



**PENGARUH JENIS *GELLING AGENT* SEDIAAN
EMULGEL ASAM MEFENAMAT TERHADAP SIFAT
FISIK DAN KIMIA SERTA AKTIVITAS
ANTIINFLAMASI SECARA *IN VIVO***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh :

INDAH SINTIA NINGRUM

21901102015

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

2023

RINGKASAN

Indah Sintia Ningrum, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Agustus 2023, pengaruh jenis *gelling agent* sediaan emulgel asam mefenamat terhadap sifat fisik dan kimia serta aktivitas antiinflamasi secara *in vivo* Pembimbing 1 : Ike Widyaningrum, S.Farm., M.Farm. Pembimbing 2: Andri Tilaqza, S.Farm., M.Farm., Apt.

Pendahuluan : Inflamasi merupakan penyakit degeneratif yang mempengaruhi respon imun contohnya seperti osteoarthritis, terapi yang paling banyak digunakan yaitu obat jenis NSAID seperti asam mefenamat secara oral. Jika penggunaan dalam jangka panjang dapat mengiritasi lambung. Sehingga perlu dilakukan pembuatan sediaan topikal emulgel asam mefenamat dengan berbagai jenis *gelling agent*.

Metode penelitian : Dilakukan pembuatan emulgel kemudian pengujian sifat fisik (Organoleptis, Daya sebar, Homogenitas, Viskositas), kimia (pH) dan aktivitas antiinflamasi *in vivo* sediaan emulgel dari 3 jenis *gelling agent* yaitu Carbomer, Xanthan gum dan *Hydroxy Propyl Methyl Celulose* (HPMC). Aktivitas antiinflamasi diuji secara *in vivo*. Terdapat 4 kelompok (kelompok negatif serta 3 kelompok perlakuan) setiap kelompok ada 6 ekor. Setiap perlakuan tikus diinduksi karagenan 1% pada telapak kaki kiri belakang dan diukur tebal edema dengan jangka sorong.

Hasil dan pembahasan : uji organoleptis semua formula konsistensinya kental, warna putih sampai putih kekuningan dan bau lemah *gelling agent*. uji homogenitas semua formula adalah sediaan homogen. Uji viskositas formula 1 memiliki viskositas tertinggi dengan rata-rata 18590 mPas. uji daya sebar formula 2 mempunyai daya sebar tertinggi. Uji derajat keasaman formula 1 mempunyai derajat keasaman tertinggi (pH = 7,52). Uji antiinflamasi formula 1 pada jam ke enam mengalami penurunan yang paling kecil, Uji statistik hasilnya ada perbedaan bermakna antara kelompok negatif dan kelompok perlakuan ($p < 0,05$).

Kesimpulan : ketiga jenis *gelling agent* terdapat perbedaan yang bermakna dengan kontrol negatif dan formula yang paling bagus yaitu pada formula 1 *gelling agent* carbomer.

Kata kunci : Gelling agent, Emulgel, Asam Mefenamat, Sifat fisik, Sifat kimia, Antiinflamasi

SUMMARY

Indah Sintia Ningrum, Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, August 2023, the effect of gelling agent type of mefenamic acid emulgel preparation on physical and chemical properties and anti-inflammatory activity in vivo Supervisor 1: Ike Widyaningrum, S.Farm., M.Farm. Supervisor 2: Andri Tilaqza, S.Farm., M.Farm., Apt.

Introduction: Inflammation is a degenerative disease that affects the immune response, for example osteoarthritis, the most widely used therapy is NSAID type drugs such as oral mefenamic acid. If used long term it can irritate the stomach. So it is necessary to make topical mefenamic acid emulgel preparations with various types of gelling agents.

Research method: Emulgel was made and then tested for physical properties (Organoleptic, Spreadability, Homogeneity, Viscosity), chemical (pH) and in vivo anti-inflammatory activity of emulgel preparations from 3 types of gelling agents, namely Carbomer, Xanthan gum and Hydroxy Propyl Methyl Celulose (HPMC). Anti-inflammatory activity was tested in vivo. There were 4 groups (negative group and 3 treatment groups) with 6 animals in each group. For each treatment, mice were induced with 1% carrageenan on the soles of their left hind feet and the thickness of the edema was measured with a caliper.

Results and discussion: organoleptic tests of all formulas had a thick consistency, white to yellowish white color and a weak odor of gelling agent. homogeneity test all formulas are homogeneous preparations. The formula 1 viscosity test has the highest viscosity with an average of 18590 mPas. The formula 2 spreadability test has the highest spreadability. The formula 1 acidity test has the highest degree of acidity (pH = 7.52). The anti-inflammatory formula 1 test at the sixth hour experienced the smallest decrease. The statistical test results showed a significant difference between the negative group and the treatment group ($p < 0.05$).

