENGGUNAAN TUNGGAL DAN KOMBINASI ASAM OLEAT SEBAGAI PENINGKAT PENETRASI PADA SEDIAAN TRANSDERMAL

Nur Rahayu, Soraya Ratnawulan Mita

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang Km. 21 Jatinangor 45363
Telp. (022) 7996200, Fax (022) 7796200 email: ninurra.nr@gmail.com

ABSTRAK

Enhancer merupakan senyawa yang dapat meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit. Salah satu jenis *enhancer* kimia yang termasuk ke dalam kelompok asam lemak adalah asam oleat. Asam oleat bekerja dengan cara membentuk lapisan lipid baru bersama lapisan lipid stratum korneum untuk menurunkan kapasitas fungsi sawar kulit. Selain digunakan sebagai *enhancer* tunggal, asam oleat dapat digunakan bersama *enhancer* kimia lain sebagai kombinasi untuk memperbaiki penetrasi obat. Penggunaan asam oleat secara tunggal maupun kombinasi dapat meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit lebih baik dibandingkan *enhancer* kimia lainnya seperti seperti DMSO, span 20, asam laurat, *caprylic acid*, *capric acid* dan sebagainya. Kombinasi *enhancer* yang sering digunakan adalah asam oleat dengan propilen glikol karena dapat meningkatkan penetrasi obat dengan optimal.

Kata Kunci: Enhancer, asam oleat, penggunaan tunggal, penggunaan kombinasi.

ABSTRACT

Enhancer is a compound that can improve drug penetration into the skin. Oleic acid is a chemical enhancer belonging to the group of fatty acids. Oleic acid works by forming a new lipid layers with stratum corneum lipid to reduce the capacity of the skin barrier function. Oleic acid not only being used as a single enhancer but also can be used together with the other chemical enhancers as combination to improve drug penetration. The use of oleic acid singly or in combination can improve drug penetration into the skin better than other chemical enhancers such as DMSO, span 20, lauric acid, caprylic acid, capric acid and so on. Enhancer combination that often used is oleic acid with propylene glycol because it can increase penetration well.

Keywords: Enhancer, oleic acid, single use, enhancer combination.

PENDAHULUAN

Senyawa peningkat penetrasi (*Enhancer*) adalah zat yang dapat meningkatkan penetrasi atau perembesan obat ke dalam kulit (Barry, 1983; Pfister and Hsieh, 1990a; Finnin and Morgan, 1999). Peningkat penetrasi kulit dapat bekerja melalui satu atau kombinasi senyawa melalui mekanisme

berikut (Barry, 1987; Guy dan Hadgraft, 1987; Barry, 1991a; Ghosh dan Banga, 1993). Mekanisme yang pertama adalah pelarut dimana *enhancer* bekerja dengan melarutkan komponen-komponen jaringan pada kulit. Mekanisme yang kedua melalui interaksi antara *enhancer* dengan lipid interseluler sehingga menyebabkan gangguan

pada struktur kulit dan meningkatkan difusi obat melalui lipid. Mekanisme yang ketiga adalah interaksi antara *enhancer* dengan protein intraseluler untuk meningkatkan penetrasi melalui lapisan korneosit. Mekanisme keempat yaitu meningkatkan partisi obat seperti *co-enhancer* dan *co-solvent* ke dalam stratum korneum (Barry, 1991a). Senyawa peningkat penetrasi yang ideal memiliki sifat-sifat berikut (Barry, 1983; Pfister dan Hsieh, 1990a; Finnin dan Morgan, 1999):

1. Memiliki sifat fisika kimia yang stabil, inert.
2. Non toksik, non iritatif, non komedogenik, dan non alergi.
3. Memiliki *onset* yang cepat, durasi aktivitas dapat diprediksi, memiliki efek reversible.
4. Kompatibel secara fisika dan kimia dengan bahan-bahan formulasi
5. Setelah dihapus dari kulit, lapisan stratum korneum harus cepat dan sepenuhnya pulih.
6. Tidak berbau, tidak berasa, tidak berwarna, dan ekonomis.

7. Dapat digunakan sebagai bahan farmasi dan kosmetik.
8. Memiliki parameter kelarutan mirip dengan kulit (misalnya, 20,5 MPa¹ / 2 (Liron dan Cohen, 1984)).

