

## STABILITAS FISIKA DAN KIMIA REKRISTAL DAN DISPERSI PADAT PIROKSIKAM-PEG 6000

### PHYSICAL AND CHEMICAL STABILITY OF RECRYSTAL AND SOLID DISPERSION OF PIROXICAM-PEG 6000

*Annas Binarjo*

*Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta  
Jl. Prof. Dr. Soepomo, Janturan, Yogyakarta Telp. (0274) 379418  
Email: annasbinarjo@yahoo.co.id*

#### ABSTRAK

Pembentukan dispersi padat dan rekrystalisasi diharapkan mengatasi permasalahan piroksikam yang mempunyai kelarutan rendah. Pada preparasi disperse padat dan rekrystalisasi dapat terbentuk padatan amorf ataupun kristal polimorf metastabil sehingga disolusinya lebih baik. Selama penyimpanan terjadi perubahan bentuk kristal kearah kristal stabil yang berakibat penurunan laju disolusi (instabilitas fisika), selain itu peningkatan kelarutan dapat menyebabkan peningkatan kecepatan dekomposisi kimia (instabilitas kimia). Penelitian ini bertujuan mempelajari dua instabilitas tersebut. Penelitian diawali dengan membuat 1 macam rekrystal (R) dan 1 macam dispersi padat piroksikam dengan pembawa PEG 6000 (DP) dengan metode pelarut menggunakan pelarut aseton. Hasil yang diperoleh disimpan pada suhu kamar (25°C). Dissolusi kapsul yang ditunjukkan dengan nilai *dissolution efficiency* selama 60 menit ( $DE_{60}$ ) dan kandungan zat aktif R dan DP diuji pada waktu penyimpanan 0, 1, 2, dan 4 bulan. Analisis regresi korelasi digunakan untuk mengetahui stabilitas fisika dan kimia. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa pembentukan dispersi padat tidak menaikkan disolusi kapsul piroksikam. Rekrystalisasi justru menurunkan disolusi kapsul piroksikam. Proses rekrystalisasi dan pembentukan dispersi padat yang dilakukan tidak menurunkan kandungan piroksikam. Selama waktu penyimpanan nilai  $DE_{60}$  dan kandungan piroksikam R maupun DP tidak mengalami perubahan yang bermakna ( $p>0,05$ ). Dari penelitian dapat disimpulkan bahwa rekrystal dan dispersi padat piroksikam yang dibuat mempunyai kandungan kimia dan laju disolusi yang stabil.

**Kata kunci:** Stabilitas, dispersi padat, rekrystalisasi, piroksikam.

#### ABSTRACT

It is hoped that solid dispersion and recrystalization can solve the problem of low solubility of piroxicam. Metastable polymorph or amorph state can be formed in solid dispersion and recrystalization preparation, leading to a better dissolution. During storage, the metastable polymorph or amorph will be changed to stable crystal, so that the dissolution will be decreased (physical instability), beside that the increasing of solubility also trigger the higher rate of decomposition (chemical instability). This research was purposed to reveal these two instability. The research was began by preparing recrystal of piroxicam (R) and solid dispersion piroxicam-PEG 6000 (DP) by solvent method using aseton. These prepare were stored in room temperature (25°C). The dissolution was tested after 1, 2, 3, and 4 month of storage, using dissolution efficiency for 60 minutes ( $DE_{60}$ ) as parameter, and also the drug content in bulk prepare was determined. The result showed that recrystalization and solid dispersion preparation did not decrease the piroxicam content. During storage, the  $DE_{60}$  and piroxicam content in R and DP were not changed ( $p>0.05$ ). It could be concluded that R and DP prepared had a stable dissolution and purity.