Conclusion: There are significant differences between the three types of gelling agents compared to the negative control and the best formula, namely formula 1 gelling agent carbomer.

Keywords: Gelling agent, Emulgel, Mefenamic acid, physical properties, chemical properties, anti-inflammatory

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Peradangan yaitu termasuk respon protektif normal pada luka jaringan yang dapat diakibatkan dari trauma fisik, kandungan kimia yang dapat menghancurkan atau zat mikrogenik. Peradangan bisa mengikuti banyak penyakit dari ringan hingga berat, kebanyakan peradangan masih dinyatakan menjadi penyakit, akan tetapi peradangan yaitu suatu bentuk dari kerja reaksi imun. Respon tersebut dapat menimbulkan terjadinya tanda radang meliputi pembengkakan, nyeri, warna merah, dan gangguan fungsi jaringan, dan peradangan tersebut dapat mengganggu kegiatan manusia (Harvey *et al.*, 2013). Contoh penyakit yang berhubungan dengan inflamasi seperti nyeri sendi yaitu salah satunya seperti Osteoarthritis. Menurut WHO (*World Health Organization*), sekitar 59,17% yang banyak mengalami Osteoarthritis simptomatik sekitar usia 60 tahun keatas dengan berbagai macam derajat keparahan, kebanyakan dari kaum perempuan dibandingkan laki-laki (WHO, 2016).

Jenis penyakit tersebut dapat diterapi menggunakan obat-obatan anti-inflamasi seperti obat golongan steroid dan golongan non steroid. Contoh terapi untuk osteoarthritis golongan non steroid seperti asam mefenamat, ibuprofen, natrium diklofenak, dan untuk obat golongan steroid yaitu dexametason, metilprednisolon, hidrokortison dengan rute yang banyak digunakan pada masyarakat yaitu oral. Obat golongan steroid mampu menimbulkan efek samping yang berbahaya seperti iritasi lambung, menurunnya kekebalan pada infeksi, osteoporosis dan atropi otot.

Sedangkan jika obat golongan non steroid dapat memicu terjadinya tukak lambung sampai perdarahan, gangguan ginjal, dan anemia (El-Shitany *et al.*, 2015). Kekurangan rute oral yaitu bioavailibitasnya banyak dipengaruhi oleh beberapa faktor, iritasi saluran cerna, efeknya lambat, bahan aktif obat terjadinya *first pass effect*, tidak bisa digunakan untuk pasien yang tidak sadar, bahan aktif obat bisa didegradasi dengan asam lambung dan membutuhkan jangka lama untuk memberikan efek khasiatnya, maka hal tersebut diperlukan adanya pembuatan sediaan rute topikal seperti emulgel (Guanabara *et al.*, 2017).

Emulgel yaitu sediaan yang terbentuk dari emulsi yaitu minyak dalam air atau air dalam minyak yang dijadikan gel serta menambahkan *gelling agent*. untuk *gelling agent* tersebut yaitu bahan campuran yang berfungsi sebagai mengentalkan dan menstabilkan sediaan. Keutamaan emulgel mempunyai daya sebar obat yang bagus semacam formula gel kebanyakan dapat melepaskan obat yang lebih cepat dibanding sediaan salep dan krim (Nurdianti *et al.*, 2018). Emulgel diketahui memiliki penyerapan yang baik, teksturnya tidak berminyak, dan mudah diaplikasikan ke kulit dibanding menggunakan sediaan topikal seperti krim, salep yang jika meratakan ke kulit membutuhkan gosokan yang berlebih (Ibrahim dan Shehata, 2012). Penggunaan sediaan topikal yang banyak digunakan adalah diklofenak topikal yang efektif untuk mengatasi nyeri dan bisa mengurangi paparan sistemik serta juga bisa menurunkan akibat efek samping toksisitas saluran cerna (Herawati, 2014). Untuk rute topikal membutuhkan zat aktif dan zat tambahan, kelebihan digunakan rute topikal yaitu mudah diaplikasikan pada kulit dan mudah terabsorpsi, penggunaannya juga digunakan pada kondisi ringan yang dapat memberikan efek lokal (Maya *et al.*, 2016).

