

In Vitro Testing In The Past Fluoride Ion Translucent Skin Mice Fluoride Via Skin Penetration Power Mouse (Transport Test In Vitro)

Uji Coba Secara In Vitro Daya Tembus Ion Fluorida Melewati Kulit Tikus Fluoride Penetration Power Via Skin Mouse (Transport Test In Vitro)

Aning Susilowati
Endah Aryati
Triwiyatini

Dosen Jurusan Keperawatan Gigi Poltekkes Kemenkes Semarang
Jl. Tirta Agung, Pedalangan, Banyumanik
Email: Lutfi_8888@yahoo.co.id

Abstract

Aim of this research is to find out if NaF solution and NaF solution added by enhancer can absorb mouse skin and transport time concentration which absorb mouse skin. Research approach was experimental with Post test only group design. Research population and sample was fluoride concentration counted on resipent solution after transport test. Transport test using Franz Like Diffusion Cell with mouse skin as membrane, with NaF solution (group I) ; NaF solution added oleic acid as chemical enhancer (Group II) ; oleic acid as control group (Group III) and CMF PBS 0,1 M pH 7,4 as donor solution and receptor solution. Interval time of transport test was 1, 4, 8, 12, 24 hours. Every time transport, sample was taken and fluoride concentration was measured using Potensiometer spesific ion fluoride on Laboratory Batan Yogyakarta. The result showed there was an influenced of transport test on group I and II (Anova signifikanve 0,000 and 0,00). While on control group found there was no influenced (Sig 0.07). Donor solution with NaF added by enhancer showed the highest penetrating power compared to group NaF solution.

Key Words: fluoride, transport test, transdermal

1. Pendahuluan

Mekanisme fluoride dalam mencegah gigi berlubang diantaranya adalah dengan cara menghambat proses demineralisasi email pada gigi sehat dan meningkatkan proses remineralisasi pada gigi yang mengalami karies yang kecil (*pit and fissure caries*). Senyawa fluor mempunyai fungsi meningkatkan kristalisasi gigi dan tulang dengan cara ion fluor mengubah ion hydroxyl menjadi hydroxyapatite di dalam gigi, membentuk fluorapatite yang mempunyai sifat tahan terhadap serangan "acid".

Beberapa bentuk sediaan fluoride tersedia baik dalam sediaan topikal maupun sistemik. Yang pertama kali ditemukan adalah *water fluoridation* yaitu fluoride ditambahkan dalam air minum dengan konsentrasi 0,7-1 ppm (setara dengan mg/L). Sediaan ini mempunyai kelebihan yaitu bisa menjangkau lapisan

masyarakat yang luas dan mudah dalam aplikasinya. Banyak negara yang sudah berhasil dalam pelaksanaannya dan masih berlanjut sampai sekarang (Ellwood dkk, 2008). Di Indonesia khususnya di kota Semarang pelaksanaannya sulit dilakukan dikarenakan alasan ekonomi dan kekurangan tenaga ahli yang menangani (Fatmasari dkk, 2007).

Bentuk sediaan lain adalah pemberian tablet fluoride dengan dosis 0,25 mg, 0,5 mg dan 1 mg. Di Indonesia tablet fluor (Vinafluor) diberikan dengan resep dokter dan diperuntukkan bagi anak dengan resiko karies tinggi dan ibu hamil. Dalam aplikasinya tablet fluor mempunyai kekurangan diantaranya adalah pemberian per oral harus mengalami *first pass metabolism* yang akan mengganggu kerja lambung ; kepatuhan pasien untuk mengkonsumsi tablet fluor rendah (Leveret dkk, 1997) serta adanya efek samping yang

berhubungan dengan system gastro intestinal misal rasa mual, muntah pada pasien setelah mengkonsumsi tablet fluor (National Reearch Council, 2006); Susheela dan Bhatnagar, 2002)).

Penggunaan pasta gigi sudah mencapai masyarakat luas, hampir semua pasta gigi di pasaran mengandung fluoride. Konsentrasi fluoride dalam pasta gigi relatif sangat kecil, dalam 1 tube pasta gigi dengan berat 100 gr hanya mengandung 0,1 g fluoride sehingga jumlah ini masih sangat kurang dibandingkan dengan kebutuhan fluoride untuk pencegahan karies (Anonim, 2001); Cury dan Tenuta, 2008).