**Keywords:** stability, recrystalization, solid dispersion, piroxicam.

## PENDAHULUAN

Piroksikam mempunyai kelarutan yang rendah. Menurut Farmakope Indonesia edisi IV, piroksikam sangat sukar larut dalam air (Anonim, 1995). Obat dengan kelarutan yang rendah mempunyai masalah dalam proses disolusinya (Shargel dkk, 2005) oleh karena itu diperlukan upaya untuk memperbaiki kelarutannya. Beberapa upaya yang sudah dilakukan adalah pembentukan dispersi padat obat yang sukar larut dengan pembawa yang mudah larut (Ruan dkk., 2005; Shah dkk., 2007), mikronisasi (Nagoba dkk., 2011), pembentukan kompleks (Perrut, 2003), dan rekristalisasi. Rekristalisasi dapat dilakukan dengan beberapa metode misalnya dengan menguapkan solven dari larutan obat, dengan pembekuan lelehan obat (Bruno dkk., 2000), maupun dengan represipitasi dengan solven yang tidak mampu melarutkan obat (Kalani and Yunus, 2011; Dixit dan Kulkarni, 2012)

Pada proses rekristalisasi dengan penguapan solven, bentuk kristal yang diperoleh salah satunya tergantung dari jenis solvenya seperti yang dilakukan oleh Garekani dkk. (2001) untuk ibuprofen, Dinnebier dkk. (2000) untuk telmisartan, dan banyak peneliti lain. Rekristalisasi piroksikam telah dilakukan dengan beberapa metode. Nagoba dkk. (2011) melakukan rekristalisasi piroksikam dengan penguapan solven kloroform dan etil asetat, setelah sebelumnya dilakukan represipitasi dengan air. Dixit dan Kulkarni (2012) juga melakukan penguapan dimetil formamid dan kloroform dengan teknik *freeze dried*.

Beberapa upaya telah dilakukan untuk mengatasi permasalahan kelarutan piroksikam, yaitu pembentukan dispersi padat dengan beberapa pembawa misalnya betasiklodekstrin (Budiarto dan Binarjo, 2012), Mirj 52 (Valizadeh dkk., 2007), PEG 4000 (Pan dkk., 2000), urea (Pan dkk., 2000), PVP 6000 (Tantishaiyaku dkk., 1999), PEG 6000 (Verma dkk., 2012; Das dkk., 2011). Beberapa pendekatan dilakukan untuk mengetahui efisiensi pembentukan dispersi padat, antara lain pengujian kelarutan (Das dkk., 2011), Penentuan kecepatan disolusi intrinsik (Al-Hamidi dkk., 2010), pengujian kecepatan disolusi sediaan (Verma dkk., 2012), pengujian

bioavailabilitas pada hewan uji (Tianti dkk., 2005), dan pengujian bioavailabilitas pada manusia (Six dkk., 2005)

Dalam semua penelitian di atas, pengujian hasil rekristalisasi dilakukan satu kali, yaitu segera setelah diperoleh rekristal. Bentuk kristal suatu padatan akan berubah seiring dengan berjalannya waktu, sampai mencapai kondisi bentuk kristal yang paling stabil. Artinya rekristal yang mempunyai karakter disolusi yang bagus ketika dibentuk, bisa menjadi jelek kembali setelah disimpan (Yoshioka dan Stella, 2002).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui stabilitas disolusi dan kandungan zat aktif piroksikam yang telah dimodifikasi dengan rekristalisasi dan membentuk dispersi padat dengan pembawa PEG 6000.

## METODE PENELITIAN

### Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah piroksikam *pharmaceutical grade* yang dipesan dari PT Berlico Mulia Farma Yogyakarta. Aseton p, HCl p, Asetonitril, Asam Fosfat, dan methanol for HPLC semua produksi E Merk dipesan dari General Labora Yogyakarta, Aquadest dipesan dari Lab Teknologi Farmasi UAD, aquabidest produksi Ikapharmindo dipesan dari Apotek UAD Yogyakarta.

### Jalannya Penelitian

#### 1. Rekristalisasi piroksikam dan pembentukan disperse padat

Rekristalisasi dilakukan dengan metode pelarut. Sejumlah 15 gram piroksikam dimasukkan dalam dalam cawan porselin lalu ditambahkan aseton hingga tepat larut. Aseton diuapkan hingga sempurna dalam lemari asam pada suhu kamar. Bobot tidak mengalami perubahan setelah 3 hari penguapan. Endapan yang diperoleh digerus dan di ayak dengan pengayak 40 mesh.