Adapun jenis gelling agent ada tiga polimer, ada jenis sintetik yaitu jenis polimer yang dari buatan manusia contohnya seperti carbomer dan polivinil alkohol, jenis polimer semi sintetik yaitu seperti *Hydroxyethyl cellulose* (HEC), *Hydroxypropyl cellulose* (HPC), *Sodium carboxymethyl cellulose* (CMC Na), dan *Hydroxypropyl methyl cellulose* (HPMC), jenis polimer alami seperti *natrium alginate*, xanthan gum, karagenan dan pectin (Agustiani *et al.*, 2022). Kelebihan dari carbomer yaitu banyak digunakan karena mempunyai beberapa kelebihan seperti bersifat hidrofil atau lebih mudah larut dalam air menggunakan prosentase rendah demikian carbomer dapat menghasilkan kekentalan yang bagus untuk basis gel (Rowe, 2009). HPMC mempunyai kelebihan yaitu dapat menghasilkan sediaan yang netral, jernih, dan tidak bewarna, dan kisaran pHnya luas (Rashati dan Eryani, 2019). Kelebihan xanthan gum mempunyai kekentalan yang tinggi dengan menggunakan prosentase yang kecil, bersifat pseudoplastik dan tidak berpengaruh pada suhu, pH dengan konsentrasi elektrolit (Gustiani *et al.*, 2018).

Berdasarkan hal tersebut diperlukan adanya suatu upaya untuk menghasilkan suatu produk yang bisa mengurangi efek samping dari penggunaan obat maka pada penelitian ini bertujuan membuat sediaan semisolid dalam bentuk emulgel dan dilakukan evaluasi penelitian untuk memformulasikan sediaan asam mefenamat dalam bentuk sediaan semisolid dan juga perlu dilakukan evaluasi mutu sediaan yaitu meliputi sifat fisika (organoleptis, daya sebar, viskositas, homogenitas) dan sifat kimia (pH) sediaan emulgel dengan berbagai perbedaan *gelling agent*. Penelitian tersebut bertujuan untuk memastikan kestabilan dari sediaan emulgel serta selain itu akan dilakukan pengujian aktivitas antiinflamasi secara *in vivo*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah perbandingan *gelling agent* berpengaruh terhadap mutu fisik (daya sebar, viskositas, daya lekat, homogenitas, organoleptis) dan kimia (pH) terhadap sediaan emulgel asam mefenamat ?
2. Apakah perbandingan *gelling agent* berpengaruh terhadap aktivitas antiinflamasi metode *in vivo* terhadap sediaan emulgel asam mefenamat?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengevaluasi pengaruh sifat fisik (organoleptis, homogenitas, daya sebar, dan viskositas) dan kimia (pH) dengan perbandingan jenis *gelling agent* emulgel asam mefenamat.
2. Mengetahui perbedaan antiinflamasi terhadap sediaan emulgel dengan perbedaan *gelling agent* asam mefenamat metode *in vivo*.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Dengan adanya penelitian ini diharapkan bisa memperbanyak manfaat untuk kemajuan dunia farmasi tentang sediaan topikal antiinflamasi.
2. Dengan adanya penelitian ini diharapkan bisa mempermudah penggunaan dari asam mefenamat bentuk sediaan topikal sehingga semakin banyak digunakan oleh masyarakat terutama sebagai antinflamasi.
3. Dengan adanya penelitian ini diharapkan bisa memberikan pengetahuan tentang sediaan topikal antinflamasi.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

1. Perbedaan jenis *gelling agent* mempengaruhi perubahan sifat fisika organoleptis, homogenitas, viskositas dan daya sebar.
2. Perbedaan jenis *gelling agent* mempengaruhi pada perubahan sifat kimia pH.
3. Perbedaan jenis *gelling agent* tidak berpengaruh pada aktivitas antiinflamasi.