Dikarenakan beberapa kekurangan dari berbagai sediaan fluoride yang sudah ada, maka perlu dipikirkan suatu alternatif bentuk sediaan yang lebih nyaman buat pasien dari segi aplikasi dan harga serta dapat mencapai dosis therapeutik yang diinginkan (Featherstone, 2006), Toumba, 2001). Bentuk sediaan yang akhir-akhir ini banyak digunakan sebagai sediaan alternatif obat adalah sediaan *transdermal* yaitu sediaan yang mekanisme masuknya obat dengan cara menembus kulit.

Sistem penghantaran obat secara *Transdermal Drug Delivery* (TDD) dengan cara obat berdifusi dan diabsorpsi lewat kulit melewati stratum korneum atau pori-pori kulit, menuju pembuluh darah untuk kemudian akan dikirim ke jaringan target. Sistem penghantarannya unik, kompleks dan adanya hambatan yang sangat kuat yaitu stratum korneum yang merupakan lapisan kulit paling kuat. Tidak semua obat dapat digunakan lewat cara ini dikarenakan adanya beberapa syarat yang harus dipenuhi yaitu berat atom kurang dari 500, bersifat *hidrophilic* dan *lipophilic*, mempunyai titik lebur kurang dari 200° C, bersifat poten atau dosis dalam mg/hari (Aggarwal, 2009).

Senyawa fluoride yang biasanya digunakan dalam pencegahan karies adalah Sodium Fluoride (NaF) dan beberapa syarat diatas terpenuhi yaitu berat atom 41,988, bersifat larut dalam air dan bersifat poten sehingga diharapkan

akan bisa menembus barrier pada kulit untuk menuju ke pembuluh darah. Walaupun ada beberapa syarat yang tidak terpenuhi yaitu titik lebur yang tinggi (993° C) serta tidak bisa larut dalam lemak, tetapi teknologi terkini dapat mengatasi kendala tersebut dengan cara melalui bantuan beberapa media untuk menembus barrier kulit (Benson, 2005), misalnya dengan penambahan bahan kimia sebagai pemacu daya tembus (*enhancer*).

Mekanisme dari *enhancer* adalah dengan cara membantu obat (terutama obat yang tidak dapat larut dalam lemak) untuk menembus struktur lemak dalam stratum korneum serta berinteraksi dengan protein antar sel. Ada beberapa bahan peningkat transpor seperti Propylene Glycol (PG), Iso Propyl Alcohol (IPA) yang digunakan oleh Chandra dkk (2009). Tetapi menurut Rowe dkk (2006) bahan peningkat daya tembus yang sering digunakan oleh karena daya iritasinya terhadap kulit rendah serta biokompatibel dengan obat yang bersifat *hydrophilic* adalah asam oleat. Berdasarkan latar belakang diatas dapat dirumuskan suatu permasalahan berapakah konsentrasi F setelah uji coba penghantaran larutan NaF melewati kulit secara *in vitro* dengan membran kulit tikus serta Apakah ada peningkatan transpor larutan NaF melewati kulit dengan menggunakan bahan peningkat daya tembus / *enhancer* ?. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui konsentrasi fluorida dalam ppm setelah uji transpor selama 1, 4, 8, 12, 24 jam pada larutan NaF, larutan NaF+asam oleat dan larutan asam oleat (Kontrol).

2. Metode Penelitian

Rancangan penelitian Eksperimental Semu (*Quasy Experimental*) dengan desain *Post Test Only Design with Non Equivalent group*. Pada penelitian ini ada perlakuan; adanya replikasi setiap tindakan, pengambilan sampel dilakukan secara acak, tetapi sulit untuk mengendalikan variabel terkait pada hewan coba. Populasi penelitian adalah larutan dapar fosfat (*Calcium-magnesium free phosphate buffer solution*, CMF-PBS) 0,1 M

pH 7,4 yang digunakan sebagai larutan medium uji transport (larutan resipien) sebanyak 500 ml