Kokristal (Dispersi Padat) piroksikam-PEG 6000 (1:1) dibuat dengan metode pelarut. Metode ini dilakukan dengan melarutkan 15 gram piroksikam dan 15 gram PEG 6000

dalam aseton hingga tepat larut dan menguapkan seperti pada pembuatan disperse padat. Endapan yang diperoleh digerus dan diayak dengan pengayak 40 mesh.

## 2. Uji stabilitas fisik dan kimia rekrystal dan dispersi padat piroksikam

Dari metode di atas diperoleh 1 jenis rekrystal dan 1 jenis kokrystal. Semua disimpan pada suhu 25°C. Sampling dilakukan pada lama penyimpanan 0, 1, 2, 3 bulan untuk uji disolusi dan 0, 1,5; 5 bulan untuk uji kandungan kimia. Uji disolusi dilakukan dengan replikasi 4 kali, uji kandungan kimia dilakukan 3 kali replikasi.

## 3. Sistem HPLC untuk penentuan kadar piroksikam dalam sampel

Kadar piroksikam ditentukan dengan HPLC. Beberapa pustaka menggunakan fase gerak methanol-buffer fosfat pH 2 (45:55) (Amanlou dan Dehpour, 1997) dan methanol-amonium asetat 0,1 M (10:9) (Jiang dkk., 1991). Pada percobaan ini akan digunakan HPLC Shimadzu dengan optimasi fase gerak metanol-air dalam beberapa perbandingan dan beberapa kecepatan alir, dengan fase diam C18. Detektor yang digunakan adalah detector UV pada panjang gelombang sekitar 341 nm. Preparasi sampel dilakukan dengan menimbang secara seksama sejumlah sampel dalam labu takar 10 mL. Sampel dilarutkan dalam methanol pa sampai tanda. Pengenceran dilakukan dengan mengambil 100 mkroliter larutan tersebut dan dimasukkan dalam labu takar 10 mL. Metanol ditambahkan sampai tanda.

## 4. Uji disolusi piroksikam

Pengujian dilakukan dengan alat uji disolusi tipe dayung (ERWEKA) dengan kecepatan putar 100 rpm. Dapar HCl pH 1,2 sebanyak 500 ml digunakan sebagai medium disolusi. Jumlah sampel yang diuji setara dengan 20 mg piroksikam. Sampling dilakukan pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, dan 60 sebanyak 5 ml. Kadar piroksikam dalam sampel ditentukan dengan spektrofotometri UV.

## 5. Analisis data

### a. Analisis stabilitas kimia

Luas pita hasil uji kandungan kimia untuk setiap sampel digunakan untuk menghitung kadar sampel dengan rumus sebagai berikut:

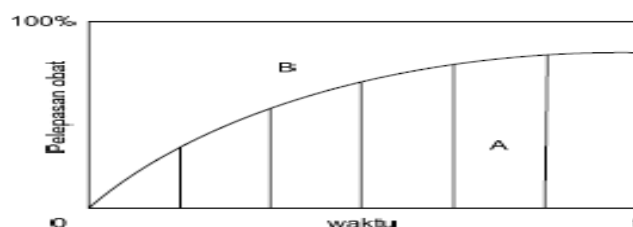
Kadar sampel = (AUC sampel/AUC standard) x kadar standard

Kurva % kandungan piroksikam *versus* waktu penyimpanan ditentukan persamaannya (untuk orde ke-0) atau ln persen kandungan *versus* waktu (orde ke-1), jika hasil uji anova pengaruh lama penyimpanan terhadap kandungan menunjukkan perbedaan yang signifikan.

