

Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa K-4M dan Carbopol® 940 pada Sediaan Patch Dispersi Padat Piroksikam

Dwi Nurahmanto, Nurul Shalikhha, Lidya Ameliana
Fakultas Farmasi Universitas Jember
Corresponding author email: dwinurahmanto.farmasi@unej.ac.id

Abstrak

Piroksikam merupakan anti inflamasi non steroid (AINS) turunan oksikam yang berkhasiat sebagai analgesik dan antiinflamasi digunakan untuk pengobatan *rheumatoid arthritis* dan *osteoarthritis*. Piroksikam menyebabkan masalah pada saluran cerna dan *first pass metabolism* yang dapat dihindari dengan cara pemberian transdermal *patch*. Salah satu komponen *patch* yaitu polimer yang berfungsi untuk mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan. Penelitian ini dilakukan untuk menentukan komposisi terbaik dari kombinasi polimer hidroksipropil metilselulosa (HPMC) dan Carbopol terhadap % *moisture content* (MC) dan *flux* pelepasan sediaan transdermal *patch* dispersi padat piroksikam dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design*. Piroksikam dibuat dalam bentuk dispersi padat dengan pembawa PEG 4000 untuk meningkatkan kelarutannya. Rancangan formula *patch* dispersi padat piroksikam dibuat dengan menggunakan tiga polimer Etil selulosa:HPMC:carbopol dimana yang divariasikan adalah perbandingan HPMC : Carbopol yaitu 1 : 0 ; 0,5 : 0,5 ; 0 : 1. Hasil uji menunjukkan ketiga formula memenuhi persyaratan keseragaman kadar dengan rentang keseragaman 3,735 – 97,349 %. Hasil juga menunjukkan formula 3 menghasilkan *patch* yang lebih tebal, pH permukaan *patch* lebih rendah, nilai % *moisture content* lebih besar dan nilai *flux* lebih tinggi dibandingkan formula 2 dan formula 3, Formula 3 mempunyai nilai % *moisture content* yang memenuhi persyaratan sebesar 6,613% dan nilai *flux* pelepasan yang paling bagus sebesar 32,562 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$. Hasil penelitian juga menunjukkan formula 1 memiliki keseragaman bobot lebih baik dibandingkan formula 2 dan formula 3. Dapat disimpulkan bahwa komposisi optimum dari kombinasi polimer HPMC dan Carbopol pada sediaan *patch* dispersi padat piroksikam yaitu formula dengan komposisi polimer HPMC sebanyak 0 mg dan Carbopol sebanyak 75 mg.

Kata kunci: Dispersi padat, *patch* piroksikam, HPMC, Carbopol

Optimization of Hydroxypropyl Methylcellulose K-4M and Carbopol® 940 in Solid Dispersion Piroxicam Patch

Abstract

Piroxicam is a non-steroidal anti-inflammatory (NSA) oxysmic derivative as an analgesic and anti-inflammatory agent used for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Piroxicam causes problems in the gastrointestinal tract and first pass metabolism that can be avoided by giving transdermal patches. One of the patch components is a polymer that serves to control the speed of drug release from the preparation. The present study was conducted to determine the best composition of the combination of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and Carbopol polymers against % moisture content (MC) and fluxes release of the pyroxicam dispersion transdermal patch dispersion with the design of the Simplex Lattice Design formula. Piroxicam is prepared in the form of a solid dispersion with a PEG 4000 carrier to increase its solubility. The design of a pyroxicam solid dispersion patch formulation was prepared using three ethyl cellulose polymers: HPMC: carbopol wherein the HPMC ratio is computed: Carbopol is 1: 0; 0.5: 0.5; 0: 1. The test results show the three formulas meet the requirements of uniformity of the content with a uniformity range of 3.735 - 97.349%. the results also show formula 3 resulting in thicker patches, lower patch pH surfaces, greater moisture content values and higher flux values than formula 2 and formula 3, Formula 3 has a moisture content value of 6.613% the finest flux flux of 32,562 $\mu\text{g} / \text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$. The results also

show that formula 1 has better weight uniformity than formula 2 and formula 3. It can be concluded that the optimum composition of HPMC and Carbopol polymer combinations in the preparation of piroxicam solid dispersion patch is a formula with HPMC polymer composition as 0 mg and Carbopol as much as 75 mg..