Hingga saat ini belum ada peningkat penetrasi yang memiliki semua sifat ideal seperti yang dikemukakan di atas, namun beberapa senyawa sedang dikembangkan dan menunjukkan sifat-sifat yang lebih menjanjikan (Songkro, 2009).

Beberapa senyawa peningkat penetrasi diklasifikasikan berdasarkan struktur kimianya, hal ini dikarenakan tiap senyawa memiliki berbagai macam mekanisme berbeda pada kulit. Senyawa-senyawa tersebut memiliki sifat fisikokimia yang berbeda, namun senyawa pada kelompok yang sama belum tentu memiliki mekanisme yang sama pula terhadap kulit (Raut *et al*, 2014).

Berikut ini adalah tabel jenis *enhancer* kimia:

<i>Chemical Classification</i>	<i>Enhancer</i>
<i>Alkohol</i>	<i>Short chain alcohols</i> <i>Ethanol, Isopropyl alcohol</i> <i>Long chain alcohols</i> <i>Decanol, Hexanol, Octanol, Myristyl alcohol</i>
<i>Amides</i>	<i>Azone</i>
<i>Esters</i>	<i>Ethyl acetate, Oleyl acetate, Isopropyl myristate, propylene glycol monocaprylate, Octyl salicylate.</i>
<i>Fatty Acids</i>	<i>Lauric acid, Linoleic acid, oleic acid, Palmitic acid, isostearic acid</i>
<i>Glycols</i>	<i>Propylene glycol, Dipropylene glycol, 1,2-butylene glycol</i>
<i>Pyrrolidone</i>	<i>N-methyl-2-pyrrolidones, 2-pyrrolidone</i>
<i>Sulfoxides</i>	<i>Dimethyl sulphoxide, Decylmethyl sulphoxide</i>
<i>Surfactants</i>	<i>Anionic surfactants</i> <i>Sodium lauryl sulphate</i> <i>Cationic surfactants</i> <i>Alkylpyridinium halide, Alkyl dimethylbenzyl ammonium halides.</i> <i>Non-ionic surfactants</i> <i>Span 80, Tween 80.</i>
<i>Terpenes</i>	<i>Cineole, Eugenol, D-Limonene, Linalool, Menthol, Menthone.</i>
<i>Urea</i>	<i>Carbamide</i>
<i>Miscellaneous</i>	<i>Cyclodextrins, Water, Vitamin E, Phospholipids.</i>

(Raut *et al.*, 2014)

Asam Oleat

Asam oleat ((Z) asam -*octadec-9-enoic*) adalah asam lemak tak jenuh omega-9 dan komponen alami lemak yang berasal baik dari minyak nabati atau lemak hewan (Rogers *et al.*, 2001). Asam oleat dapat melembutkan dan melembabkan kulit, dikarenakan sifatnya tersebut, telah diproduksi minyak nabati khusus dan tersedia secara komersial seperti minyak bunga matahari. Pengobatan dengan asam oleat secara topikal memiliki keuntungan dan efek jangka panjang pada papiloma kulit (Lotta *et al.*, 2004). Asam oleat

merupakan *enhancer* tradisional paling populer diantara berbagai asam lemak. (Zhong *et al.*, 2001). Pada beberapa literatur disebutkan bahwa penggunaan asam oleat sebagai *enhancer*, baik secara tunggal maupun kombinasi, dapat meningkatkan jumlah zat aktif obat yang berpenetrasi ke dalam kulit, bahkan ada pula literatur yang menyebutkan bahwa asam oleat lebih baik daripada *enhancer* lain seperti azone dan cineole untuk zat aktif tertentu (Zhong *et al.*, 2001).