### b. Analisis Stabilitas Fisika dengan Parameter Disolusi

Kurva jumlah obat terdisolusi *versus* waktu (Gambar 1) digunakan untuk menghitung parameter disolusi. Parameter disolusi yang digunakan adalah DE<sub>60</sub> (Khan 1975) yang dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$DE_{60} = \frac{\text{Luas daerah di bawah kurva disolusi}}{\text{Luas total persegi panjang selama disolusi}} \times 100$$



Gambar 1. Kurva Disolusi

Kurva  $DE_{60}$  versus waktu penyimpanan ditentukan persamaannya (untuk orde ke-0) atau  $\ln DE_{60}$  vs waktu (orde ke-1), jika hasil uji anova pengaruh lama penyimpanan terhadap  $DE_{60}$  menunjukkan perbedaan yang signifikan.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### 1. Kromatogram HPLC untuk penentuan kadar piroksikam pada uji stabilitas kimia

Metode HPLC digunakan untuk menentukan kandungan piroksikam dalam bulk disperse padat maupun rekristal. Metode ini dipilih karena kemampuannya dapat memisahkan produk degradasi piroksikam dari piroksikam, sehingga yang terbaca benar-benar piroksikam (selektif). Kromatogram HPLC (Gambar 2) menunjukkan hasil yang optimal dengan komposisi fase gerak metanol air 55:45. *Peak* larutan standar diukur dengan replikasi 3 kali, kadar piroksikam dalam sampel dihitung dengan membandingkan luas area *peak*.

### 2. Pembuatan dispersi padat dan rekristal piroksikam

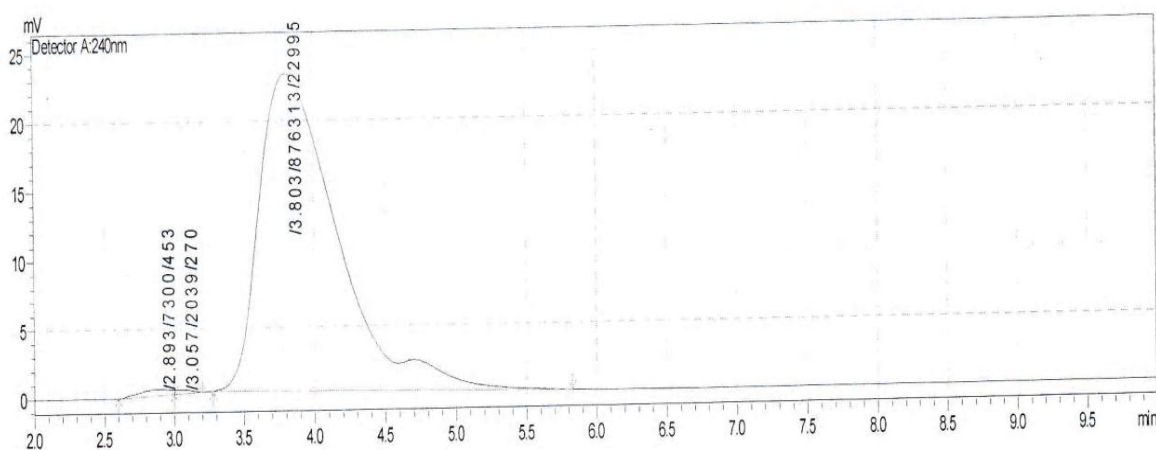
Foto dispersi padat dan rekristal piroksikam ditunjukkan dalam Gambar 3.

Terlihat bahwa rekristal piroksikam mempunyai warna yang sama dengan piroksikam tanpa modifikasi (putih), sedangkan disperse padat piroksikam-PEG mempunyai warna kuning. Analisis statistik (*independen sampel t-test*) menunjukkan bahwa perubahan kadar selama proses preparasi disperse padat dan rekristalisasi tidak signifikan ( $p > 0.05$ ) yang berarti tidak terjadi degradasi akibat kedua proses tersebut

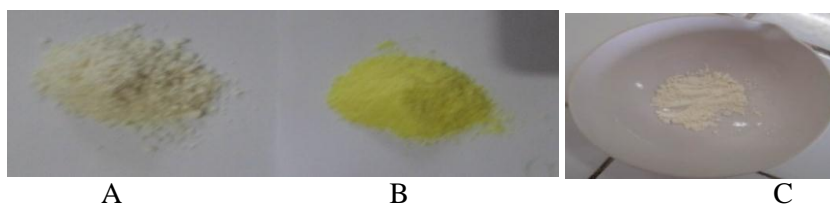
### 3. Uji stabilitas kimia piroksikam

Kurva perubahan kadar piroksikam dalam rekristal piroksikam dan disperse padat piroksikam-PEG 6000 ditunjukkan dalam Gambar 4. Dalam gambar tersebut terlihat bahwa tidak ada pola penurunan kadar. Artinya selama waktu penyimpanan tersebut secara kimia piroksikam tetap stabil, tidak terjadi degradasi molekuler piroksikam.