Key words: *solid dispersion, piroxicam patch, HPMC, Carbopol*

Pendahuluan

Piroksikam merupakan anti inflamasi non steroid (AINS) turunan oksikam yang berkhasiat sebagai analgesik dan antiinflamasi digunakan pada pengobatan *rheumatoid arthritis* dan *osteoarthritis*. Piroksikam menyebabkan efek samping di saluran cerna dan mengalami *first pass metabolism* bila diberikan per oral (Panwar dkk., 2011). Efek samping tersebut dapat dihindari dengan cara pemberian piroksikam dengan rute lain, misalnya rute transdermal *patch* (Schiantarelli dkk., 1982).

Keuntungan sediaan *transdermal patch* antara lain dapat menghindari *first pass metabolism* obat, dapat menghindari degradasi obat di GIT, mudah dihilangkan saat terjadi toksisitas, pengurangan frekuensi dosis dapat meningkatkan kepatuhan pasien, dapat dengan mudah diterapkan untuk anak-anak, pasien lanjut usia dan cacat mental, *transdermal patch* dapat diaplikasikan sendiri oleh pasien (Kumar dkk., 2013).

Polimer merupakan salah satu komponen penting dalam sediaan *patch*. Fungsi dari polimer adalah mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan (Ubaidullah dkk., 2006). Polimer yang digunakan pada sediaan *patch* ada dua jenis, yaitu polimer hidrofilik seperti hidroksipropil metilselulosa (HPMC), Carbopol, dan polimer hidrofobik seperti etil selulosa (EC). HPMC dipilih karena mempunyai karakteristik pengembangan yang baik sehingga mampu melepaskan obat dari matriks relatif cepat. Carbopol dipilih karena dapat kontak dengan air, sehingga akan membentuk suatu pori yang dapat membantu pelepasan obat dari basisnya (Pandit dkk., 2009). EC dipilih sebagai polimer hidrofobik karena memiliki *barrier film* yang kuat sehingga akan menghasilkan sediaan *patch* yang baik (Patel dkk., 2012).

Piroksikam sangat sukar larut dalam air, dalam asam encer, dan dalam larutan alkali mengandung air (Depkes RI, 2014). Salah satu strategi untuk meningkatkan kelarutan piroksikam yaitu dengan dibuat dalam bentuk dispersi padat (Chiou dan Rielgeman, 1971). Komposisi dispersi padat piroksikam-PEG 4000

dengan perbandingan 1:2 dengan metode peleburan dapat meningkatkan kelarutan dan memiliki profil pelepasan yang paling baik (Bhattacharyya dkk., 1993). Pada penelitian sebelumnya telah menggunakan kombinasi polimer EC:PVP:Carbopol (Nurahmanto dkk., 2017). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kombinasi polimer HPMC dan Carbopol pada sediaan *patch* dispersi padat piroksikam terhadap % *moisture content* (MC) dan *flux* pelepasan, serta untuk mengetahui formula optimumnya. Penentuan proporsi kedua polimer berdasarkan rancangan formula *Simplex Lattice Design*.

Metode penelitian

Alat. Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer (Genesys 10S UV-vis), alat uji disolusi tipe dayung (Pharmeq), sel difusi, pH meter (Elemetron), *hot plate magnetic stirrer* (Ika c-mag HS7), neraca analitik (Centarus Scale), jangka sorong, desikator (Normax), oven (Memmert), *moisture analyzer* (Adam Equipment), FTIR (Bruker), *software Design Expert trial* 10.0.6 dan alat-alat gelas.

Bahan. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Piroksikam (Nantong Jinghua Pharmaceutical Co. Ltd.), Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) K-4M, Etil Selulosa (EC) N-22, Carbopol® 940 (PT. Lawsim Zecha), *Backing patch* (PT. Hisamitsu Pharma Indonesia), Propilen glikol, Polietilenglikol, Etanol, Kalium klorida (KCl), Kalium fosfat dibasic (KH₂PO₄), Natrium Fosfat Dibasic (Na₂HPO₄), Natrium Klorida (Brataco Chemika) dan Aquadestilata.