Mekanisme Kerja Asam Oleat

Pada berbagai literatur disebutkan bahwa asam oleat bekerja dengan memodifikasi lapisan lemak dari stratum korneum untuk membentuk rantai panjang asam lemak dengan konfigurasi *cis*. Asam oleat bekerja sebagai peningkat penetrasi dengan membentuk lapisan lipid baru bersama lapisan lipid stratum korneum untuk menurunkan kapasitas fungsi sawar kulit setelah pengobatan dengan asam oleat (Hanafi et al, 1997). Literatur lainnya menyatakan bahwa karena sifat asam oleat yang mirip dengan stratum korneum, maka asam oleat lebih mudah untuk penetrasi ke dalam sawar kulit. Setelah masuk ke dalam kulit, struktur 'tertekuk' (berasal dari *cis ganda*) dari asam oleat akan mengganggu dan meningkatkan fluiditas lipid. Hal ini menyebabkan penurunan permeabilitas difusi (Akhter dan Barry, 1984; Cooper, 1984; Barry, 1987). Model mekanisme kerja lain yang telah dipos ulatkan bahwa asam oleat menurunkan jalur difusi dikarenakan adanya pori-pori pada permukaan korneosit epidermal (Touitou et al, 2002). Selain itu, diungkapkan pula

bahwa asam oleat memisahkan komponen-komponen membrane stratum korneum, mengurangi proporsi lipid kristalin, dan meningkatkan permeabilitas terhadap asam oleat. Pada literature lain juga disebutkan bahwa asam oleat menurunkan suhu fase transisi lapisan lemak kulit dengan meningkatkan fluiditas kulit dan menurunkan resistensi difusi (Roderick dan Eric, 1996; Ongipipattanakul et al, 1996; Aarti et al, 1995). Asam lemak tak jenuh meningkatkan koefisien difusi secara signifikan namun tidak memberikan efek nyata pada koefisien partisi stratum korneum (Puglia dan Bonina, 2008). Dikarenakan berbagai macam mekanisme asam oleat tersebut, penetrasi obat baik yang bersifat hidrofilik maupun lipofilik dapat ditingkatkan (Songkro, 2009).

Penggunaan Tunggal Asam Oleat sebagai *Enhancer*

Penggunaan tunggal asam oleat sebagai *enhancer* telah banyak dilakukan. Pada beberapa zat aktif, pemakaian asam oleat sebagai *enhancer* dapat meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit secara signifikan, namun untuk zat

aktif tertentu, pemakaian asam oleat sebagai *enhancer* bahkan dapat menurunkan penetrasi obat ke dalam kulit dibandingkan kontrol. Hal ini dapat terjadi karena adanya inkompatibilitas antara asam oleat dengan zat aktif tersebut.

Peningkatan penetrasi dan penyebaran obat terlihat pada penggunaan aspirin dengan asam oleat sebagai antiplatelet sediaan gel. Asam oleat memberikan peningkatan penetrasi dan penyebaran aspirin paling baik dibandingkan penggunaan *enhancer* lain seperti metil myristat, limonene, DMSO, Urea, β -cyclodextrin (bCyD), dan hydroxypropyl-bCyD (HPbCyD). Pada konsentrasi asam oleat 5% dan 10% memberikan peningkatan yang lebih baik dibandingkan konsentrasi 20% (Ammar *et al.*, 2007), hal ini dapat terjadi karena meningkatnya lipofilisitas asam oleat (Ammar *et al.*, 2006). Walaupun asam oleat dapat meningkatkan penetrasi dan penyebaran obat hidrofilik dan lipofilik, namun mekanisme kerja utama asam oleat adalah dengan meningkatkan permeabilitas melalui rute non polar dengan

meningkatkan difusivitas serta partisi pada permukaan kulit, sedangkan pada mekanisme melalui rute polar adalah dengan meningkatkan hidrasi stratum korneum (Barry, 1987). Pada penggunaan Simvastatin bersama dengan asam oleat, terlihat adanya pelepasan obat yang lebih baik dibandingkan menggunakan *enhancer* span 20 dan dimetil sulfoksida konsentrasi 1%, 5%, dan 10%. Pada konsentrasi asam oleat 1% dan 10% memberikan hasil signifikan dibandingkan konsentrasi 5%. Ini mungkin disebabkan kelarutan obat maksimal terjadi pada konsentrasi asam oleat 5% dan setelahnya terdapat kejenuhan sehingga penetrasi dan penyebaran tidak meningkat (Prashar *et al.*, 2014). Selain itu, penggunaan asam oleat pada zat aktif asam salisilat dan β -estradiol dapat meningkatkan fluks obat yang cukup tinggi secara *in vitro* (Marepally *et al.*, 2013; Goodman, 1989). Pada penelitian formulasi transdermal ketoprofen bersama dengan *enhancer* asam oleat 5% menunjukkan waktu pelepasan obat terpendek serta memberikan peningkatan penetrasi paling kuat