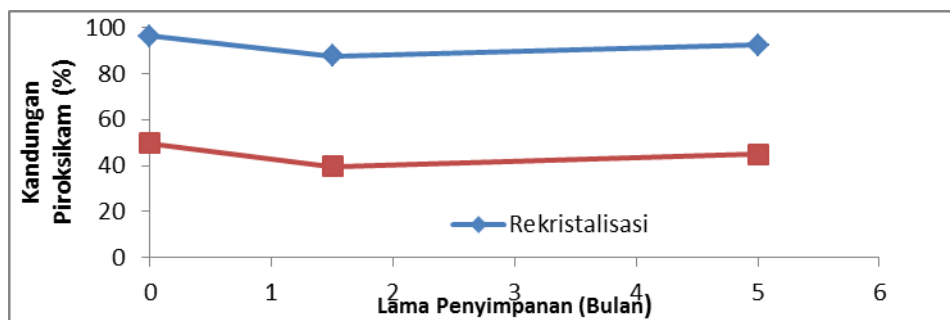
Hasil uji anova juga menunjukkan bahwa perubahan kandungan selama penyimpanan tidak bermakna ( $p > 0,05$ ), sehingga tidak perlu dilakukan penentuan orde degradasi dengan membuat persamaan regresi linear. Stabilitas kimia piroksikam juga ditunjukkan oleh penelitian Palanichamy dkk. (2011) yang menguji stabilitas tablet piroksikam 20 mg selama 45 hari pada suhu  $45^{\circ}\text{C}$ .



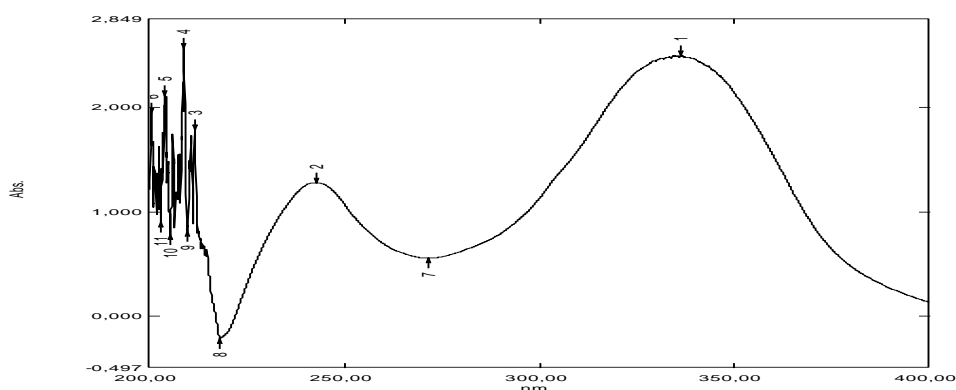
Gambar 2. Kromatogram HPLC piroksikam dengan fase gerak metanol-air 55:44 v/v. *Peak* piroksikam muncul pada waktu retensi 3,8 menit.



Gambar 3. A. Rekrystal Piroksikam, B. Dispersi padat piroksikam PEG, C. Piroksikam tanpa modifikasi



Gambar 4. Grafik hubungan lama penyimpanan versus rata-rata kandungan piroksikam dari 3 replikasi dalam serbuk disperse padat piroksikam-PEG 6000 dan rekrystal piroksikam. Hasil uji anova menunjukkan bahwa lama penyimpanan tidak mempengaruhi kandungan piroksikam.