Sampel penelitian cuplikan 5 ml larutan dapar fosfat pH 7,4 (CMF-PBS) setelah uji coba dalam waktu 1, 4, 8, 12, 24 jam. Adapun proses penelitiannya adalah sbb:

a. Pembuatan larutan donor

Ada 3 (tiga) larutan donor dalam penelitian ini yaitu larutan NaF, larutan NaF + asam oleat dan larutan asam oleat sebagai control. Cara pembuatan larutan NaF adalah serbuk NaF ditimbang menggunakan neraca digital sebanyak 30 mg, kemudian ditambahkan *aquabidest* 3 ml dalam tube plastik, dan di vortifikasi agar larutan menjadi homogen sehingga konsentrasi larutan NaF adalah 10.000 ppm. Pembuatan larutan NaF + asam oleat sama seperti pembuatan larutan NaF hanya *aquabidest* hanya 2 ml dan larutan asam oleat 1 ml. Larutan ketiga adalah larutan yang berisi asam oleat sebanyak 3 ml.

b. Pembuatan Larutan Resipien

Dibuat di laboratorium Biofarmaseutika fakultas Farmasi UGM sesuai dengan standard baku kimia analitik.

c. Persiapan Kulit Tikus

Tikus dikorbankan, kemudian diambil kulitnya, bulu tikus dibersihkan dengan pencukur elektrik agar stratum korneum tidak hilang, jaringan lemak dibawah kulit dibersihkan, jaringan kulit dipotong dengan menggunakan mal (cetakan) yang sudah disesuaikan dengan alat transport cell. Jaringan kulit disimpan dalam wadah plastik tertutup diberi larutan PBS, disimpan dalam lemari pendingin sampai digunakan.

d. Pelaksanaan Uji Transport secara In Vitro

Uji transport dilakukan dengan menggunakan *Franz-like diffusion cell*. Kompartemen donor berisi larutan NaF konsentrasi 10.000 ppm dan ditutup rapat. Membran pemisah antara kompartemen

donor dan resipien adalah kulit tikus dengan diameter 1,25 cm, luas membran efektif 2,45 cm² ketebalan kulit 0,1 mm. Membran diletakkan antara kompartemen donor dan kompartemen resipien dengan sisi dermis menghadap kompartemen resipien.

Kompartemen resipien berisi PBS pH 7,4 sebanyak 20 ml dan distirer dengan kecepatan 50 rpm pada suhu ruangan. Setelah waktu tertentu dilakukan pengambilan cuplikan sampel sebanyak 5 ml. Setelah pengambilan sampel, dari leher cell sisi berlawanan diisi ulang dengan larutan PBS pH 7,4 sebanyak 5 ml. Pengambilan sampel dilakukan setelah 1, 4, 8, 12, 24 jam. Dari masing-masing cuplikan ditetapkan kadar fluorida dengan menggunakan potensiometer. Uji coba dilakukan bersamaan antara 3 larutan donor yang berbeda.

e. Penghitungan kosnentrasi fluorida dengan menggunakan Potensiometer spesifik ion fluorida dilakukan oleh tim dari Badan Tenaga Atom Nasional (BATAN) Yogyakarta.

Ada uji yang relative lebih murah yaitu dengan Spektrofotometer tetapi uji ini hasilnya kurang valid karena tidak dapat spesifik mendeteksi ion fluorida tetapi hanya mengandalkan vision (pandangan) yang bersifat subyektif.

Melakukan analisa data dengan uji Anova Faktorial dengan faktor lama uji transport digunakan untuk mengetahui adanya pengaruh uji transport larutan NaF dengan konsentrasi 10.000 ppm secara in vitro terhadap rata-rata konsentrasi NaF dalam larutan PBS kemudian dilanjutkan dengan menggunakan uji LSD.

3. Hasil dan Pembahasan

Proses Penelitian:

Dikarenakan adanya penggunaan tikus sebagai binatang coba maka pembuatan ethical clearance dilakukan dahulu di komisi Etik FKG UGM.

Uji coba in vitro dilakukan di laboratorium kimia analisis di BATAN Jogjarta dikarenakan alat uji pengukuran kadar fluorida dalam larutan yaitu

Potensiometer spesifik ion fluorida hanya ada di BATAN. Tiga ekor tikus putih disiapkan, kemudian di euthanasi dan masing-masing diambil kulitnya dengan terlebih dahulu di bersihkan bulunya dengan electric shaver untuk menghindari terbuangnya lapisan stratum korneum.

Setelah itu dilakukan persiapan larutan donor dan larutan resipien.