7.2 Saran

1. Dilakukan pengujian stabilitas fisik terhadap emulgel asam mefenamat 3 jenis *gelling agent* untuk mengetahui ketahanan sediaan terhadap suhu dan pH.
2. Perlu dilakukan pengujian penetapan kadar untuk mengetahui stabilitas asam mefenamat pada sediaan emulgel.
3. Perlu dilakukan pengujian keamanan produk dan efikasi untuk menentukan khasiat dan keamanan produk yang dibuat.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK, Kumar V, Aster JC., (2015). *Robbins Basic Pathology. 9th Ed.* Philadelphia : Elsevier;, 95-96.
- Agustiani, F. R. T., Sjahid, L. R., & Nursal, F. K. (2022). Kajian Literatur : Peranan Berbagai Jenis Polimer Sebagai Gelling Agent Terhadap Sifat Fisik Sediaan Gel. *Majalah Farmasetika*, 7(4), 270. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v7i4.39016>
- Agoes, Goeswin. (2013). *Sediaan Farmasi Steril (SFI-4)*. Bandung : Penerbit ITB.
- Aisyah, A. N., Zulham, Z., & Yusuf, N. A. (2018). Formulasi Emulgel Ekstrak Etanol Daun Murbei (*Morus alba L.*) Dengan Variasi Konsentrasi Emulgator Span 80® dan Tween 80®. *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, 2(2).
- Ajazuddin, Alexander, A., Khichariya, A., Gupta, S., Patel, R. J., Giri, T. K., & Tripathi, D. K. (2013). Recent expansions in an emergent novel drug delivery technology: Emulgel. *Journal of Controlled Release*, 171(2), 122–132. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2013.06.030>
- Amin, W., Bin, H., & Ali, W. (2015). Prevalensi Dan Distribusi Osteoarthritis Lutut Berdasarkan Karakteristik Sosio-Demografi Dan Faktor Risiko Di Wilayah Kerja Puskesmas Susut, Kecamatan Susut, Kabupaten Bangli Pada Tahun 2014. *Intisari Sains Medis*, 4(1), 32–41. <https://doi.org/10.15562/ISM.V4I1.47>
- Andreaz., (2017). *Masker Peel-Off*. Available From : <http://www.scribd.com> (Accessed 06 Desember 2020).
- Andriyono, R. I. (2019). *Kaempferia galanga L.* sebagai Anti-Inflamasi dan Analgetik. *Jurnal Kesehatan*, 10(3), 495. <https://doi.org/10.26630/jk.v10i3.1458>
- Ardana, M., Aeyni, V. dan Ibrahim, A. Formulasi Dan Optimasi Basis Gel HPMC (Hidroxy Propyl Methyl Cellulose) Dengan Berbagai Variasi Konsentrasi, *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*. 2015;3(2): 101–108.
- As'ada, H., Saibi, Y., & Aldrat, H. (2019). Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol 70% Daun Ashitaba (*Angelica keiskei*) Secara In Vivo Dengan Penginduksi Karagenan. *JFL: Jurnal Farmasi Lampung*, 07(2), 75–80. <https://doi.org/10.37090/jfl.v7i2.56>
- Aulya, R. D., & Ermawati, N. (2023). Formulasi Dan Uji Fisikokimia Gel Sleeping Mask Ekstrak Kulit Buah Naga Merah Dengan Variasi Gelling Agent Hydroxypropyl Methyl Cellulose (HPMC). *Jurnal Medika Nusantara*, 1(2),

- 40–53.
- Barus, J. (2015). Penatalaksanaan Farmakologis Nyeri pada Lanjut Usia. *Continuing Medical Education*, 42(3), 167–171.
- BNF. (2018). British National Formulary. In *British National Formulary* (74th ed., Vol. 74). BMJ Group and The Royal Pharmaceutical Society.
- Brune, K., & Patrignani, P. (2015). New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Pain Research*, 8, 105–118. <https://doi.org/10.2147/JPR.S75160>
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.23208>
- Chodijah, S., Dewi, E., Jauhari, T., & Kurniawan, R. A. (2022). Pembuatan Gel Pengharum Aroma Kopi Berbasis Kappa Coffee Air Freshener Gel Production Based on Kappa Carrageenan , Xanthan Gum , Agar-Agar. *Kinetika*, 13(2), 29–35.
- Dedhi, S. (2018). *Formulasi Serum Gel Anti Jerawat Ekstrak Etanol Kulit Buah Nanas (Ananas comosus L. Merr) Serta Uji Aktivitas Terhadap Bakteri Staphylococcus aureus ATCC 25923*.
- Deviarny, Chris Henny Lucida, Safni.,2012, Uji Stabilitas Kimia Natrium Askorbil Fosfat Dalam Mikroemulsi dan Analisisnya Dengan HPLC, Jurnal Farmasi Andalas Vol 1 (1) April 2012ISSN: 2302- 8254, Universitas Andalas:Padang
- Dhawas V, D. D. and S. P. (2020). (PDF) *Emulgel : A Comprehensive Review For Novel Topical Drug Delivery System*. International Journal of Recent Scientific Research. <https://doi.org/10.24327/IJRSR>
- El-Shitany, N. A., Shaala, L. A., Abbas, A. T., Abdel-dayem, U. A., Azhar, E. I., Ali, S. S., Van Soest, R. W. M., Youssef, D. T. A., & Huang, C. (2015). Evaluation of the anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulatory effects of the organic extract of the red sea marine sponge xestospongia testudinaria against carrageenan induced rat paw inflammation. *PLoS ONE*, 10(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138917>
- Elmitra., 2017, Buku Dasar-Dasar Farmasetika dan Sediaan Semi Solid, Cetakan Pertama, ISBN: 978-602-453-333-5, Depublish : Yogyakarta.
- Endro, A Nugroho. (2013). Farmakologi obat-obat penting dalam pembelajaran ilmu farmasi dan dunia kesehatan:cetakan ketiga. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Febriansa, A. F., Asfar, A., & Ramli, R. (2021). Pengaruh Refleksi Massage Therapy terhadap Penurunan Kualitas Nyeri pada Lansia Penderita Rheumatoid Arthritis. *Window of Nursing Journal*, 2(1), 220–227.