Prosedur penelitian. Pembuatan dispersi padat Piroksikam-Polietilenglikol (PEG) 4000 dilakukan dengan menggunakan metode peleburan. Perbandingan komposisi untuk dispersi padat Piroksikam-PEG 4000 yaitu 1:2. PEG 4000 dicampur dengan piroksikam dan dilebur pada suhu 70±5°C di atas *hot plate*. Campuran yang telah dilebur segera didinginkan

dengan *ice bath* hingga campuran membentuk padatan yang kering. Setelah itu, campuran disimpan dalam desikator selama 24 jam. Kemudian campuran dihaluskan dengan mortir dan stamper, lalu diayak dengan ayakan no. 80.

Sediaan *patch* dibuat dengan membuat larutan dispersi padat piroksikam sebanyak 5 mL dari campuran dispersi padat piroksikam, Propilenglikol (PG) dan PEG 400. Selanjutnya larutan dispersi padat piroksikam dimasukkan pada campuran polimer HPMC, Carbopol, dan EC dengan penambahan sedikit etanol dan dilakukan pengadukan hingga homogen. Kemudian dituang dalam cetakan, dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C selama 24 jam. Rancangan formula dapat dilihat pada Tabel 1.

Evaluasi sediaan *patch* meliputi uji organoleptis, uji ketebalan *patch*, uji keseragaman bobot, uji ketahanan lipat, uji pH permukaan, penetapan kadar obat, uji spektrofotometer infra merah (FTIR), serta penentuan nilai MC dan *flux* pelepasan. Uji organoleptis dilakukan dengan pengamatan secara visual meliputi bau, bentuk, warna, dan kondisi permukaan *patch*. Uji ketebalan *patch* dilakukan dengan mengukur *patch* pada tiga titik yang berbeda menggunakan mikrometer sekrup dan dihitung standar deviasinya. Uji keseragaman bobot dilakukan dengan menimbang bobot lima *patch* yang dipilih secara acak dan dihitung standar deviasinya (Bharkatiya dkk., 2010). Uji ketahanan lipat dilakukan secara manual dengan cara melipat *patch* berulang kali pada satu garis yang sama sampai pecah atau dilipat hingga 300 kali (Jhawati dkk., 2013). Uji pH permukaan dilakukan dengan menambahkan 20 mL aquades ke dalam *patch*. Pengujian pH permukaan dilakukan dengan menggunakan pH meter. Uji kadar dilakukan dengan mengukur *patch* yang telah disiapkan dengan pelarut metanol 10%, HCl 2% dan dapar fosfat salin pH 7,4±0,05 diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum piroksikam yaitu 353 nm. Hasil absorbansi yang didapatkan kemudian dimasukkan ke dalam persamaan regresi linier. Persyaratan rentang antara 80–110% dan standar kriteria CV yang memenuhi yaitu kurang dari 2,7% (Huber, 2007). Uji % MC dilakukan dengan menggunakan alat *Moisture analyzer* yang diatur pada suhu 100°C. Syarat % *moisture content* yang dikehendaki yaitu 1–10 % (Kumar dkk., 2013).

Nilai *flux* pelepasan *patch* dilakukan dengan alat uji disolusi tipe dayung menggunakan 500

ml media larutan dapar fosfat salin pH 7,4±0,05 suhu 37±0,5°C. Cakram berisi *patch* dimasukkan alat uji disolusi dengan kecepatan putar *paddle* sebesar 50 rpm. Sampel diambil dari kompartemen reseptor sebanyak 5,0 ml pada menit ke-0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360, 420 dan 480. Setiap pengambilan sampel ditambahkan 5,0 ml dapar fosfat salin pH 7,4±0,05 yang baru. Serapan diamati pada spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 353 nm. Nilai *flux* diketahui dari kurva hubungan antara Q (jumlah obat yang tertransportasi persatuan luas) dan V_t hingga diperoleh suatu persamaan regresi linier $y = bx + a$. *Slope* persamaan merupakan *flux* pelepasan yang menunjukkan banyaknya obat yang terlepas tiap satuan luas pada waktu tertentu.

Hasil nilai % MC dan *flux* pelepasan dianalisis dengan *software design expert trial* versi 10.0.6. Formula optimum diperoleh dengan menggabungkan *countour plot* antara kedua respon, sehingga akan diperoleh kurva hubungan antara proporsi dan *desirability*. Titik perpotongan yang diperoleh merupakan formula optimum yang memiliki nilai *flux* pelepasan paling besar dan nilai MC yang memenuhi rentang 1–10%.