Tabel 1. Rata-rata konsentrasi fluorida (mg/L) setelah uji transpor selama 1, 4, 8, 12 dan 24 jam pada kelompok larutan NaF, larutan NaF+asam oleat, control

	Lama uji transpor (jam)				
	1	4	8	12	24
Larutan NaF	0,05±0,04	0,17±0,02	0,29±0,01	1,92±0,08	4,37±0,47
Larutan NaF+Asam oleat	0,12±0,04	0,34±0,05	0,42±0,01	4,95±0,16	15,27±1,76
Kontrol (larutan as. oleat)	0,02±0,00	0,03±0,01	0,03±0,00	0,03±0,01	0,02±0,00

Tahap selanjutnya adalah uji transpor secara in vitro. Tabung uji transpor disiapkan kemudian kompartemen resipien diisi dengan 20 ml larutan PBS, kulit tikus dipasang dengan menggunakan klem khusus dengan sisi kulit luar (stratum korneum) menghadap ke kompartemen donor. Larutan donor yang sudah siap dimasukkan dalam kompartemen donor, kemudian ditutup dengan alumunium voil. Tabung difusi diletakkan diatas hot plate electric di fiksasi dengan malam supaya stabil dan suhu di setel pada suhu 37^o C. Di dalam kompartemen resipien dipasang stirer magnetik yang berfungsi untuk membuat larutan selalu homogen, sehingga jika ada fluorida yang masuk ke kompartemen resipien akan terbagi secara merata ke seluruh bagian kompartemen.



Gambar 1. Proses uji transpor dengan Franz Like Difussion Cell

Tahap selanjutnya adalah pengambilan cuplikan sebanyak 5 ml

setelah interval waktu 1, 4, 8,12 dan 24 jam dari leher cell (kompartemen resipien) sebelah kiri dengan menggunakan pipet volume khusus. Segera setelah pengambilan cuplikan kemudian diisi kembali dengan larutan PBS dari sisi kompartemen sebelah kanan dengan menggunakan pipet volume, begitu seterusnya. Cuplikan dimasukkan dalam

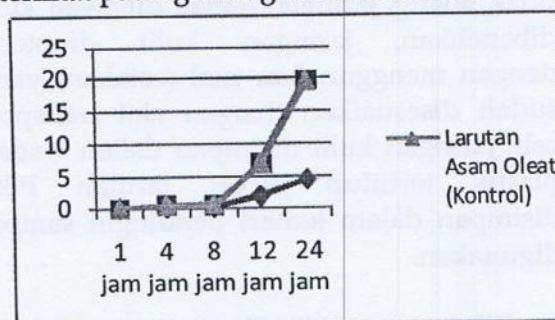
wadah plastik tertutup kemudian disimpan sampai siap dibawa ke BATAN untuk analisis konsentrasi fluorida dalam sampel.



Gambar 2. Pengambilan cuplikan dari leher cell sebelah kiri

Hasil penelitian

Peningkatan konsentrasi fluorida pada ketiga kelompok larutan dapat terlihat pada grafik garis di bawah ini:



Gambar 3

Diagram garis konsentrasi fluorida pada kelompok larutan NaF; larutan NaF+Asam oleat dan larutan Kontrol setelah uji transport selama 1, 4, 8, 12 dan 24 jam

Dari tabel dan gambar diatas dapat dilihat bahwa konsentrasi fluorida mengalami peningkatan pada uji transpor baik pada larutan NaF dan larutan NaF+asam oleat, tetapi pada kelompok larutan kontrol tidak terjadi peningkatan bahkan ada yang mengalami penurunan. Pada satu jam pertama konsentrasi fluorida pada larutan NaF+asam oleat lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok larutan NaF (0,12 dan 0,05 ppm) demikian juga pada interval waktu selanjutnya dan tertinggi perbedaannya pada jam ke 24 yaitu konsentrasi fluorida pada larutan NaF+asam oleat adalah 15,27 ppm dan pada larutan NaF adalah 4,37 ppm. Pada kelompok kontrol juga terlihat adanya konsentrasi fluorida walaupun relatif sangat kecil dan konsentrasinya naik dan turun.

Pada grafik garis terlihat adanya pola peningkatan konsentrasi fluorida pada kelompok larutan NaF dan larutan NaF+asam oleat tetapi untuk kelompok larutan NaF+asam oleat terlihat grafik lebih tajam peningkatannya. Konsentrasi fluorida tertinggi pada kelompok larutan NaF+asam oleat pada jam ke 24.