<https://doi.org/10.33096/won.v2i1.384>

- Forestryana, D., Fahmi, M.S., dan Putri, A.N. 2020. Pengaruh Jenis dan Konsentrasi Gelling Agent pada Karakteristik Formula Gel Antiseptik Ekstrak Etanol 70% Kulit Buah Pisang Ambon. *Lumbung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*. 1. (2): 45 - 51.
- Ganapathy, S. (2018). *Phytochemical analysis , Anti-inflammatory and Analgesic activity of Vitex altissima L . f. stem bark*. 4(4), 949–955.
- Guanabara, E., Ltda, K., Guanabara, E., & Ltda, K. (2017). *Bahan Ajar rekam medis dan informasi kesehatan (RMIK) farmakologi*.
- Gustiani, S., Helmy, Q., Kasipah, C., & Novarini, E. (2018). Produksi Dan Karakterisasi Gum Xanthan Dari Ampas Tahu Sebagai Pengental Pada Proses Tekstil. *Arena Tekstil*, 32(2), 1–8. <https://doi.org/10.31266/at.v32i2.3528>
- Hadi, F. S., Pribadi, F., Pratiwi, N. L. S. E., Zania, N., Saputri, A. D., Fadika, U., & Kupula, T. T. (2022). *Menggagas Pengaruh NSAID Terhadap Keberhasilan Penyembuhan Dari Asam Urat (GOUT) Dan COVID-19*.
- Handayani, F., Sentat, T., & Samarinda, A. F. (2016). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Kulit Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 1(2), 131–142. <https://doi.org/10.36387/JIIS.V1I2.43>
- Handoko, A. (Aris), Sangkai, T. A. (Tandjung), Rasyid, H. N. (Hermawan), Tiksnadi, B. (Bambang), & Dirgantara, T. (T). (2011). The Comparison of Ibuprofen and Celecoxib Effect on Tibial Fracture Healing in Wistar Mice: a Biomechanical Analysis. *Indonesian Journal of Orthopaedics*, 39(2), 90262.
- Hariningsih, Y., 2019. Pengaruh Variasi Konsentrasi Na-CMC Terhadap Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Pelepah Pisang Ambon (*Musa paradisiaca L.*). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 8 (2), 46-51.
- Harvey, Richard A. & Pamela C. Champe. (2013). *Farmakologi ulasan bergambar*. Jakarta : EGC.
- Herawati, Y., (2014). Pemberian Oral Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*) Lebih Banyak Meningkatkan Jumlah Kolagen dan Menurunkan Ekspresi MMP-1 daripada Vitamin C Pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang dipapar sinar UVB. Tesis. Denpasar. Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik Universitas Udayana Denpasar.
- Hidayat, R. N., Sabri, L. M., & Awaluddin, M. (2019). Analisis Desain Jaring Gns Berdasarkan Fungsi Presisi (Studi Kasus : Titik Geoid Geometri Kota Semarang). *Jurnal Geodesi Undip*, 8(1), 48–55.
- Ibrahim, M. M., & Shehata, T. M. (2012). The enhancement of transdermal permeability of water soluble drug by niosome-emulgel combination. *Journal*

of *Drug Delivery Science and Technology*, 22(4), 353–359.
[https://doi.org/10.1016/S1773-2247\(12\)50059-6](https://doi.org/10.1016/S1773-2247(12)50059-6)