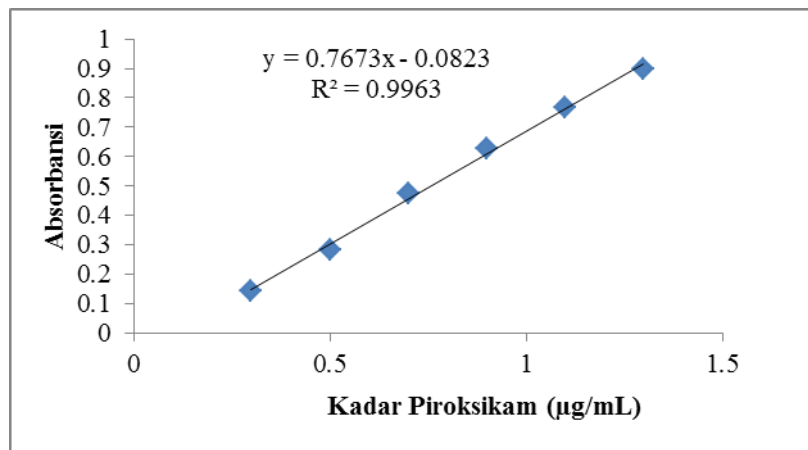


Gambar 5. Spektrogram piroksikam dalam HCl pH 1,2 mempunyai puncak pada panjang gelombang 341 nm (puncak 1)

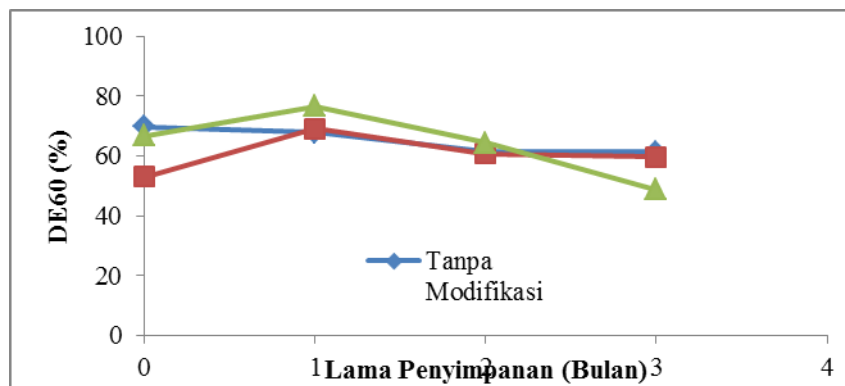
4. Spektrogram dan kurva baku untuk penentuan kadar piroksikam pada uji dissolusi

Spektrogram piroksikam (Gambar 5) menunjukkan puncak pada panjang gelombang 341 nm dan 240 nm. Panjang gelombang 341 nm dipilih sebagai panjang gelombang maksimum untuk penentuan kadar piroksikam hasil dissolusi karena lebih tinggi dan kemungkinan gangguan

lebih kecil. Untuk penentuan kadar piroksikam pada uji dissolusi digunakan metode spektrofotometri. Metode ini dipilih karena dari hasil uji stabilitas kimia diketahui bahwa dekomposisi kimia piroksikam tidak terjadi. Kurva baku dibuat dengan mengukur absorbansi pada panjang gelombang 341 nm dari satu seri kadar piroksikam. Kurva baku tersebut ditunjukkan dalam Gambar 6.



**Gambar 6.** Kurva baku piroksikam dalam HCl pH 1,2. Absorbansi diukur pada panjang gelombang 341 nm



**Gambar 7.** Kurva rata-rata DE<sub>60</sub> dari 4 replikasi selama penyimpanan. Hasil uji anova menunjukkan bahwa untuk semua serbuk waktu penyimpanan tidak berpengaruh terhadap laju disolusi dan pada waktu ke-0 DE<sub>60</sub> berbeda bermakna antara rekristal dengan tanpa modifikasi dan dispersi padat.