Analisis statistik untuk melihat pengaruh lama uji transpor terhadap konsentrasi fluorida pada kelompok larutan NaF; larutan NaF+Asam Oleat dan larutan kontrol dilakukan dengan uji Anova satu arah kemudian dilanjutkan dengan Post Hoc test dengan uji LSD. Sebelumnya di cari dahulu normalitas dan homogenitas data dengan Shapiro Wilk dikarenakan per kelompok jumlah sampel kecil ($n=3$). Hasil normalitas dan homogenitas data menunjukkan angka signifikansi $\geq 0,05$ maka dapat dilanjutkan dengan uji parametrik yaitu Uji Anova satu arah.

Hasil uji Anova Satu arah untuk kelompok larutan NaF didapatkan hasil Sig. 0.00 yang berarti ada pengaruh uji transpor dengan menggunakan larutan NaF terhadap konsentrasi fluorida yang menembus kulit tikus. Adapun untuk uji Post Hoc test didapatkan hasil pengaruh uji

transpor terlihat signifikan pada jam ke 12 dan 24.

Hasil uji Anova Satu arah untuk kelompok larutan NaF + Asam Oleat didapatkan hasil Sig. 0.00 yang berarti ada pengaruh uji transpor dengan menggunakan larutan NaF yang ditambah asam oleat terhadap konsentrasi fluorida yang menembus kulit tikus. Adapun untuk uji Post Hoc test didapatkan hasil pengaruh uji transpor pada jam ke 4 dan ke 8 tidak signifikan sedangkan pada jam ke 1, 12 dan 24 signifikan.

Hasil uji Anova Satu arah untuk kelompok larutan Kontrol didapatkan hasil Sig. 0.07 yang berarti tidak ada pengaruh uji transpor dengan menggunakan larutan asam oleat terhadap konsentrasi fluorida yang menembus kulit tikus.

4. Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan adanya daya tembus NaF terhadap kulit. Walaupun daya tembus sangat kecil dibandingkan dengan konsentrasi NaF yang digunakan sebagai larutan donor tetapi hal ini sudah membuktikan bahwa adanya fluorida yang menembus kulit tikus. Konsentrasi NaF yang digunakan sebagai larutan donor adalah 10.000 ppm sedangkan konsentrasi fluorida yang ada di kompartemen resipien paling tinggi adalah 15,27 ppm (pada larutan NaF yang dicampur dengan Asam Oleat pada jam ke 24). Sedangkan konsentrasi terendah adalah 0,05 ppm pada larutan NaF setelah 1 jam uji transpor.

Sangat rendahnya daya tembus NaF melewati membran kulit sesuai dengan yang dikatakan Aggarwal (2009) dimana lapisan epidermis kulit mempunyai struktur terluar paling kuat yang menyerupai batu bata dan susah ditembus oleh obat yang bersifat hydrophilic. Secara teori, Natrium Fluorida yang mempunyai daya kelarutan dalam air tinggi sebenarnya tidak dapat menembus kulit tetapi karena mempunyai BM yang rendah (kecil) sehingga dapat senyawa ini dapat menembus antar sel dalam lapisan Stratum Corneum dengan melewati celah-celah

antar sel (Pathan dan Setty, 2009). Tetapi daya tembus fluorida dalam bentuk larutan sangat kecil.

Diperlukan suatu upaya untuk mempercepat atau menambah daya tembus ion fluorida diantaranya adalah penambahan bahan chemical enhancer (Benson, 2005). Metode ini merupakan metode yang relatif paling praktis dan murah dibandingkan dengan metode lain. Penggunaan bahan pemacu transport dan meningkatkan daya tembus obat sudah banyak digunakan, misalnya pada penelitian oleh Babu dan Pandit (2005) yang menggunakan asam oleat untuk meningkatkan daya tembus bupranolol, penggunaan Propylene Glycol pada penelitian Wang dkk (2009) dan Isopropyl Alcohol pada penelitian Chandra dkk (2009).

Penggunaan enhancer pada penelitian ini adalah dengan pertimbangan menurut Rowe dkk (2006) yang menyatakan asam oleat bersifat non iritatif serta biokompatibel dengan fluorida serta bahan kimia ini mudah didapat. Konsentrasi asam oleat yang dicobakan menggunakan asumsi semakin tinggi asam oleat maka akan semakin cepat daya tembusnya. Mekanisme asam oleat adalah dengan cara membawa fluorida menembus lapisan lemak pada stratum korneum serta berinteraksi dengan protein antar sel (Pathan dan Setty, 2009).