dibandingkan dengan *enhancer* kimia lainnya seperti *lauric acid*, *capric acid*, dan *caprylic acid* konsentrasi 5% (Wongpayapkul *et al.*, 2006). Selanjutnya, pemeriksaan dengan instrument spektro IR dan scanner kolorimetri menunjukkan bahwa asam oleat menurunkan suhu fasa transisi lapisan lipid stratum korneum dan meningkatkan fluiditas lipid kulit (Golden *et al.*, 1987).

Tidak semua obat memberikan peningkatan penetrasi yang signifikan bersama dengan asam oleat. Salah satu penelitian mengemukakan bahwa penggunaan asam oleat 5% bersamaan dengan Vitamin D3 memberikan penetrasi dan penyebaran yang lebih rendah daripada kontrol (tanpa *enhancer*) (Alsaqr *et al.*, 2015). Ini disebabkan karena terbentuknya kompleks lipofilik antara Vitamin D3 dengan asam oleat (Funke *et al.*, 2002; Gao S *et al.*, 1998), penurunan yang sama juga terjadi pada penggunaan asam oleat sebagai *enhancer* pada gel alfuzosin hidroklorida (Prasanthi *et al.*, 2012).

Kombinasi Asam Oleat sebagai *Enhancer*

Kombinasi *enhancer* dapat digunakan untuk memperbaiki penetrasi obat ke dalam kulit sekaligus mengurangi efek inkompatibilitas antara asam oleat dengan zat aktif. Hasil kombinasi *enhancer* tersebut, dapat meningkatkan penetrasi obat secara signifikan, bahkan beberapa kombinasi menghasilkan peningkatan penetrasi hingga berkali-kali lipat dibandingkan penggunaan dengan satu *enhancer* kimia.

Salah satu penggunaan kombinasi *enhancer* asam oleat dilakukan pada sianokobalamin (Vitamin B12). Kombinasi dua *enhancer* yaitu etanol 20%, 50% dan asam oleat 10% memberikan hasil penetrasi dan penyebaran yang paling baik dibandingkan penggunaan satu macam *enhancer* saja seperti asam oleat maupun etanol. Etanol dan asam oleat biasa digunakan sebagai *enhancer* kimia obat transdermal, etanol dapat berfungsi ganda sebagai *enhancer* sekaligus pelarut zat aktif. Selain itu ditambahkan pula propilen glikol (PG) 40%, 70% yang bekerja

sebagai pembawa sehingga penetrasi dan penyebaran vitamin B12 meningkat secara signifikan (Yang et al., 2011). Kombinasi *enhancer* selanjutnya digunakan pada obat terapi keloid, Tranilast dalam sediaan topikal. Kombinasi antara asam oleat 10%, 20% dengan propilen glikol 10% meningkatkan penetrasi dan penyebaran tranilast hingga berpuluh kali lipat dibandingkan dengan penggunaan satu macam *enhancer* saja baik asam oleat atau propilen glikol (Murakami et al., 1998). Kombinasi propilen glikol yang digunakan sebagai kosolven dengan asam oleat tidak sepenuhnya dapat dipahami. Namun, diperkirakan bahwa kombinasi tersebut meningkatkan mobilitas intraseluler obat dan membantu pengangkutan asam oleat menuju tempat aksi sehingga kombinasi tersebut baik sebagai akselerator efektif (Goodman & Barry 1989). Selain itu, kombinasi asam oleat dan propilen glikol juga dipakai pada sediaan percutan dari tenoxicam (Larrucea et al., 2001). Propilen glikol tidak hanya dapat melarutkan Tenoxicam, namun juga merubah struktur kulit sehingga dapat

memodifikasi absorpsi percutan (Okamoto et al., 1990; B, Bendas et al., 1995). Penggunaan propilen glikol bersama *enhancer* lain seperti asam lemak dapat meningkatkan efek yang sinergis (Cooper et al., 1985; Ruland and Kreuter, 1992). Propilen glikol yang digunakan bersama asam oleat akan berinteraksi dengan gugus polar sehingga asam oleat akan bergabung ke dalam lapisan alkil lipid stratum korneum (Oh et al., 1998). Penggunaan lain kombinasi asam oleat dan propilen glikol sebagai *enhancer* yang ampuh adalah hidrokortison, 5-fluorouracil, triamcinolone asetonid, estradiol, nitrogliserin, dll (Barry & Bennett 1987; Goodman & Barry 1988; Loftsson et al, 1989a, b).