### 5. Uji stabilitas fisika piroksikam

Selama penyimpanan bulk obat dapat mengalami perubahan dari beberapa sisi misalnya bentuk kristal (menjadi Kristal yang lebih stabil) jika padatan bersifat polimorfi, kondisi solvate/hidrat, dan ukuran partikel (agregasi yang menyebabkan peningkatan ukuran partikel). Ketiga perubahan ini dikelompokkan sebagai instabilitas fisika. Akibat dari perubahan ini adalah penurunan laju disolusi, sehingga disolusi dapat digunakan sebagai parameter stabilitas fisika. Terlihat dalam grafik yang ditunjukkan dalam Gambar 7 bahwa selama penyimpanan tidak ada pola perubahan DE<sub>60</sub> yang seharusnya (menurun), sehingga dapat dikatakan bahwa perubahan sifat fisika yang terjadi belum

menyebabkan penurunan laju disolusi. Didukung data uji anova yang menunjukkan perubahan DE<sub>60</sub> selama penyimpanan adalah tidak bermakna ( $p > 0.05$ ), sehingga tidak perlu ditentukan persamaan linear instabilitas fisika obat. Walaupun disolusi kapsul dispersi padat dan rekristal piroksikam selama penyimpanan tidak mengalami perubahan (stabil), perlu ditinjau ulang keuntungan pembentukan dua preparat tersebut, karena DE<sub>60</sub> dispersi padat sama dengan piroksikam tanpa modifikasi, dan DE<sub>60</sub> rekristal justru lebih rendah daripada piroksikam tanpa modifikasi. Peningkatan kelarutan piroksikam dengan pembentukan dispersi padat (Das dkk., 2011; Varma dkk., 2012) tidak memperbaiki disolusinya. Hasil disolusi yang diperoleh berbeda dengan penelitian Varma dkk. (2012) di

mana terjadi peningkatan disolusi piroksikam. Pada penelitian Verma dkk. (2012) jumlah piroksikam yang ditambahkan dalam 900 mL medium disolusi buffer phosphate pH 7 adalah 100 mg. Pada penelitian ini jumlah piroksikam yang ditambahkan adalah 20 mg (sesuai dengan dosis sekali pakai piroksikam) dengan medium 500 mL dapar HCl pH 1,2 (sesuai dengan pH cairan lambung). Dengan jumlah piroksikam yang lebih sedikit dalam penelitian ini, maka problema disolusi piroksikam tanpa modifikasi bisa tidak terjadi.

Turunnya disolusi rekrystal piroksikam terjadi kemungkinan karena solven yang dipakai tidak sesuai, atau penguapan solven terlalu lambat.

## KESIMPULAN

Dispersi padat dan rekrystal piroksikam yang diperoleh dengan metode pelarut dengan aseton stabil secara kimia selama penyimpanan 5 bulan. Dispersi padat dan rekrystal tersebut juga menunjukkan nilai DE<sub>60</sub> yang stabil selama 3,5 bulan penyimpanan.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada Universitas Ahmad Dahlan yang telah mendanai penelitian ini melalui Hibah Penelitian Reguler LPP UAD.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Hamidi H, Edwards AA, Mohammad MA, Nokhodchi A, 2010, To Enhance Dissolution Rate Of Poorly Water-Soluble Drugs: Glucosamine Hydrochloride As A Potential Carrier In Solid Dispersion Formulations, *Colloids Surf B Biointerface*, 76(1):170-178
- Amanlou M, Dehpour AR, 1997, Rapid method for the determination of piroxicam in rat plasma using high-performance liquid chromatography, *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 696(2):317-9.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Ed IV, 683, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta

- Bajaj H, Bisht S, Yadav M, Dan Singh V, Bioavailability Enhancement: A Review, *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 2(2):202-216.
- Bruno C. Hancock, B.C. and Michael Parks, M., 2000, What is the True Solubility Advantage for Amorphous Pharmaceuticals?, *Pharmaceutical Research*, 17( 4):397-404
- Budiarto S, Binarjo A, 2012, Enhancement of Piroxicam Intrinsic Dissolution Rate via Solid Dispersion using Beta Cyclodextrin, *Proceeding 1<sup>st</sup> ICDDNR*, hal 373-380, UAD, Yogyakarta
- Das, I.J., Samal, H.B., and Dey, S., 2011, Enhancement of Dissolution Rate of Piroxicam Using Solid Dispersions With PEG-6000 and Eudragit RL-100, *Journal of Pharmacy Research*;4(5):1473
- Dinnebier R.E., Peter Sieger, Herbert Nar, Kenneth Shankland, William I. F. David, Structural Characterization of Three Crystalline Modifications of Telmisartan by Single Crystal and High-Resolution X-ray Powder Diffraction, *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 89( 11): 465-1479
- Dixit, M and Kulkarni, P.K., 2012, Lyophilization monophase solution technique for improvement of the solubility and dissolution of piroxicam, *Research in Pharmaceutical Sciences*, 7(1): 13-21
- Garekani HA, Sadeghi F, Badiiee A, Mostafa SA, dan Rajabi-Siahboomi AR, 2001, Crystal Habit Modifications of Ibuprofen and Their Physicomechanical Characteristics, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 27(8), 803-809
- Jiang, X.G, Ge, S.D., Wanga, X.J., Xi, N.Z., 1991, A HPLC method for determining piroxicam in body fluids, *Zhongguo Yao Li Xue Bao.*, 12(4):381-384.