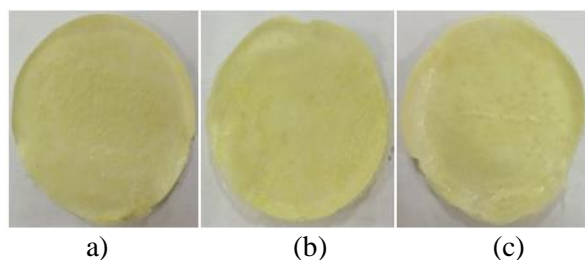
Tabel 1. Rancangan Formula *Patch*

Komposisi	Formula (mg)		
	1	2	3
Dispersi Padat Piroksikam	31,06*	31,06*	31,06*
EC	100	100	100
HPMC	75	37,5	0
Carbopol	0	37,5	75
Propilen Glikol	150	150	150
PEG 400	150	150	150
Jumlah	506,06	506,06	506,06

Hasil dan pembahasan

Uji Organoleptis. Hasil pengamatan organoleptis menunjukkan bahwa *patch* yang dihasilkan berbentuk lingkaran berwarna kuning dan tidak berbau. Pada formula 1 serta formula 2, *patch* yang dihasilkan memiliki kondisi permukaan yang kering dan tidak retak. *Patch* formula 3 menghasilkan *patch* sedikit basah dan tidak retak. Pada formula 3 digunakan polimer Carbopol tunggal yang memiliki sifat higroskopis lebih besar daripada HPMC (Rowe dkk., 2009). Sifat higroskopis ini yang dapat mengikat uap air di lingkungan, sehingga akan meningkatkan kelembaban dari Carbopol.

Sediaan *patch* yang dihasilkan dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Sediaan *patch* yang dihasilkan
(a) *Patch* Formula 1; (b) *Patch* Formula 2; (c) *Patch* Formula 3

Uji Ketebalan. Ketebalan yang diperoleh menunjukkan adanya keseragaman larutan *patch* yang dituang pada cetakan. Hasil uji menunjukkan *patch* formula 3 lebih tebal dibandingkan formula 2 dan formula 1. Hal ini dikarenakan Carbopol memiliki sifat *swelling*, sehingga akan mengembang apabila dilarutkan dengan pelarut yang sesuai. Semakin tinggi jumlah Carbopol yang digunakan maka *patch* yang dihasilkan akan semakin tebal. Hasil uji ketebalan *patch* dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji Ketebalan *Patch*

Replikasi	Ketebalan <i>Patch</i> (mm)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	0,853	0,870	0,893
2	0,857	0,873	0,883
3	0,847	0,877	0,907
Rata-rata ± SD	0,852±0,007	0,873±0,007	0,894±0,013
CV	0,008%	0,008%	0,013%

Uji Keseragaman Bobot. Pengujian bobot tiap sediaan untuk menjamin tidak adanya bobot yang hilang dalam jumlah besar pada proses pembuatan. Hasil uji menunjukkan keseragaman bobot $F1 > F2 > F3$. Carbopol bersifat higroskopis sehingga memiliki kemampuan menyerap udara sekitar dimana bobotnya akan semakin besar. Hasil pengujian bobot *patch* tanpa *backing* dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Uji Keseragaman Bobot *Patch*

Replikasi	Bobot <i>Patch</i> (mg)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	474,8	481,2	485,3
2	476,4	479,5	484,4
3	474,7	479,7	486,9
4	475,8	481,6	487,2
5	473,7	478,4	486,5
Rata-rata ± SD	475,08±1,047	480,08±1,310	486,06 ± 1,176
CV	0,002%	0,003%	0,002%

Uji Ketahanan Lipat. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui kapasitas lipat dari masing-masing formula sediaan *patch*. Uji ini menunjukkan kemampuan dari *plasticizer* yang digunakan yaitu PEG 400 yang digunakan dan kekuatan *patch* yang dipreparasi menggunakan polimer yang berbeda. Ketahanan lipat *patch* yang dihasilkan dapat dikatakan baik karena semua formula memenuhi persyaratan yaitu hingga 300 kali *patch* masih dalam keadaan baik dan tidak retak. Hasil uji ketahanan lipat dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Uji Ketahanan Lipat *Patch*

Replikasi	Ketahanan Lipat <i>Patch</i>		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	> 300 kali	> 300 kali	> 300 kali
2	> 300 kali	> 300 kali	> 300 kali
3	> 300 kali	> 300 kali	> 300 kali

Uji pH Permukaan. pH sediaan yang dihasilkan dari formula 1, 2 dan 3 telah memenuhi kriteria rentang pH yang dapat ditoleransi untuk tidak mengiritasi kulit yaitu sebesar 4,5 – 6,5 (Walters dan Robert, 2002). Hasil uji pH permukaan dapat dilihat pada Tabel 5.

Pada formula 3 menghasilkan pH permukaan *patch* yang paling rendah dibandingkan formula 1 dan formula 2. Hal ini dikarenakan pada formula 3 menggunakan polimer Carbopol dalam jumlah paling banyak, dimana Carbopol bersifat lebih asam dibandingkan HPMC (Rowe dkk., 2009).

Tabel 5. Hasil Uji pH permukaan *Patch*

Replikasi	pH Permukaan		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	6,13	5,37	4,79
2	6,09	5,39	5,01
3	5,98	5,45	4,88
Rata-rata ± SD	6,07±0,078	5,40±0,042	4,89±0,111
CV	0,013%	0,008%	0,023%

Uji Keseragaman Kadar. Keseragaman kadar *patch* berkisar antara 93,735 – 97,349 %, sehingga dari ketiga formula telah memenuhi rentang yang dipersyaratkan yaitu 80 – 110%, sedangkan nilai CV berkisar antara 1,11 – 1,16 %, dan ketiga formula juga sudah memenuhi rentang persyaratan nilai CV yaitu kurang dari 7,3 %. Hasil uji keseragaman kadar *patch* dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Hasil Uji Keseragaman Kadar *Patch*

Replikasi	Kadar Piroksikam (%)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	93,735	94,940	95,904
2	95,422	94,217	97,349
3	95,663	96,386	95,181
Rata-rata±SD	94,940±1,05	95,18 ±1,10	96,145±1,10
CV	1,11%	1,16%	1,15%

Uji % Moisture Content. Uji % Moisture Content (MC) dilakukan untuk mengetahui besar kandungan air dalam sediaan *patch* yang dapat mempengaruhi stabilitas sediaan. Apabila kandungan air terlalu tinggi maka dapat menyebabkan kontaminasi mikroorganisme sehingga stabilitas sediaan akan berkurang. Rentang kadar air yang dipersyaratkan yaitu 1 – 10% (Kumar dkk., 2013). Hasil pengujian tiap formula menunjukkan bahwa % MC *patch* F3 lebih besar dibandingkan F2 dan F1. Hasil uji % MC dapat dilihat pada Tabel 7.

Hasil pengujian tiap formula menunjukkan bahwa kandungan air pada *patch* F3 lebih besar daripada *patch* F2 dan F1. Carbopol memiliki kemampuan untuk meningkatkan % moisture content yang lebih besar dibandingkan HMPC (Rowe dkk, 2009).

Tabel 7. Hasil Uji % MC *Patch*

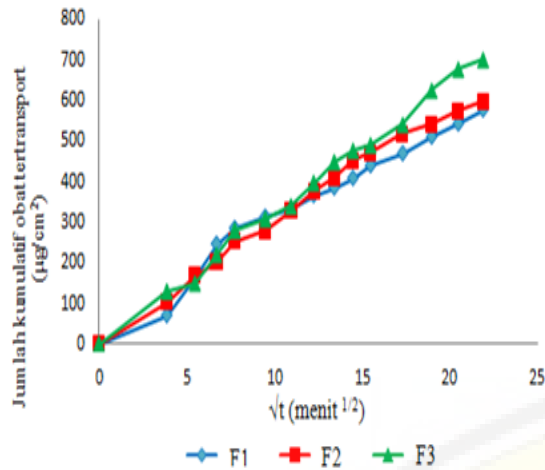
Replikasi	% Moisture Content		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	4,19	6,35	6,73
2	3,87	5,93	6,20
3	3,94	6,50	6,91
Rata-rata ± SD	4,00±0,17	6,26±0,29	6,61±0,37

Penetapan Nilai Flux. Uji pelepasan untuk menetapkan nilai *flux* dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi metode *paddle over disk*. Hasil uji pelepasan menunjukkan bahwa semakin bertambahnya waktu maka jumlah kumulatif obat yang terlepas semakin meningkat. Hasil uji menunjukkan bahwa nilai flux F3>F2>F1. Semakin tinggi polimer Carbopol yang digunakan maka dapat meningkatkan proses difusi bahan aktif sehingga mengakibatkan pelepasan obat lebih cepat. Hasil pengujian *flux* pelepasan *patch* dapat dilihat pada Tabel 8 dan profil pelepasan pada Gambar 2.

Tabel 8. Hasil Uji Flux Pelepasan *Patch*

Replikasi	Formula 1	Formula 2	Formula 3
	<i>Flux</i>	<i>Flux</i>	<i>Flux</i>
1	22,570	25,251	33,520
2	21,483	25,393	31,726
3	20,370	25,037	32,441
Rata-rata ± SD	21,474± 1,100	25,227± 0,179	32,562± 0,903

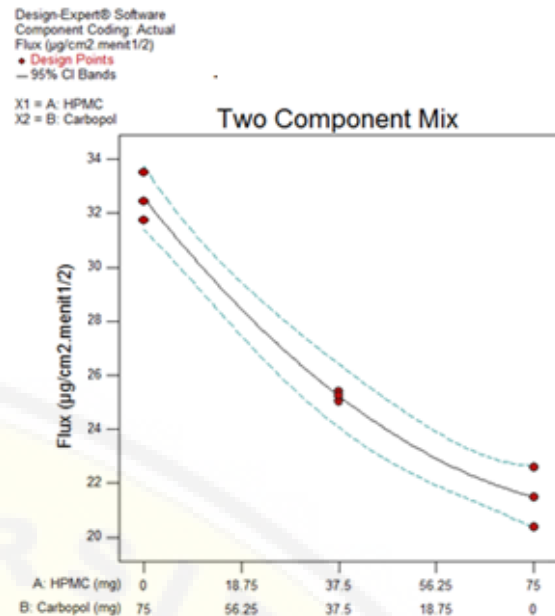
Patch pada F3 memiliki nilai *flux* pelepasan yang lebih besar dibandingkan F1 dan F2. Hal ini dikarenakan F3 merupakan formula dengan komposisi polimer Carbopol paling banyak. Carbopol merupakan polimer hidrofilik yang dapat mengembang (*swellable*) apabila berada dalam pelarut yang sesuai. Polimer yang dapat mengembang ketika kontak dengan medium disolusi akan terbentuk pori yang akan meningkatkan difusi bahan aktif sehingga mengakibatkan pelepasan obat lebih terkontrol.



Gambar 2. Profil pelepasan patch

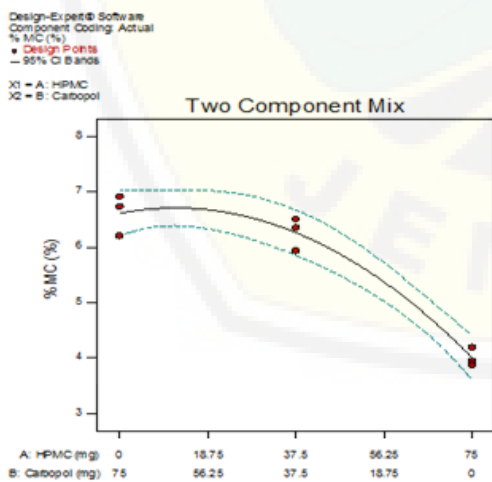
Penentuan Formula Optimum. Penentuan formula optimum dilakukan dengan mengolah data respon yang memenuhi persyaratan dengan menggunakan *software Design Expert trial* versi 10.0.6. Persyaratan yang dimasukkan ke dalam *software Design Expert trial* versi 10.0.6 untuk % *moiture content* yaitu *in range* 1 – 10% dan untuk nilai *flux* adalah maksimum. Kurva *contour plot* dari masing-masing respon dan kurva hubungan antara proporsi dan *desirability* dapat dilihat pada Gambar 3-5.

Hasil analisa menggunakan *Software Design Expert trial 10.0.6* terdapat titik optimum yaitu titik *desirability* sebesar 0,927 yang terletak dekat dengan formula 3 dengan jumlah HPMC sebesar 0 mg dan Carbopol sebesar 75mg.