Tidak hanya dengan propilen glikol, asam oleat juga bisa dikombinasikan dengan berbagai *enhancer* lain seperti asam laurat, 2-pirolidon, N-metil-2-pirolidon, dan *enhancer* lainnya. Kombinasi *enhancer* asam oleat 5% pada sediaan transdermal Ketoprofen memberikan hasil penyebaran dan penetrasi yang paling baik bersama

dengan 2-pirolidon 10%, kombinasi bersama dengan asam laurat 5% juga memberikan hasil yang baik walaupun tidak sebaik 2-pirolidon. Kombinasi *enhancer* tersebut bahkan memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan menggunakan satu *enhancer* saja. Kombinasi *enhancer* dapat memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan penggunaan *enhancer* tunggal disebabkan mekanisme kerja yang berbeda di antara dua *enhancer* sehingga menimbulkan efek sinergis untuk meningkatkan penetrasi dan penyebaran obat (Wongpayapakul *et al.*, 2006).

KESIMPULAN

Asam oleat merupakan *enhancer* kimia yang termasuk dalam kelompok asam lemak. Penggunaan asam oleat sebagai *enhancer* tunggal maupun dalam kombinasi dapat meningkatkan penetrasi dan penyebaran obat yang lebih baik dibandingkan *enhancer* kimia lain seperti DMSO, span 20, asam laurat, *caprylic acid*, *capric acid* dan sebagainya. Kombinasi *enhancer* yang sering digunakan adalah asam oleat dengan

propilen glikol karena dapat meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit dengan optimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Aarti, N.; Louk, A.; Pechtoid, R.M.; Russell, O.; Richard, H.G. 1995. Mechanism of oleic acid induced skin penetration enhancement in vivo in humans. *J. Control Release*. Vol 37: 299-306.
- Akhter, S.A.; Barry, B.W. 1984. Penetration enhancers in human skin effect of oleic & azone on flurbiprofen permeation. *J. Pharm. Pharmacol.* 36 (suppl.): 7.
- Alsaqr, Ahmed; Rasouly, Mohammed; Musteata, Florin Marcel. 2015. Investigating Transdermal Delivery of Vitamin D3. *AAPS PharmSciTech*. DOI: 10.1208/s12249-015-0291-3.
- Ammar H.O.; Ghorab, S. M.; El-Nahhas, et al. 2006. Design of a transdermal delivery system for aspirin as an antithrombotic drug. *Int. J. Pharm.* 327: 81-88.
- Ammar H.O.; Ghorab, S. M.; El-Nahhas, et al. 2007. Evaluation of chemical penetration enhancers for transdermal delivery of Aspirin. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2 (3): 96-105.
- Barry, B. W. 1983. *Dermatological Formulations: Percutaneous Absorption*. Marcel Dekker, New York, U. S.
- Barry, B. W. 1987. Mode of action of penetration enhancers in human skin. *Journal of Controlled Release*. Vol 6: 85-97.
- Barry, B. W., Bennett, S. L. 1987.