- Ikhtiyarini, T. A., & Sari, A. K. (2022). Efektivitas Penggunaan Basis Gel pada Sediaan Emulgel Effectiveness of Basic Use for Emulgel Preparations. *Camellia*, 1(1), 19–25.
- IRA Perhimpunan Reumatologi Indonesia. (2014). Rekomendasi IRA untuk Diagnosis dan Penatalaksanaan Osteoarthritis. In *Divisi Reumatologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM*.
- Islam, M. T., Rodríguez-Hornedo, N., Ciotti, S., & Ackermann, C. (2004). Rheological characterization of topical carbomer gels neutralized to different pH. *Pharmaceutical Research*, 21(7), 1192–1199.
<https://doi.org/10.1023/B:PHAM.0000033006.11619.07>
- Katzung, B.G., and Trevor, A.J. (2002). *Drug Interactions in Master, S., B., Pharmacology, Sixth Edition, 531, Lange Medical Book/McGraw-Hill, New York*.
- Kementrian kesehatan. (2020). *Farmakope Indonesia Edisi VI 2020 Kementrian Kesehatan Republik Indonesia (VI)*. Jakarta : Kementrian Kesehatan RI.
- Lukman Zulkifli, Amin . *Pemilihan Antibiotik yang Rasional. Medicinus :*, (2014). 40-45, Vol.27. No.3.
- Maya, P., Ayuningtyas, F., Farmasi, A., Semarang, T., & Kesehatan, A. A. (2016). Anti-inflammatory Effect of cream and ointment from 2,5- bis- (4-Nitrobenzilidine) cyclopentanone against Edema in Mice Induced by Formalin. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 1(2), 102–111. <https://doi.org/10.20961/JPSCR.V1I2.1942>
- Martin, A.. (2008). *Farmasi Fisik*. Jakarta : Penerbit Universitas Indonesia.
- Mitchell R., Kumar V., Abbas A. K. et al., *Inflammation and Repair, In : Robbins and Cotran Pathologic Basis Of Disease, Philadelphia: Elsevier Saunders,(2015). pp., 31-40*.
- Modi SV, P. N. (2015). *Development and evaluation of self emulsifying drug delivery of a poorly water soluble NSAID.*, 462–479.
- Nurdianti, L., Rosiana, D., Aji, N., STIKes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya, F., & Poltekkes Kemenkes Tasikmalaya, F. (2018). Evaluasi Sediaan Emulgel Anti Jerawat Tea Tree (*Melaleuca alternifolia*) Oil Dengan Menggunakan HPMC Sebagai Gelling Agent. *Journal of Pharmacopolium*, 1(1), 23–31.
- Nuri, A. (2022). Pengaruh Konsentrasi Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) Sebagai Gelling Agent Terhadap Sifat Fisika Dan Kimia Sediaan Gel Oleanolic Acid. Universitas Islam Malang.

- Ogaji, E. I. Nep, dan J. D. Audu-Peter. "Advances in Natural Polymers as Pharmaceutical Excipients," *Pharm. Anal. Acta*, (2012), vol. 03, no. 01., hal. 1-16.
- Ojha S. Sinha S. (2019). Formulation And Evaluation Of Face Serum Containing and Aloe Vera Gel. *World Journal of Pharmaceutical Research*. *Infection*, 13(2), 15. <https://doi.org/10.20959/wjpr20192-14104>
- Oktami, E. (2021). Studi Literatur Uji Stabilitas Sediaan Farmasi Bahan Alam. *Prosiding Farmasi*.
- Panwar, A.S., Upadhyay, N., Bairagi, M., Gujar, S., Darwhekkar, G.N., & Jain, D.K. (2011). Emulgel : A Review. *AJPLS.*, 1 (3), 333-340.
- Patel, M., Muruganathan, & Gowda, S. (2012). In Vivo Animal Models in Preclinical Evaluation of Anti-Inflammatory Activity-A Review. *International Journal Of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 1, 1-05.
- Permatasari, V.S., (2014), Pengaruh Konsentrasi Carbopol 940 sebagai Gelling Agent Terhadap Sifat Fisik dan Stabilitas Gel Hand Sanitizer Minyak Daun Mint (*Oleum Mentha piperita*), Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.
- Pathan IB, Setty CM, (2009), *Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems*, *Trop. J. Pharm. Res.* 8: 173-179.
- Putri, AR. (2012). Pengaruh Kadar Air terhadap Tekstur dan Warna Keripik Pisang Kepok (*Musa Parasidiacaformatypica*). Skripsi. Program Pasca Sarjana. Universitas Hasanuddin. Makassar.
- Pober, J. S., & Sessa, W. C. (2015). Inflammation and the Blood Microvascular System. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(1), a016345. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A016345>
- Rahmadani D dan Firmansyah F. (2020). *Evaluasi Sifat Fisik Kaplet Asam Mefenamat Generik Berlogo Dan Bermerek, Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia* 9(1).
- Ramdoni, I., Sunangsih, U., & Suharyani, I. (2017). Studi Rasionalitas Penggunaan Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS) pada Pasien Penderita Osteoarthritis di Apotek X Kuningan Periode Oktober-Desember 2014. *Jurnal Farmasi Muhammadiyah Kuningan*, 2(1), 37-46.
- Rashati, D., & Eryani, M. C. (2019). Evaluasi Sifat Fisik Sediaan Shampo Ekstrak Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L) Merr) Dengan Berbagai Variasi Viscosity Agent. *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 1(1), 56-63.
- Rauf, J., Isa, I., & Thomas, N. A. (2021). Formulasi Sediaan Emulgel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam) Dan Uji Aktivitas Antioksidan Menggunakan

