

OPTIMASI POLIVINILPIROLIDON DAN CARBOPOL PADA SEDIAAN *PATCH* DISPERSI PADAT PIROKSIKAM

Submitted : 21 November 2017

Edited : 19 Desember 2017

Accepted : 29 Desember 2017

Dwi Nurahmanto, Friska Wira Sabrina, Lidya Ameliana

Fakultas Farmasi Universitas Jember
Email : dwinurahmanto.farmasi@unej.ac.id

ABSTRACT

Piroxicam, a non steroidal anti inflammatory drugs (NSAID), is an oxicam derivative which can be used for treatment of various rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Piroxicam patch is an affective approach evading piroxicam's side effect such as peptic ulcer and first pass metabolism. One of the patch components is polymer that the function is to control the speed of drug release from the patch. The aims of this study were to determine the optimum formula of a combination of polyvinylpyrrolidone (PVP) and Carbopol to % moisture content (MC) and the flux release in solid dispersion piroxicam patch using Simplex Lattice Design. Piroxicam was prepared in the form of a solid dispersion in PEG 4000 to increase its solubility. The design formula of solid dispersion piroxicam patch made with the ratio PVP : Carbopol, that were 1 : 0; 0.5 : 0.5; 0 : 1. The optimum formula was chosen with the ratio PVP : Carbopol, 1 : 0, which gave the best result of % MC and flux release. The result of % MC was 6.91% and the result of flux release was 35.543 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$.

Keywords : *solid dispersion piroxicam patch, PVP, Carbopol*

PENDAHULUAN

Piroksikam merupakan obat anti inflamasi non steroid (AINS) yang merupakan turunan oksikam dan juga merupakan inhibitor non selektif siklooksigenase (COX)⁽¹⁾. Obat ini dapat digunakan secara transdermal atau peroral dalam pengobatan berbagai penyakit rematik, termasuk *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, dan beberapa penyakit sendi lainnya⁽²⁾. Pemakaian peroral piroksikam menimbulkan efek samping pada saluran gastrointestinal yaitu dapat mengiritasi lambung dan menyebabkan ulkus peptik, serta dapat mengalami *first pass metabolism* pada hati⁽³⁾. Salah satu alternatif untuk mengatasi efek samping tersebut adalah memformulasi piroksikam dalam bentuk sediaan *transdermal*, misalnya *transdermal patch*⁽³⁾.

Rute transdermal memiliki beberapa keuntungan dibandingkan rute peroral, diantaranya menghindari terjadinya *first pass metabolism* pada hati, menghindari kontak langsung dengan mukosa lambung, meningkatkan kepatuhan pasien, mudah dihilangkan apabila terjadi reaksi alergi, dan meminimalkan efek samping overdosis⁽⁴⁾.

Salah satu komponen penting dalam sediaan *transdermal patch* adalah polimer yang digunakan untuk mengontrol pelepasan obat dari sediaan⁽⁵⁾. Polimer yang digunakan pada sediaan *patch* ada dua jenis, yaitu polimer hidrofilik seperti polivinilpirolidon (PVP), Carbopol, dan polimer hidrofobik seperti etil selulosa (EC). PVP dipilih karena dapat kontak dengan air, sehingga akan membentuk suatu pori yang dapat membantu pelepasan obat dari basisnya. Carbopol dipilih karena mempunyai kekuatan

mengembang (*swellable*) yang tinggi yang dapat membentuk suatu pori untuk membantu pelepasan obat dalam sediaan. EC dipilih sebagai polimer hidrofobik karena memiliki *barrier* film yang kuat sehingga akan menghasilkan sediaan *patch* yang baik⁽⁶⁾.

Menurut *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), piroksikam diklasifikasikan ke dalam BCS kelas II yang memiliki permeabilitas tinggi tetapi memiliki kelarutan rendah dalam air, jadi diperlukan sebuah strategi untuk meningkatkan kelarutan piroksikam agar dapat memperbaiki profil pelepasannya yaitu dibuat dalam bentuk dispersi padat⁽⁷⁾. Komposisi dispersi padat piroksikam-PEG 4000 dengan perbandingan 1:2 dengan metode peburan dapat meningkatkan kelarutan dan memiliki profil pelepasan yang paling baik⁽⁸⁾.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kombinasi polimer PVP 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 dan Bahan

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 (Mettler), *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 (diproduksi oleh Nantong Jinghua Pharmaceutical Co. Ltd. dan diperoleh dari PT. First Medipharma), Carbopol[®] 940 (diperoleh dari PT. Lawsim Zecha), Etil Selulosa (EC N-22) (diperoleh dari PT. Phapros), Polivinilpirolidon (PVP K-30) (diperoleh dari PT. Lawsim Zecha), Propilen glikol (PG) (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), Polietilenglikol (PEG) (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), Etanol (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), *Backing patch* (diperoleh dari PT. Hisamitsu Pharma Indonesia), Kalium klorida (KCl) (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), Kalium fosfat dibasic (KH₂PO₄) (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), Natrium Fosfat Dibasic (Na₂HPO₄) (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), Natrium Klorida (diperoleh dari PT. Brataco Chemika) dan Aquadestilata.

Prosedur Kerja

Pembuatan Dispersi Padat

Pembuatan dispersi padat Piroksikam-PEG 4000 dilakukan dengan menggunakan metode peburan. Perbandingan komposisi untuk dispersi padat Piroksikam-PEG 4000 yaitu 1:2⁽⁸⁾. PEG 4000 dicampur dengan piroksikam dan dilebur pada suhu 70±5°C di atas *water bath*. Campuran yang telah dilebur segera didinginkan dengan *ice bath*. Setelah itu, campuran disimpan dalam desikator selama 24 jam. Kemudian campuran dihaluskan dengan mortir dan stamper, lalu diayak dengan ayakan no. 80.

Pembuatan Patch

Sediaan *patch* dibuat dengan membuat larutan dispersi padat piroksikam sebanyak 5 mL dari campuran dispersi padat piroksikam, propilen glikol, dan PEG 400. Selanjutnya larutan dispersi padat piroksikam dimasukkan pada campuran polimer PVP, Carbopol, dan EC dengan

penambahan sedikit etanol. Lakukan pengadukan hingga semua tercampur dengan homogen. Kemudian dituang dalam cetakan, dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C selama 24 jam. Rancangan formula dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Rancangan Formula *Patch*

Komposisi	Formula (mg)		
	1	2	3
Dispersi Padat Piroksikam	30,74*	30,74*	30,74*
EC	100	100	100
PVP	75	37,5	0
HPMC	0	37,5	75
Propilen Glikol	150	150	150
PEG 400	150	150	150
Jumlah	505,74	505,74	505,74

Evaluasi Sediaan *Patch*

Evaluasi sediaan *patch* meliputi uji organoleptis, uji ketebalan *patch*, uji keseragaman bobot, uji ketahanan lipat, uji pH permukaan, penetapan kadar obat, uji 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⁽⁹⁾.

Uji keseragaman bobot dilakukan dengan menimbang bobot lima *patch* yang dipilih secara acak dan dihitung standar deviasinya⁽¹⁰⁾.

Uji ketahanan lipat dilakukan secara manual dengan cara melipat *patch* berulang kali pada satu garis yang sama sampai pecah atau dilipat hingga 300 kali⁽¹¹⁾.

Uji pH permukaan dilakukan dengan menggunakan pH meter dengan rentang pH

yang dapat ditoleransi untuk tidak mengiritasi kulit yaitu 4,5-6,5⁽¹²⁾.

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%⁽¹³⁾.

Uji % MC dilakukan dengan menggunakan alat *Moisture Analyzer* yang diatur pada suhu 100°C. Syarat % *moisture content* yang dikehendaki yaitu 1-10 %⁽¹⁴⁾.

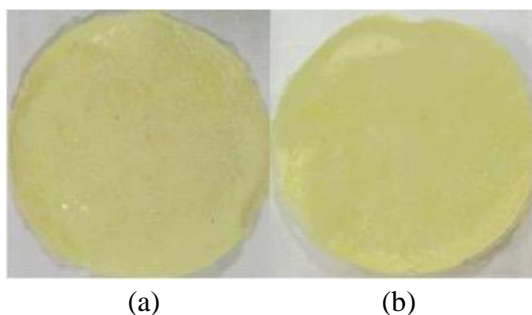
Nilai *flux* pelepasan *patch* dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung (*paddle*) yang dilengkapi dengan sel difusi. Media yang digunakan yaitu larutan dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05 sebanyak 500 ml dengan suhu 37 ± 0,5°C. Cakram yang sudah berisi *patch* dimasukkan dalam alat uji disolusi dan diatur 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 dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05 yang baru sebanyak 5,0 ml. Serapan diamati menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 353 nm. Blanko yang digunakan yaitu larutan dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05. Nilai *flux* diketahui dengan membuat kurva hubungan antara Q (jumlah obat yang tertransportasi persatuan luas) dan Vt hingga diperoleh suatu persamaan regresi linier $y = bx + a$. *Slope* dari persamaan yang diperoleh merupakan *flux* pelepasan yang menunjukkan banyaknya obat yang terlepas tiap satuan luas pada waktu tertentu.

Hasil penentuan nilai % MC dan *flux* pelepasan analisis dengan menggunakan *software design expert trial* versi 10.0.6

untuk menentukan formula optimumnya. 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 %.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan organoleptis menunjukkan bahwa *patch* yang dihasilkan berbentuk lingkaran berwarna kuning dan tidak berbau. Pada formula 1, *patch* yang dihasilkan masih kurang kering atau sedikit basah dan tidak retak. Pada formula 2 serta formula 3, *patch* yang dihasilkan memiliki kondisi permukaan yang kering dan tidak retak. Pada formula 1 digunakan polimer PVP tunggal yang memiliki sifat higroskopis. Sifat higroskopis ini yang dapat mengikat uap air di lingkungan, sehingga akan meningkatkan kelembaban dari PVP. Sediaan *patch* yang dihasilkan dapat dilihat pada Gambar 1.



(c)

Gambar 1. Sediaan *Patch* yang Dihasilkan

Keterangan :

- (a) *Patch* Formula 1; (b) *Patch* Formula 2;
- (c) *Patch* Formula 3

Ketebalan yang diperoleh menunjukkan adanya keseragaman larutan *patch* yang dituang pada cetakan. Hasil uji ketebalan *patch* menunjukkan $F1 > F2 > F3$. PVP memiliki sifat *swelling* yang tinggi dikarenakan nilai *swelling index* PVP lebih besar dibandingkan carbopol. Semakin tinggi jumlah PVP yang digunakan maka *patch* yang dihasilkan akan semakin tebal⁽¹⁵⁾. Hasil uji ketebalan *patch* dapat dilihat pada Tabel 2.

Pengujian bobot tiap sediaan dinilai penting untuk menjamin tidak adanya bobot yang hilang dalam jumlah besar pada proses pembuatan. Hasil uji keseragaman bobot menunjukkan $F1 > F2 > F3$. PVP bersifat higroskopis yang mampu menyerap udara sekitar, sehingga bobotnya akan semakin besar seiring banyaknya jumlah PVP. Hasil pengujian bobot *patch* tanpa *backing* dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 2. Hasil Uji Ketebalan *Patch*

Replikasi	Ketebalan <i>Patch</i> (mm)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	0,880	0,867	0,840
2	0,883	0,857	0,833
3	0,890	0,863	0,846
Rata-rata ± SD	0,887 ± 0,011	0,862 ± 0,012	0,840 ± 0,008

Tabel 3. Hasil Uji Keseragaman Bobot *Patch*

Replikasi	Bobot <i>Patch</i> (mg)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	492,0	482,8	471,5
2	489,6	478,6	469,6
3	489,9	482,1	472,3
4	492,9	484,5	465,5
5	492,8	485,1	468,7
Rata-rata ± SD	491,44± 1,585	482,62± 2,556	469,52± 2,668

Ketahanan lipatan dapat menunjukkan kekuatan *patch* pada jumlah polimer yang berbeda. Hasil dari uji ketahanan lipatan menunjukkan nilai ketahanan lipatan dari ketiga formula yakni lebih dari 300 kali lipatan. Hasil dari pengujian ini dapat dikatakan baik karena semua formula memenuhi persyaratan yaitu hingga 300 kali *patch* masih dalam keadaan baik dan tidak retak⁽¹⁶⁾. Hasil pengujian ini menunjukkan bahwa *Plasticizer* PEG 400 dapat bekerja dengan baik dalam meningkatkan elastisitas *patch* sehingga dapat menghindari kerusakan *patch* ketika di kombinasikan dengan polimer berbeda. Hasil uji ketahanan lipatan dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Uji Ketahanan Lipatan *Patch*

Replikasi	Ketahanan Lipatan <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

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui pH permukaan masing-masing formula sediaan *patch*. pH permukaan yang diinginkan yaitu sebesar 4,5 – 6,5 yang merupakan pH kulit manusia⁽¹²⁾. pH sediaan yang dihasilkan dari ketiga formula telah

memenuhi kriteria rentang pH yang dapat ditoleransi. Hasil uji pH permukaan dapat dilihat pada Tabel 5.

Hasil analisis ANOVA diketahui tiap formula memiliki nilai pH permukaan yang berbeda signifikan. Pada formula 3 dengan komposisi Carbopol 100 % memiliki hasil pH permukaan yang paling rendah atau yang lebih asam dibandingkan dengan formula lainnya. Hal ini dikarenakan komposisi polimer Carbopol dalam jumlah yang paling banyak dan adanya gugus karboksil pada struktur penyusun Carbopol menyebabkan penggunaan polimer tersebut dapat menurunkan pH sediaan⁽¹⁷⁾.

Keseragaman kadar *patch* berkisar antara 97,10 – 100,24 %, sehingga dari ketiga formula telah memenuhi rentang yang dipersyaratkan yaitu 80 – 110%, sedangkan nilai CV berkisar antara 1,12 – 1,36 %, dan ketiga formula juga sudah memenuhi rentang persyaratan nilai CV yaitu kurang dari 7,3 %⁽¹³⁾. Hasil uji keseragaman kadar *patch* dapat dilihat pada Tabel 6.

Uji % MC bertujuan 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%⁽⁵⁾. Hasil pengujian tiap formula menunjukkan bahwa F1 > F2 > F3. PVP

memiliki kemampuan untuk meningkatkan % *moisture content* yang lebih besar dibandingkan Carbopol. PVP dan Carbopol merupakan polimer hidrofilik yang keduanya memiliki sifat higroskopis, tetapi sifat higroskopisitas lebih besar dibandingkan Carbopol sehingga kemampuan PVP untuk menyerap kelembaban lingkungan lebih besar dibanding Carbopol. Semakin besar jumlah PVP maka % MC akan meningkat⁽¹⁵⁾. Hasil uji % MC dapat dilihat pada Tabel 7.

Uji % MC bertujuan 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%⁽⁵⁾. Hasil pengujian tiap formula menunjukkan bahwa $F1 > F2 > F3$. PVP memiliki kemampuan untuk meningkatkan % *moisture content* yang lebih besar

dibandingkan Carbopol. PVP dan Carbopol merupakan polimer hidrofilik yang keduanya memiliki sifat higroskopis, tetapi sifat higroskopisitas lebih besar dibandingkan Carbopol sehingga kemampuan PVP untuk menyerap kelembaban lingkungan lebih besar dibanding Carbopol. Semakin besar jumlah PVP maka % MC akan meningkat⁽¹⁵⁾. Hasil uji % MC dapat dilihat pada Tabel 7.

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 $F1 > F3 > F2$. Semakin tinggi polimer PVP yang digunakan maka dapat meningkatkan proses penyerapan air dan hidrasi dari polimer matriks, sehingga obat akan lebih mudah terlepas. Hasil pengujian *flux* pelepasan *patch* dapat dilihat pada Tabel 8 dan profil pelepasan pada Gambar 2.

Tabel 5. Hasil Uji pH permukaan *Patch*

Replikasi	pH Permukaan		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	5,74	5,54	5,21
2	5,69	5,43	5,13
3	5,75	5,57	5,19
Rata-rata ± SD	5,73 ± 0,032	5,51 ± 0,073	5,17 ± 0,041

Tabel 6. Hasil Uji Keseragaman Kadar *Patch*

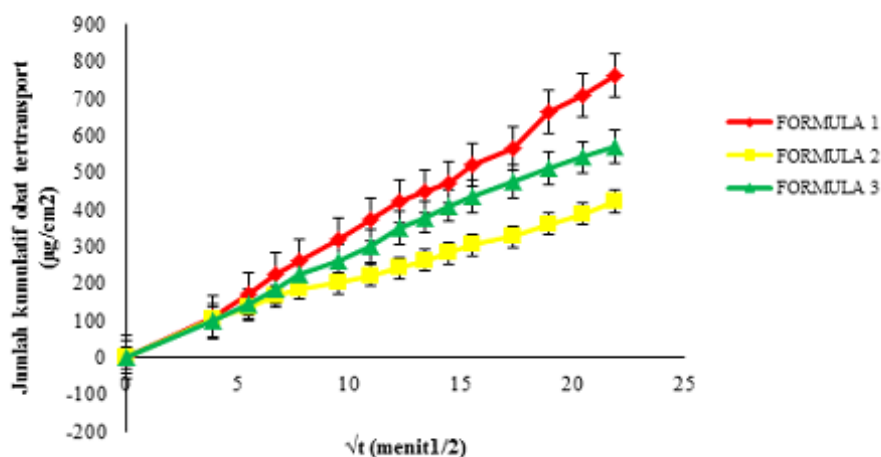
Replikasi	Kadar Piroksikam (%)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	98,07	98,79	97,83
2	99,75	97,34	99,27
3	97,10	99,51	100,24
Rata-rata ± SD	98,31 ± 1,34	98,55 ± 1,10	99,12 ± 1,21
CV	1,36 %	1,12 %	1,22 %

Tabel 7. Hasil Uji % MC Patch

Replikasi	% Moisture Content		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	7,05	4,30	3,55
2	6,80	4,65	3,03
3	6,90	4,35	3,12
Rata-rata ± SD	6,91 ± 0,12	4,43 ± 0,19	3,23 ± 0,27

Tabel 8. Hasil Uji Flux Pelepasan Patch

Replikasi	Formula 1	Formula 2	Formula 3
	Flux	Flux	Flux
1	34,692	16,932	24,557
2	36,044	17,989	23,718
3	35,893	17,925	25,695
Rata-rata ± SD	35,543 ±0,741	17,615±0,593	24,657±0,992



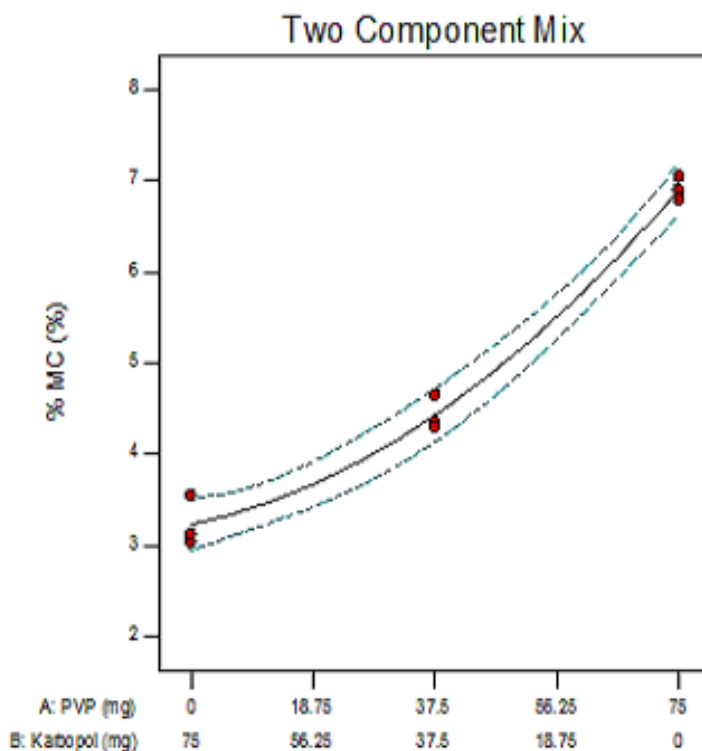
Gambar 2. Profil Pelepasan Patch

Patch pada F1 memiliki nilai flux pelepasan yang lebih besar dibandingkan F2 dan F3. Hal ini dikarenakan F1 merupakan formula dengan komposisi polimer PVP paling banyak. PVP 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. Semakin tinggi polimer PVP yang digunakan maka dapat meningkatkan proses penyerapan air dan hidrasi dari

polimer matriks, sehingga obat akan lebih mudah terlepas⁽⁵⁾.

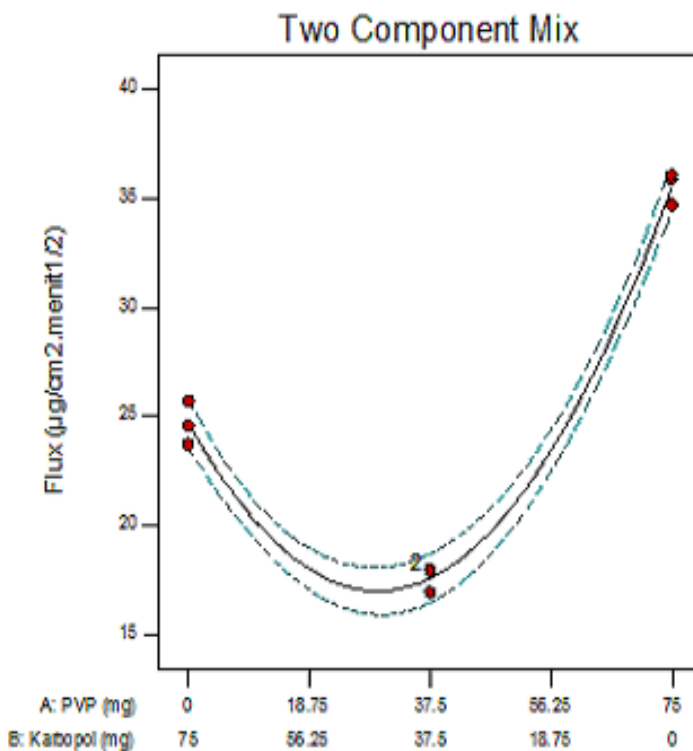
Penentuan formula optimum dilakukan dengan mengolah data respon yang memenuhi persyaratan dengan menggunakan *software Design Expert trial* versi 10.0.6. Persyaratan yang dimasukkan ke dalam *software Design Expert trial* versi 10.0.6 untuk % moisture content yaitu in range 1-10% dan untuk nilai flux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

Design-Expert® Software
 Component Coding: Actual
 % MC (%)
 ● Design Points
 - 95% CI Bands
 X1 = A: PVP
 X2 = B: Karbopol

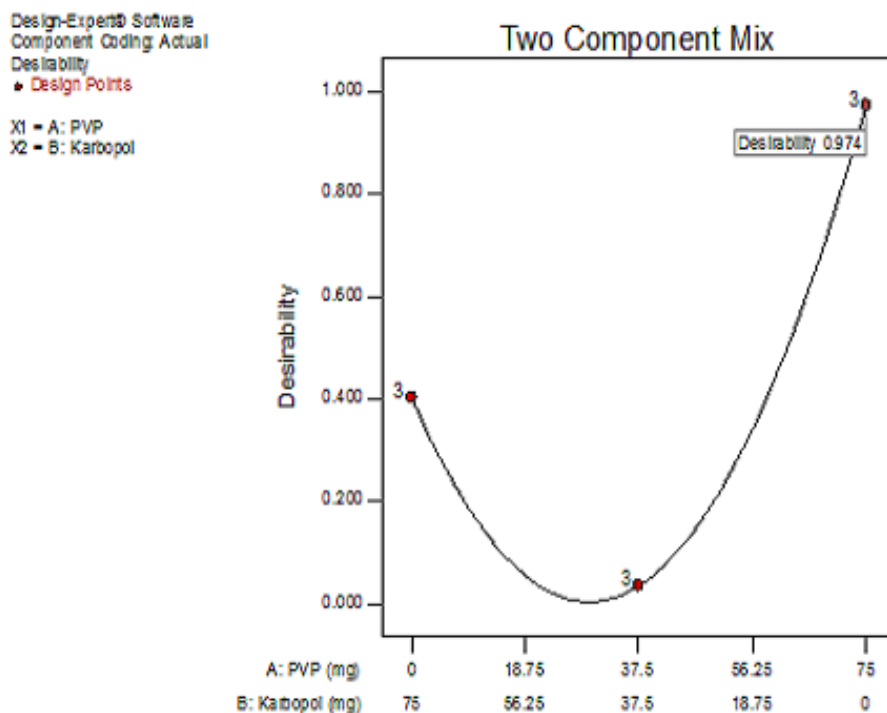


Gambar 3. Hasil Respon % MC

Design-Expert® Software
 Component Coding: Actual
 Flux (µg/cm².menit^{1/2})
 ▲ Design Points
 - 95% CI Bands
 X1 = A: PVP
 X2 = B: Karbopol



Gambar 4. Hasil Respon Flux Pelepasan



Gambar 5. Kurva Hubungan antara Proporsi dan *Desirability*

Hasil analisa menggunakan *Software Design Expert trial 10.0.6* terdapat titik optimum yaitu titik *desirability* sebesar 0,974 yang terletak dekat dengan formula 1 dengan jumlah PVP sebesar 75 mg dan Carbopol sebesar 0 mg.