Penambahan daya tembus oleh asam oleat terbukti pada penelitian ini. Pada kelompok larutan NaF yang ditambah asam oleat daya tembus lebih cepat dan lebih besar konsentrasi yang menembus kulit tikus dibandingkan dengan kelompok larutan NaF. Adanya bahan pemacu daya tembus terbukti juga pada penelitian in vitro lainnya yang mencoba suatu obat baru secara transdermally.

Pada kelompok kontrol masih ditemukan konsentrasi fluorida walaupun sangat kecil (0,03 ppm), hal ini kemungkinan disebabkan adanya bias pada pengukuran konsentrasi fluorida dengan Potensiometer specific Fluorida.

Walaupun hasil pada uji coba dengan asam oleat menunjukkan adanya daya tembus dari Fluoride yang kecil tetapi hasilnya belum bisa mencapai dosis yang diinginkan sehingga perlu dilakukan uji coba lagi dengan penggunaan bahan enhancer yang lainnya atau dengan uji coba dengan cara lain seperti pengolesan bahan pemacu transport pada permukaan kulit.

5. Simpulan Dan Saran

Simpulan dalam penelitian ini adalah terdapatnya peningkatan fluoride pada kelompok larutan NaF dan larutan NaF+asam oleat setelah uji transport. Pada kelompok NaF + asam oleat daya tembus ion fluoride lebih tinggi. Pada kelompok control (asam oleat) tidak terdapat peningkatan fluoride. Saran yang diberikan adalah perlunya uji coba transport fluoride dengan metode lain misalnya dengan konsentrasi asam oleat yang lebih tinggi atau dengan cara pengolesan oleat pada kulit tikus.

6. Ucapan Terimakasih

Ucapan banyak terimakasih disampaikan atas kesempatan yang diberikan untuk mendapatkan Dana Risbinakes DIPA Politeknik Kesehatan Kemenkes Semarang, sehingga penelitian ini dapat terselesaikan.

7. Daftar Pustaka

- Aggarwal, G. 2009. Development, fabrication and evaluation of transdermal drug Delivery System : A Review, *Latest Reviews*, 7 (5).
- Anonim. 2001. Recommendations for using fluoride to prevent and control dental caries in the United States. Centers for Disease Control and Prevention, MMWR Recomm Rep. Aug 17;50(RR-14):1-42.
- Benson, H.A.E. 2005. Transdermal drug delivery: penetration enhancement technique, *Current Drug Deliver* 2: 23-33.
- Chandra, A., Sharma, P.K., and Irchhiaya, R. 2009. Effect of alcohol and enhancers on permeation

- enhancement of Ketorolac, *Asian J PHarm*, 3: 37-42.
- Cury, J.A., and Tenuta L.M.A. 2008. How to maintain a cariostatic fluoride concentration in the oral environment, *Advance in Dental Research*, 20 (1): 13-16.
- Ellwood, R., Fejerskov, O., Cury, J.A., and Clarkson, B. 2008. Fluoride in Caries Control. In : *Dental Caries : the disease and its clinical management*. Fejerskov O, Kidd E, editors. Blackwell Munksgaard, 287-323.
- Featherstone, J.D.B. 2006. Delivery challenges for fluoride, Chlorhexidine and Xylitol, *BMC Oral Health*, 6 (Suppl 1).
- Leverett, D.H., Adair, S.M., Vaughan, B.W., Proskin, H.M., and Moss, M.E. 1997. Randomized clinical trial of the effect of prenatal fluoride supplements in preventing dental caries. *Caries Res*;31(3):174-79.
- National Research Council. 2006. Fluoride in drinking water : A Scientific Review of EPA'S Standard, National Academies Press, Washington DC, 230.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Owen, S.C. 2006. Handbook of Pharmaceutical excipient, fifth edition, Pharmaceutical Press.
- Susheela, A.K., and Bhatnagar, M. 2002. Reversal of fluoride induced cell injury through elimination of fluoride and consumption of diet rich in essential nutrients and antioxidants, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 234-235.
- Toumba, K.J. 2001. Slow release devices for fluoride delivery to high-risk individuals, *Caries Res*, 35 (Suppl 1) : 10-13.
- Wang, J., Ruan, J., Zhang, C., Yujie, Y.E., Cai, Y., and Wu, Y. 2008. Development and Evaluation of the Sinomenine Transdermal Patch, *J PHarm Sci*, 21 (4): 407-10.