Metode DPPh. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 1(1), 10–19.
<https://doi.org/10.37311/ijpe.v1i1.9947>

- Raymond C Rowe, P. J. S. and M. E. Q. (2009). Pharmaceutical excipients. In P. J. S. and M. E. Q. Raymond C Rowe (Ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (sixth, Vol. 6). Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
- Rusnaeni dkk. (2016). *Identifikasi Asam Mefenamat Dalam Jamu Rematik Yang Beredar Di Distrik Heram Kota Jayapura, Papua, Pharmacy, Vol. 13 No. 01.*
- Safitri Ira & Sulistyaningsih. (2019). *Review : Susperdisintegran dalam Sediaan Oral, Majalah Farmasetika, 4(3) , 57-66.*
- Sani Ega Priani, Sasanti Tarini Darijanto, Tri Suciati, M. I. I. (2013). emulgel (2). *Formulasi Sediaan Emulgel Untuk Penghantaran Transdermal Ketoprofen, XXXVIII(Acta Pharmaceutica Indonesia), 37.*
- Sari,A & Maulidya, A. (2016.). *Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit (Curcuma longa Linn). Jurnal Ilmiah Aceh, 3 (1) : 16-23.*
- Sembiring R dkk. (2017). *Gambaran histopatologik lambung tikus Wistar (Rattus norvegicus) yang diberi sari buah nenas (Ananas comosus (L.) Merr) setelah induksi asam mefenamat, Jurnal e-Biomedik (eBm), volume 5, nomor 1.*
- Septiani, S., Wathoni, N., & Mita, S. R. (2012). *Formulasi Sediaan Masker Gel Antioksidan dari Ekstrak Etanol Biji Melinjo (Gnetum gnemon Linn.). Students e-Journal, 1(1).*
- Sinko, P.J., (2006), *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences : Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences, 5th ed, Published Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins*
- Sriamornsak, P., Limmatvapirat, S., Piriyaprasarth, S., Mansukmanee, P., & Huang, Z. (2015) . *A new self-emulsifying formulation of mefenamic acid with enhanced drug dissolution. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 10(2) , 121-127. doi:https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.10.003.*
- Subaidah, W. A., Hajrin, W., & Juliantoni, H. (2020). *Formulasi dan evaluasi sifat fisik lotion ekstrak etanol daun kemuning (Murraya paiculata (L) Jack) dan daun lidah buaya (Aloe vera Linn). Sasambo Journal of Pharmacy, 1(1), 12–24.*
- Sugihartini, N & Widyantoro. (2018). *OB. Uji Sifat Fisik dan Aktivitas Ekstrak Daun Petai Cina (Leucanea galauca) dalam berbagai Tipe Basis Salep sebagai Obat Luka Bakar. Jurnal Ilmiah. Universitas Ahmad Dahlan, (2) : 48-60.*
- Sugiyono, Zein, H. S., & Murrukmihadi, M. (2014). *Pengaruh Konsentrasi HPMC sebagai Gelling Agent terhadap Sifat Fisik dan Stabilitas Gel Ekstrak Etanol Daun Ubi Jalar (Ipomoea batatas L .). Media Farmasi Indonesia, 9(2), 792–799.*

- Sukmawati Aggun Peni, B. A. A. (2018). *Gambaran penggunaan obat golongan kortikosteroid dan nsaid sebagai antiinflamasi di apotek ahza farma brebes periode maret – mei 2018*. May, 10.
- Sukmawati, S., Yuliet, Y., & Hardani, R. (2015). Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Pisang Ambon (*Musa paradisiaca* L.) Terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Yang Diinduksi Karagenan. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 1(2), 126–132.
- Sweetman C sean, BParm, FRPharm S, (2009). *Martindale The Compelte Drug Reference, Thirty-sixth edition : RPS Publishing is the publishing organisation of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain*.
- Thakre A. D. (2017). *Formulation and Development of De Pigment Serum Incorporating Fruits Extract', International Journal of Innovative Science and Research Technology*, 2(12), pp, 330-382.
- Tranggono, Retno, I., Latifah, Fatmah. (2007). *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik. PT. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta*.
- Triana, B., & Suparman, A. (2022). Kajian Pengembangan Etosom sebagai Pembawa Agen NSAID Topikal. *Jurnal Riset Farmasi*, 105–112.
- Tsabitah, A.F., Zulkarnain, A.K., Wahyuningsih, M.S.H., Nugrahaningsih, D.A.A., (2020). Optimasi Carbomer , Propilen Glikol , dan Trietanolamin Dalam Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*). *Majalah Farmaseutik*. 16(2), 111–118.
- Ulaen, Selfie P.J., Banne, Yos Suatan & Ririn A. *Pembuatan Salep Anti Jerawat dari Ekstrak Rimpang Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb.)*, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 2012. 3(2) 45-49.
- Ulandari, A. S., & Sugihartini, N. (2020). Evaluasi Sifat Fisik Sediaan Lotion Dengan Variasi Konsentrasi Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* L). *Jurnal Penelitian dan Kajian Ilmiah Kesehatan*, 6, 85-90.
- Ulfa, M., Khairi, N., & Maryam, F. (2016). Formulasi dan evaluasi fisik krim. *Formulasi Dan Evaluasi Fisik Krim*, 4(4).
- WHO. (2021). World Health Organization.. - World Health Organization. *Who*, 2019(December),5.
- Wibowo, D. N., Rahmawati, N. L., & Murrukmihadi, M. (2021). Formulasi Dan Evaluasi Fisik Sediaan Emulgel Minyak Kayu Manis (*Cinnamomum zeylanicum*) Dan Efektivitas Sediaan Sebagai Antifungi *Candida albicans*. *Cendekia Eksakta*, 6(2), 111–117. <https://doi.org/10.31942/ce.v6i2.5529>
- Wijaya, L., Saleh, I., Theodorus, T., & Salni, S. (2015). Efek Antiinflamasi Fraksi Daun Andong (*Cordyline Fruticosa* L) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur Spraque Dawley. *Biomedical Journal of Indonesia*, 1(1),

16–24. <https://doi.org/10.32539/BJI.V1I1.4273>

- Zheng, G., Xu, X., Zheng, J., Liu, A., Ye, Y., Jia, R. R., Tang, L., Chen, F., Yan, C., Li, G., Hong, L., Gang, L., Rui, Q., Yamauchi, R., Wittenauer, J., Mackle, S., Submann, D., Schweiggert-Weisz, U., Carle, R., ... Lucida, H. (2014). Konsentrasi Lipid Peroksida Hati Kelinci. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 9(1), 27.
- Yani Novi, *et al.* (2016). Formulasi Emulgel Yang Mengandung Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera Cordifolia* (Ten.) Steenis) Dan Uji Aktivitasnya Terhadap *Propionibacterium Acnes* Secara *In Vitro*. Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia.
- Zarghi A And Arfaei S. (2011). *Selective COX-2 Inhibitors: A Review Of Their Structure –Activity Relationships*, 655-683.
- Zhang W, Moskowitz R, Nuki M, *et al.* (2008). *OARSI Recommendations For Management Of Hip And Knee Osteoarthritis, Part II : OARSI Evidence-Based, Expert Consensus Guidelines. Osteoarthritis Cartilage*, ;16(2):137-62.
- Zheng, G., Xu, X., Zheng, J., Liu, A., Ye, Y., Jia, R. R., Tang, L., Chen, F., Yan, C., Li, G., Hong, L., Gang, L., Rui, Q., Yamauchi, R., Wittenauer, J., Mackle, S., Submann, D., Schweiggert-Weisz, U., Carle, R., ... Lucida, H. (2014). Konsentrasi Lipid Peroksida Hati Kelinci. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 9(1), 27.
- Zhelsiana, D. A., Pangestuti, Y. S., Nabilla, F., Lestari, N. P., & Wikantyasning, E. R. (2016). Formulasi Dan Evaluasi Sifat Fisik Masker Gel *Peel-Off* Lempung Bentonite. *The 4 Th Univesity Research Coloquium*,, 42–45.
- Zulkifli, Elsha Eka Octaviany. (2019). Uji Efek Analgetik Ekstrak Akar Binasa (*Plumbago Indica L*) Asal Kabupaten Sindenreng Rappang Terhadap Mencit Dengan Metode *Writhing Reflex Test*, Departemen Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia Timur Makassar.