Berdasarkan analisa didapatkan formula optimum yaitu titik yang memenuhi persyaratan yang diinginkan yaitu formula dengan komposisi PVP 75 mg dan Carbopol 0 mg dengan nilai % *moisture content* sebesar 6,91 % dan *flux* sebesar 35,543 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$. Nilai *flux* pelepasan yang didapat merupakan nilai paling maksimum karena semakin tinggi nilai *flux* maka obat yang terlepas 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*.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, komposisi optimum dari kombinasi polimer

PVP dan Carbopol pada sediaan *patch* dispersi padat piroksikam yaitu formula dengan komposisi polimer PVP sebanyak 75 mg dan Carbopol sebanyak 0 mg. Ditunjukkan dengan nilai % MC yang memenuhi persyaratan sebesar 6,91 % dan nilai *flux* pelepasan yang paling bagus sebesar 35,543 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rajab, N.A., dan M.S. Jawad. 2016. Formulation and in vitro evaluation of piroxicam micro sponge as a tablet. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 8: 104-114.
2. Panwar, A.S., V. Nagori., J. Chauhan., G.N. Darwhekar, dan D.K. Jain. 2011. Formulation and evaluation of fast dissolving tablet of piroxicam. *American Journal of PharmTech Research*. 1(3): 255-273.
3. Aryani, N.L.D., dan S. Martodihardjo. 2007. Uji permeabilitas intrinsik dan termodinamika difusi piroksikam secara

- in vitro. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 3(3): 103-110.
4. Kumar, S.V., P. Tarun, dan T.A. Kumar. 2013. Transdermal drug delivery system for non-steroidal anti inflammatory drugs: a review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 3(5): 3588-3605.
 5. Kandavilli, S., V. Nair, dan R. Panchagnula. 2002. *Polymers in Transdermal Drug Delivery Systems*. USA: Pharmaceutical Technology.
 6. Puspitasari, K.D., D. Nurahmanto, dan L. Ameliana. 2016. Optimasi hidroksipropil metilselulosa dan carbopol terhadap moisture content dan laju pelepasan patch ibuprofen in vitro. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*. 4(2): 229-234.
 7. Binarjo, A. 2015. Stabilitas fisika dan kimia rekristal dan dispersi padat piroksikam-PEG 6000. *Pharmaciana*. 5(1): 63-68.
 8. Bhattacharyya, M., S.K. Basu., B.K. Gupta, dan S.K. Ghosal. 1993. Formulation and in vitro - in vivo characterization of solid dispersions of piroxicam. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 19(6): 739-747.
 9. Ling, T. N., R. S. Nair, dan M. S. Abdul. 2013. Matrix type transdermal patches of captopril: ex vivo permeation studies through excised rat skin. *Journal of Pharmacy Research*. 6: 774-779
 10. Bharkatiya, M., M. Bhatnagar, dan R.K. Nema. 2010. Designing and characterization of drug free patches for transdermal. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2(1): 35-39.
 11. Jhawar, V.C., V. Saini., S. Kamboj, dan N. Maggon. 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.
 12. Walters, K.A., dan M.S. Robert. 2001. *Dermatological and Transdermal Formulation: The Structure and Function of Skin*. New York: Marcel Dekker Inc.
 13. Huber, L. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories*. Second Edition. New York: Informa USA, Inc.
 14. Kumar, S.V., P. Tarun, dan T.A. Kumar. 2013. Transdermal drug delivery system for non-steroidal anti inflammatory drugs: a review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 3(5): 3588-3605.
 15. Rao, N. G. R. dan K. Patel. 2013. Formulation and evaluation of ropinirole buccal patches using different mucoadhesive polymers. *J. Pharm Sci*. 3(1): 32-39.
 16. Jhawar, V.C., V. Saini., S. Kamboj, dan N. Maggon. 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.
 17. Hosmani, A. H., Y. S. Thorat, I. D. Gonjari, dan A. B. Karmakar. 2013. Formation and characterization of carbopol-pvp interpolymer complex and its application for sustained delivery of acyclovir. *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*, 3(2): 94-101.