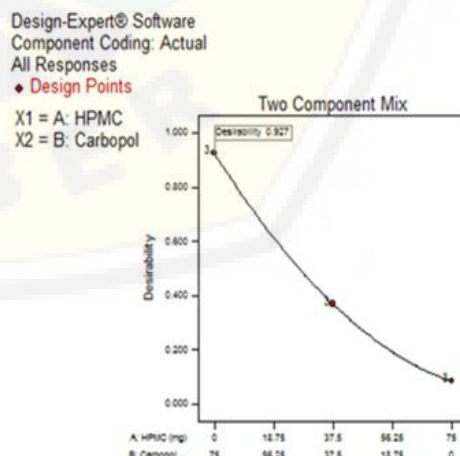


Gambar 4. Contour plot flux pelepasan

Berdasarkan analisa didapatkan formula optimum yaitu titik yang memenuhi persyaratan yang diinginkan yaitu formula dengan komposisi HPMC 0 mg dan Carbopol 75 mg dengan nilai % *moiture content* sebesar 6,613 % dan *flux* sebesar 32,562 µg/cm²·menit^{1/2}. Nilai *flux* pelepasan yang didapat merupakan nilai paling maksimum karena semakin tinggi nilai *flux* maka obat yang terlepaskan dari basis semakin banyak. Nilai % MC yang didapatkan merupakan nilai *in range* 1 – 10 % sesuai persyaratan. % MC harus memenuhi persyaratan karena menunjukkan kandungan air dalam *patch* yang akan berpengaruh pada stabilitas *patch*.



Gambar 3. Contour plot % MC



Gambar 5. Kurva hubungan antara proporsi dan *desirability*

Kesimpulan

Dapat disimpulkan bahwa komposisi optimum dari kombinasi polimer HPMC dan Carbopol pada sediaan *patch* dispersi padat piroksikam yaitu formula dengan komposisi polimer HPMC sebanyak 0 mg dan Carbopol sebanyak 75 mg.

Daftar pustaka

- Bharkatiya, M., Bhatnagar, M. & Nema, R., 2010, Designing and characterization of drug free patches for transdermal, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2(1): 35-39.
- Bhattacharyya, M., Basu, S. K., Gupta, B. K. & Ghosal, S. K., 1993, Formulation and in vitro - in vivo characterization of solid dispersions of piroxicam, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(6): 739-747.
- Chiou, W.L., & Riegelman S., 1971, Pharmaceutical application of solid dispersion system, *Journal of Pharmaceutical Science*, 60(9): 1281-130.
- Depkes RI, 2014, Farmakope Indonesia Edisi V, Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Huber, L., 2007, Validation and qualification in analytical laboratories. 2nd ed, Informa USA, Inc, New York.
- Jhawar, V.C., Saini V., Kamboj S., & Maggon N., 2013, Transdermal drug delivery system : approaches and advancements in drug absorption through skin. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 20(1): 47-56.
- Kumar, S. V., Tarun, P. & Kumar, T. A., 2013, Transdermal drug delivery system for non-steroidal anti inflammatory drugs: a review, *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 3(4): 3588-3605.
- Pandit, V., Khanum A., Bhaskaran S., & Banu V., 2009, Formulation and evaluation of transdermal film for the treatment of psychosis, *International Journal of Drug Delivery*, 4: 470-476.
- Panwar, A.S., Nagori, Chauhan J., Darwhekar G. N., & Jain D.K., 2011, Formulation and evaluation of fast dissolving tablet of piroxicam, *American Journal of PharmTech Research*, 1(3): 255-273.
- Patel, D., Chaudhary S. A., Parmar B., & Bhura N., 2012, Transdermal drug delivery system: a review, *The Pharmaceutical Innovation*, 1(4).
- Rowe, R. C., Sheskey P. J., & Quinn M. E., 2009, Handbook of Pharmaceutical Excipient 6th Edition, Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, UK.
- Schiantarelli, P., Cadel, S., Arcebi, D. & Pavesi, L., 1982, Antiinflammatory activity and bioavailability of percutaneous piroxicam, *Arzneim-Forsch*, 32: 230-235.
- Ubaidullah, U., Reddy M. V. S., Ruckmani K., Ahmad F. J., & Khar R. K., 2006, Transdermal therapeutic system of carvedilol: effect of hydrophilic and hydrophobic matrix on in vivo and in vitro characteristics, *American Association of Pharmaceutical Scientists Pharm Sci Tech*, 8(1). P: 1-8.
- Walters, K. & Robert, M., 2001, Dermatological and transdermal formulation: the structure and function of skin, Marcel Dekker Inc, New York