- Effect of penetration enhancers on the permeation of mannitol, hydrocortisone and progesterone through human skin. *J. Pharm. Pharmacol.* 39: 535-546.
- Barry, B. W. 1991a. The LPP theory of skin penetration enhancement. In *In Vitro Percutaneous Absorption: Principles, Fundamentals and Applications*, R. L. Bronaugh and H. I. Maibach, editors. *CRC Press, Florida, U. S. A.*, pp 165-185 A., pp 1-44.
- Bendas, B.; Schmalfuss, U.; Neubert, R. 1995. Influence of Propylene Glycol as Cosolvent on Mechanism of Drug Transport from Hydrogels. *Int. J. Pharm.* 116: 19-30.
- Cooper, E.R. 1984. Increased skin permeability for lipophilic molecules. *J. Pharm. Sci.* 73: 1153-1156.
- Cooper, E.R.; Merritt, E.W.; Smith, R.L. 1985. Effect of Fatty Acids and Alcohols on the Penetration of Acyclovir Across Human Skin in Vitro. *J. Pharm. Sci.* 74: 688-689.
- Finnin, B. C. and Morgan, T. M. 1999. Transdermal penetration enhancers: application limitations and potential. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 88: 955-958.
- Funke AP, Schiller R, Motzkus HW, Günther C, Müller RH, Lipp R. 2002. Transdermal delivery of highly lipophilic drugs: in vitro fluxes of antiestrogens, permeation enhancers, and solvents from liquid formulations. *Pharm. Res.* 19(5): 661-8.
- Gao S, Singh J. 1998. In vitro percutaneous absorption enhancement of a lipophilic drug tamoxifen by terpenes. *J Control Release. Elsevier.* 51(2): 193-9.
- Ghosh, T. K. and Banga, A. K. 1993. Methods of enhancement of transdermal drug delivery: Part II. A chemical permeation enhancers. *Pharmaceutical Technology.* 4: 62-90.
- Goodman, M., Barry, B. W. (1988) Action of penetration enhancers on human skin as assessed by the permeation of model drugs 5-fluorouracil and estradiol. I. Infinite dose technique. *J. Invest. Dermatol.* 91: 323-327.
- Goodman, M., Barry, B. W. 1989. Action of penetration enhancers on human stratum corneum as assessed by differential scanning calorimetry. In: Bronaugh, R. L., Maibach, H. I. (eds). *Percutaneous Absorption. Marcel Dekker, New York*, pp 567-593.
- Golden, G. M., J. E. McKie, and R. O. Potts. 1987. Role of stratum corneum lipid fluidity in transdermal drug flux. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 76(1): 25-28.
- Guy, R. H. and Hadgraft, J. 1987. The effect of penetration enhancers on the kinetics of percutaneous absorption. *Journal of Controlled Release.* 5: 43-51.
- Hanafi, T.; Anita, Bos, V. G., Joke, A.B.; Hans, E. J.; Harry, E.B. 1997. In vitro human skin perturbation by Oleic acid: Thermal analysis and freeze fracture electron microscopy studies. *Thermochimica Acta.* 293: 77-85.
- Larrucea, E.; Arellano, A.; Santoyo, S.; Ygartua, P. 2001. Combined Effect of Oleic Acid and Propylene Glycol on the Percutaneous Penetration of Tenoxicam and its Retention in the Skin. *European*

- Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 52: 113-119.
- Liron, Z. and Cohen, S. 1984. Percutaneous absorption of alkanolic acids II: Application of regular solution theory. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 73, 538-542.
- Loftsson, T., Somogyi, G., Bodor, N. 1989a. Effect of choline esters and oleic acid on the penetration of acyclovir, estradiol, hydrocortisone, nitroglycerine, retinoic acid and trifluorothymidine across hairless mouse skin in vitro. *Acta Pharm. Nord*. 1: 279-286.
- Loftsson, T., Gildersleeve, N., Soliman, R., Bodor, N. 1989b. Effect of oleic acid on diffusion of drugs through hairless mouse skin. *Acta Pharm. Nord*. 1: 17-22.
- Lotta, G.; Irene, L.; Annika, A.; Ann, K. M.; Catharina, S. 2004. Treatment of skin papillomas with topical α -Lactalbumin-Oleic acid. *New Eng. J. Med*. 350: 2663- 2672.
- Marepally S, Boakye CHA, Shah PP, Etukala JR, Vemuri A, et al. 2013. Design, Synthesis of Novel Lipids as Chemical Permeation Enhancers and Development of Nanoparticle System for Transdermal Drug Delivery. *PLoS ONE* 8(12): e82581.doi:10.1371/journal.pone.0082581.
- Michael Goodman B.W.B. 1989. Lipid-protein-partitioning (LPP) theory of skin enhancer activity: finite dose technique. *International Journal of Pharmaceutics* 57: 29-40. doi:10.1016/0378-5173(89)90260-3.
- Murakami, T; Yoshioka, M; Yumoto, R; Higashi, Y; Shigeki S; Ikuta, Y; Yata N. 1998. Topical Delivery of Keloid Therapeutic Drug, Tranilast, by Combined Use of Oleic Acid and Propylene Glycol as a Penetration Enhancer: Evaluation by Skin Microdialysis in Rats. *J. Pharm. Pharmacol*. 50 : 49-54.
- Oh, S.Y.; Jeong, S.Y.; Park, T.G.; Lee, J.H. 1998. Enhanced Transdermal Delivery of AZT (Zidovudine) Using Iontophoresis and Penetration Enhancer. *J.Control. Release*. 51: 812-816.
- Okamoto,H.; Muta,K.; Hashida, M.; Sezaki, H. 1990. Percutaneous Penetration of Acyclovir Through Excised Hairless Mouse and Rat Skin: Effect of Vehicle and Percutaneous Penetration Enhancer. *Pharm.Res*. 1: 64-68.
- Ongipattanakul, B.; Burnette, R.R.; Potts, R.O.; Francorur, M.L.1991. Evidence that Oleic acid exists in a separate phase within stratum corneum lipids. *Pharm. Res*. 8, 350-354.
- Pfister, W. R., and Hsieh, D. S. 1990a. Permeation enhancers compatible with transdermal drug delivery system. Part I. Selection and formulation considerations. *Medical Device Technology*. 1, 48-55.
- Prasanthi D, Lakshmi P. 2012. Effect of chemical enhancers in transdermal permeation of alfuzosin hydrochloride. *ISRN Pharm*. (Article ID 965280):8.
- Prashar, Manisha; Aggarwal, Geeta; Harikumar, S,L. 2014. Formulation and Evaluation of Transdermal Drug Delivery System of Simvastatin Using Natural and Synthetic Permeation Enhancer. *Der Pharmacia Lettre*, 6 (5):358-368. ISSN 0975-5071.
- Puglia, C.; Bonina, F. 2008. Effect of

- polyunsaturated fatty acids and some conventional penetration enhancers on transdermal delivery of atenolol. *Drug Del.*15, 107-12.
- Raut, Saurabh Vinod; Nemade, Lalita S; Desai, Maya T; Bonde, Shailejkumar D; Dongare, Shweta U. 2014. Chemical Penetration Enhancers: For Transdermal Drug Delivery System. *Int.J.Pharm* Vol 4, 33-40. E-ISSN: 2248-9207.
- Roderick, B.W.; Eric, W.S. 1996. The role of percutaneous penetration enhancers. *Adv. Drug Del. J Pharm Rev.* 18, 295-301.
- Rogers, J.B. ; Dieffenbacher, A.; Holm, J.V. 2001. Levicon of lipid nutrition (IUPAC Technical report). *Pure Appl. Chem.* 73(4), 685-744.
- Ruland,A.; Kreuter,J.. 1992. Influence of Various Penetration Enhancers on the in Vitro Permeation of Amino Acids Across Hairless Mouse Skin. *Int.J.Pharm.* 85: 7-17.
- Songkro, Sarunyoo. 2009. An overview of skin penetration enhancers: penetration enhancing activity, skin irritation potential and mechanism of action. *Songklanakarin. J. Sci. Technol.*31 (3), 299-32.
- Touitou, E.; Godin, B.; Karl, Y.; Buianover, S.; Becker, Y. 2002. Oleic acid, a skin penetration enhancer, affects langerhans cells and corneocytes. *J. Control Rel.* 80, 1-7.
- Wongpayapkul, L; Leesawat, P; Rittirod, T; Klangtrakul K; Pongpaibul Y. 2006. Effect of Single and Combined Permeation Enhancers on the Skin Permeation of Ketoprofen Transdermal Drug Delivery Systems. *CMU Journal* Vol 5(1): 41.
- Yang, Ye; Kalluri, H; Banga A,K. 2011. Effects of Chemical and Physical Enhancement Techniques on Transdermal Delivery of Cyanocobalamin (Vitamin B12) In Vitro. *Pharmaceutics.* Vol 3: 474-484;doi:10.3390/pharmaceutics3030474.
- Zhong, J.P.; Zhou, R.R.; Chen, G.S.; Wang, Y.; Wang, J.G. 1991. Influence of vehicles on human skin permeation of norgesterel and levonorgestrel. *Yao Xue Xue Bao.* 26: 933-937.