- Kalani, M. And Yunus R., 2011, Application of supercritical antisolvent method in drug encapsulation: a review, *International Journal of Nanomedicine*, 6: 1429–1442
- Khan, K.A., 1975, The Concept of Dissolution Efficiency, *Journal Pharmaceutical Science*, 27, 48-49
- Nagoba SN, Rao KP, Nagoba BS, dan Kasture RM, 2011, Studies on Piroxicam Microcrystals for Improved Drug Therapy, *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 2(3): 1328-1335
- Palanichamy, S., Kiran, N.R., Rajesh, M., Jeganath, S., dan Thangathirupathi, A., 2011, Formulation development and evaluation of Piroxicam rodispersible tablets using different superdisintegrants, *Der Pharmacia Lettre*, 3(4):155-162
- Pan RN, Chen JH, Chen RR, 2000, Enhancement of Dissolution and Bioavailability of Piroxicam in Solid Dispersion Systems, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26(9):989-994
- Perrut M, 2003, Supercritical Fluids Applications In The Pharmaceutical Industry, *Stp Pharma Sci*, 13:83–91
- Ruan LP, Yu BY, Fu GM, Zhu DN, 2005, Improving The Solubility Of Ampelopsin By Solid Dispersions And Inclusion Complexes. *J.Pharmaceut Biomed.*, 38:457– 464
- Shah, T.J., Amin, A.F., Parikh, J.R., and Parikh, R.H., 2007, Process optimization and characterization of poloxamer solid dispersions of a poorly water-soluble drug, *AAPS PharmSciTech.*, 8(2): E18–E24.
- Shargel, L., Pong, S.W., and Yu. A.B.C., 2005, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, Ed V, 411-450, The McGraw-Hill, Singapore
- Six, K., Daems T, de Hoon J, Van Hecken A, Depre M, Bouche MP, Prinsen P, Verreck G, Peeters J, Brewster ME, Van den Mooter G Clinical study of solid dispersions of itraconazole prepared by hot-stage extrusion., *Eur J Pharm Sci.* 2005 Feb;24(2-3):179-186.
- Tantishaiyaku V, Kaewnopparat N, Ingkatawornwong S, 1999, Properties Of Solid dispersions Of Piroxicam In Polyvinylpyrrolidone, *Int. J Pharm*, 181(2):143–151
- Tianti E, Binarjo A, Yuwono T, 2005, Ketersediaan Hayati Dispersi Padat Furosemid Dengan Polietilenglikol 4000 (PEG 4000) Pada Kelinci Jantan, *Majalah Farmasi Indonesia*, 16(2), 1124 – 1129,
- Valizadeh H, Zakeri-Milani P, Barzegar-Jalali M, Mohammadi G, Bahreini MAD, Adibkia K, dan Nokhodchi A, 2007, Preparation and Characterization of Solid Dispersions of Piroxicam with Hydrophilic Carriers, *Drug Dev Ind Pharm*, 33(1):45-56.
- Verma, V., Sowmya, C., Tabasum, S.G., 2012, Formulation and Evaluation of Piroxicam Solid Dispersion with Suitable Carrier, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 3(3):929-940
- Yoshioka S dan Stella VJ, 2002, *Stability of Drugs and Dosage Forms*, Kluwer Academic Publishers New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow