

## THE EFFECT OF STORAGE TEMPERATURE ON PHOSPATE CLINDAMYCIN STABILITY IN EMULGEL DOSAGE FORM WITH HYDROXYPROPYL METHYL CELLULOSE (HPMC) AS A GELLING AGENT

## PENGARUH SUHU PENYIMPANAN TERHADAP STABILITAS KLINDAMISIN FOSFAT DALAM SEDIAAN EMULGEL DENGAN HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE (HPMC) SEBAGAI GELLING AGENT

*Yenni Sri Wahyuni<sup>1)</sup>, Erjon<sup>1)</sup> Reza Aftarida<sup>1)</sup>*

<sup>1)</sup>Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Bhakti Pertiwi Palembang

Jl. Ariodillah III No. 22A Ilir Timur I Palembang, Sumatera Selatan

*e-mail author: yenisukri.y@gmail.com*

### ABSTRACT

The present study was undertaken to investigate the effect of temperature on the degradation of clindamycin phosphate emulgel. This study aims to determine the rate of decomposition of clindamycin phosphate emulgel was storage at three different temperature of 30°C, 50°C, and 70°C. Determination of percentage clindamycin phosphate was carried out every hour for 5 hours using Spectrophotometry UV-VIS. The results were statistically analyzed using the paired t-test. It was found a decrease in the levels of clindamycin phosphate emulgel at the storage temperature of 30°C by 99.0874; 50°C by 96.9314%, and a storage temperature of 70°C by 96.0114%. Therefore, it can be said that clindamycin phosphate in emulgel preparations is chemically stable for 5 hours at a storage temperature of 30°C, 50°C, and 70°C and the kinetics of the degradation rate of clindamycin phosphate in the emulgel preparation is in accordance with the second-order. Based on the statistically processed data result, it can be concluded that the storage temperature of 30°C, 50°C, and 70°C shows that there is a significant difference (<0.005) in the data.

**Keywords:** *Emulgel, clindamycin phosphate, stability, HPMC*

### ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh suhu penyimpanan terhadap stabilitas klindamisin fosfat dalam sediaan emulgel. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui laju penguraian klindamisin fosfat dikarenakan variasi suhu penyimpanan dalam sediaan emulgel. Emulgel klindamisin fosfat dilakukan penyimpanan pada suhu 30°C, 50°C, dan 70°C. Pengukuran kadar dilakukan pada tiap interval waktu pada jam ke-0; 1; 2; 3; 4, dan jam ke-5. Penetapan kadar emulgel klindamisin fosfat menggunakan spektrofotometri UV-Vis kemudian hasil perolehan data dianalisa secara statistik menggunakan uji t berpasangan.

Dari hasil penelitian didapatkan adanya penurunan kadar emulgel klindamisin fosfat pada sediaan dengan suhu penyimpanan 30°C sebesar 99,0874%, suhu penyimpanan 50°C sebesar 96,9314%, dan suhu penyimpanan 70°C sebesar 96,0114% sehingga dapat dikatakan bahwa klindamisin fosfat dalam sediaan emulgel stabil secara kimia selama 5 jam pada suhu penyimpanan 30°C, 50°C, dan 70°C dan kinetika laju penguraian klindamisin fosfat dalam sediaan emulgel mengikuti orde-2. Berdasarkan hasil pengolahan data secara statistik dapat dinyatakan bahwa suhu penyimpanan 30°C, 50°C, dan 70°C menunjukkan data ada perbedaan signifikan ( $< 0.005$ ).

**Kata kunci:** Emulgel, klindamisin fosfat, stabilitas, HPMC

## PENDAHULUAN

Permasalahan tentang stabilitas dan stabilisasi bahan obat dan sediaan obat semakin berkembang dalam dua dasawarsa terakhir ini. Hal itu lebih banyak disebabkan dengan semakin berkembangnya produksi obat modern, sangat aktif meskipun seringkali tidak stabil seperti antibiotika dan hormon, serta permasalahan dalam penyimpanan produk. Stabilitas diartikan bahwa obat (bahan obat, sediaan obat) disimpan dalam kondisi penyimpanan tertentu di dalam kemasan penyimpan dan pengangkutannya tidak menunjukkan perubahan sama sekali atau berubah dalam batas-batas yang diperbolehkan (Ansel, 1989).

Beberapa zat obat rentan terhadap penguraian kimia dalam berbagai kondisi karena rapuhnya struktur molekul. Penguraian kimia dan fisik dari zat-zat obat dapat mengubah efek farmakologisnya yang berakibat pada perubahan efikasi terapeutik serta konsekuensi toksikologis. Karena obat-obatan digunakan secara terapeutik berdasarkan kemanjuran dan keamanannya, obat-obatan tersebut harus stabil dan mempertahankan kualitasnya sampai saat penggunaan atau sampai tanggal kadaluwarsanya (Yoshioka dkk, 2002).

Banyak faktor yang mempengaruhi stabilitas produk farmasi seperti, bahan aktif, interaksi bahan aktif dengan bahan tambahan, proses pembuatan, proses pengemasan, dan kondisi lingkungan selama pengangkutan, penyimpanan, penanganan, dan jangka waktu produk antara pembuatan hingga pemakaian (Vadas, 2000). Stabilitas kimia merupakan hal yang penting karena mempengaruhi keamanan dan efikasi dari suatu produk obat (Blessy dkk, 2014). Untuk mengetahui stabilitas yang menandakan kualitas obat pada waktu dan kondisi penyimpanan tertentu dilakukanlah uji stabilitas (Sinko, 2008).

Pengujian stabilitas kimia dapat dilakukan dengan dua uji stabilitas yaitu uji stabilitas jangka panjang dan uji stabilitas dipercepat. Pada uji stabilitas jangka panjang, produk disimpan pada kondisi penyimpanan yang direkomendasikan (misalnya pada suhu kamar) dan dievaluasi hingga karakteristik produk tersebut tidak memenuhi spesifikasi. Sementara pada uji stabilitas dipercepat, produk disimpan pada kondisi yang lebih-lebihkan .

## METODE PENELITIAN

### Alat

Timbangan gram digital (HWH®), kaca arloji (Normax®), hot plate (Cimarec), tabung sentrifugasi, homogenizer, shaker (Scilogex), sonikator (Delta D68H), sentrifugasi (Frontier™5306) dan spektrofotometri UV-Vis (Bel Photonic).

### Bahan

Klindamisin fosfat (PT.Indofarma), HPMC (PT.Indofarma), parafin cair (PT. Brataco), tween 80 (PT. Dexa Medica), span 80 (PT. Brataco), propilen glikol (PT. Brataco), NaOH (PT. Brataco),  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (PT. Brataco) aquadest dan metanol (PT. Brataco).

## PROSEDUR

### Formulasi Emulgel

Menurut Sweetman (2009) kadar klindamisin fosfat yang digunakan yaitu 1% untuk sediaan topikal. Formulasi yang digunakan pada penelitian ini, diambil dari Victory (2019) dan sesuai dengan *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*. Formula yang dilakukan pembuatan emulgel seperti tertera pada tabel 1.

**Tabel 1.** Komponen penyusun formula emulgel klindamisin fosfat 1%

Bahan	Jumlah Bahan yang Digunakan
<u>Basis Gel</u> - HPMC + Aquadest	4% + ad 25 mL
<u>Basis Emulsi</u>	10%
1. Parafin cair	1,4%
2. Span 80	3,6%
3. Tween 80	10%
4. Propilenglikol	25 mL
5. Aquadest ad	50gr
<u>Formula emulgel</u>	1%
1. Klindamisin fosfat	50gr
2. Basis Emulgel ad	

**Cara Pembuatan Formula Emulgel :****a. Pembuatan Basis Emulsi**

Pada fase minyak span 80 dan paraffin cair didispersikan dalam gelas piala pada suhu 60°C, fase air tween 80, propilenglikol dan air dicampurkan dalam fase minyak pada suhu yang sama diatas *waterbath* lalu di *homogenizer* dengan kecepatan 2500 rpm hingga mengental terbentuk emulsi (Gupta dkk, 2017)

**b. Pembuatan Basis gel**

HPMC didispersikan dengan air panas kemudian dihomogenkan menggunakan homogenizer dengan kecepatan 500 rpm

Pembuatan basis gel dengan mendispersikan HPMC lalu dikembangkan diatas air panas yang telah dipanaskan diatas *waterbath* pada suhu 60°C sebanyak 15 mL air dan dihomogenizer dengan kecepatan 500 rpm hingga terbentuk basis gel yang kental (Gupta dkk, 2017).

**c. Pembuatan Emulgel**

Setelah basis gel dan emulsi dibuat, pembuatan emulgel dilakukan dengan mencampurkan kedua fase tersebut 1:1 bagian yang terdiri dari 25 gram basis emulsi dan 25 gram basis gel menggunakan homogenizer kecepatan 2000 rpm hingga terbentuk massa emulgel yang homogen, setelah itu masukkan klindamisin fosfat 1% kedalam wadah terpisah, larutkan dengan sedikit air dan ditambahkan dengan basis emulgel yang sudah terbentuk sampai 50 gram, lalu diaduk homogen sampai terbentuk basis emulgel klindamisin fosfat (Gupta dkk, 2017).

**Metode Analisis Klindamisin Fosfat dalam Emulgel****Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Klindamisin Fosfat**

Penentuan panjang gelombang maksimum klindamisin fosfat dalam larutan dapar fosfat pH 7,4. Timbang klindamisin fosfat 100 mg dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,4 hingga 100 ml sehingga diperoleh kadar 1000 ppm lalu dibuat pengenceran konsentrasi 100 ppm. Serapan diukur pada panjang gelombang 200-400 nm dengan spektrofotometri UV sehingga didapatkan panjang gelombang maksimum untuk klindamisin fosfat yaitu 200-400 nm (Fadli dkk, 2015;Kemenkes, 2014).

**Pembuatan Kurva Baku**

Kurva baku dibuat dengan melakukan pengukuran serapan larutan induk yaitu diambil larutan induk 1000 ppm lalu dibuat konsentrsi 50, 100, 150, 200, dan 250 ppm, serapan diukur dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang maksimum klindamisin fosfat 210 nm. Sebagai blanko digunakan dapar fosfat pH 7,4. Kemudian dibuat persamaan regresi linier  $Y = bx + a$  (kadar sebagai absis dan serapan sebagai ordinat) (Fadli dkk, 2015).

**Penentuan Kadar Obat Dalam Sediaan Emulgel Klindamisin Fosfat**

Timbang 1 gram sediaan emulgel setara dengan 10 mg klindamisin fosfat dimasukkan ke dalam tabung sentrifugasi dan diencerkan dengan metanol hingga 10 ml hasil konsentrasi 1000 ppm lalu dishaker selama 5 menit. Kemudian disonifikasi pada suhu 40° C selama 30 menit dan disentrifugasi dengan kecepatan 3500 rpm selama 15 menit. Setelah didapat hasil ekstraksi, diambil sebanyak 1,5 ml cairan dari hasil sentrifugasi dan diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,4 hingga 10 ml hasil konsentrasi 150 ppm. Setelah itu dilakukan pengukuran kadar dari sampel uji dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum klindamisin fosfat 200-400 nm (Gupta dkk, 2017).

**Uji Stabilitas Dipercepat**

Sediaan emulgel klindamisin fosfat disimpan di oven pada suhu 30°C, 50°C dan 70°C selama lima jam. Pengukuran kadar klindamisin fosfat diukur pada tiap jam ke-0, 1, 2, 3, 4 dan 5 pada pamenggunakan panjang gelombang 200 - 400

nm, serapan yang diperoleh dihitung dengan menggunakan persamaan regresi yang didapat.

### Analisis Data

Data yang diperoleh ditampilkan dalam bentuk tabel dan grafik. Data hasil uji kinetika dilakukan dengan cara penetapan model kinetika obat berdasarkan persamaan orde nol, orde satu, dan orde dua. Kemudian untuk melihat pengaruh suhu terhadap laju reaksi di plot antara log k terhadap suhu selanjutnya dilanjutkan dengan analisa statistik uji t berpasangan.

### HASIL DAN DISKUSI

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan membandingkan stabilitas emulgel klindamisin fosfat menggunakan HPMC sebagai *gelling agent* dengan memvariasikan suhu 30°C, 50° dan 70°C dalam penyimpanan. Pengujian stabilitas terhadap emulgel klindamisin fosfat dilakukan agar diketahui bagaimana pengaruh suhu terhadap stabilitas kadar klindamisin fosfat dalam sediaan emulgel.

Penetapan kadar dilakukan pada panjang gelombang maksimum karena pada panjang gelombang maksimum diperoleh serapan maksimum, dimana perubahan serapan karena konsentrasi juga maksimum sehingga menghasilkan kepekaan dan keakuratan yang lebih tinggi. Alasan lainnya yaitu pada pita panjang gelombang maksimum ini, daya serap juga relatif konstan, sehingga diperoleh kurva kalibrasi yang linier (Harmita, 2006). Berdasarkan Kemenkes (2014) panjang gelombang untuk klindamisin fosfat yaitu 210 nm. Setelah dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum klindamisin fosfat dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 dengan konsentrasi larutan 100 ppm yang diukur pada rentang 200-400 didapatkan panjang gelombang maksimum klindamisin fosfat yaitu 210,5 nm.

Pembuatan kurva kalibrasi baku klindamisin fosfat dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 210,5 nm, didapatkan persamaan regresi linier  $y = 0,0029x + 0,1353$  dengan  $r = 0,9955$ . Pembuatan kurva kalibrasi ini menunjukkan parameter linieritas dari suatu metode analisis. Kurva kalibrasi relatif dibuat dengan membaca absorbansi larutan klindamisin fosfat baku konsentrasi 50, 100, 150, 200, dan 250 ppm pada 210,5 nm. Kurva kalibrasi adalah sebuah metode utama yang digunakan untuk menentukan konsentrasi suatu zat dalam suatu

sampel yang tidak diketahui. Nilai korelasi ( $r$ ) digunakan untuk mengetahui hubungan antara konsentrasi dengan absorbansi, sementara koefisien determinasi ( $r^2$ ) menunjukkan kedekatan garis regresi linier dengan titik data yang sebenarnya. Hal ini perlu dilakukan agar mendapatkan metode validasi yang tepat dari analisis suatu analit. Nilai koefisien korelasi diharapkan mendekati 1 atau diatas 0,98 untuk mendapatkan suatu metode analisis yang baik (Harmita, 2006). Diketahui dari nilai koefisien korelasi ( $r$ ) yang didapatkan yaitu sebesar 0,9955 dapat disimpulkan bahwa metode analisis tersebut sudah dianggap baik dan memenuhi syarat.

Analisis penetapan kadar obat klindamisin fosfat dalam sediaan emulgel menggunakan metanol untuk memisahkan zat aktif dengan zat tambahan (Gupta dkk, 2017). Selanjutnya untuk mengukur kadar obat dengan metode spektrofotometri UV digunakan pelarut dapar fosfat pH 7,4 karena zat aktif dapat larut dengan sempurna (Kemenkes, 2014). Parameter kecermatan atau akurasi adalah kedekatan hasil penetapan yang diperoleh dengan hasil sebenarnya. Kecermatan dinyatakan sebagai hasil perolehan kembali dari analit yang ditambahkan. Syarat akurasi yang baik yaitu 98-110% (Harmita, 2006). Dari hasil penetapan kadar awal klindamisin fosfat dalam emulgel yang disimpan pada suhu 30°C, 50°C, dan 70°C yaitu 101,6091%, 101,3869%, dan 101,6321%. Ketiga sediaan tersebut masuk dalam rentang akurasi yang diperbolehkan untuk sediaan farmasi.

Pengujian stabilitas emulgel klindamisin fosfat pada penelitian ini dilakukan dengan metode uji stabilitas dipercepat. Uji stabilitas dipercepat dilakukan pada tahap pengembangan produk dengan tujuan untuk melihat apakah suatu formulasi dapat menjaga kestabilan zat aktif atau tidak dan juga untuk melihat kecocokan wadah yang digunakan produk tersebut (Bhuyian dkk, 2015). Emulgel klindamisin fosfat ditentukan kadar awalnya untuk mengetahui homogenitas kandungan klindamisin fosfat dalam emulgel. Emulgel yang telah diketahui homogen secara kimia, kemudian dibagi ke dalam tiga wadah untuk pengujian stabilitas kimia yang disimpan selama 5 jam pada suhu 30°C, 50°C, dan 70°C. Analisis penetapan kadar senyawa aktif klindamisin fosfat dalam emulgel dilakukan dengan metode spektrofotometri UV berdasarkan persamaan

regresi linier klindamisin fosfat  $y = 0,0029x + 0,1353$ .

Pada tabel 2 terlihat bahwa kadar emulgel klindamisin fosfat pada penyimpanan suhu 30, 50 dan 70°C cenderung menurun setiap jamnya. Kadar klindamisin fosfat pada jam ke-0 berkisar 101,3869% - 101,6321%. Kadar klindamisin fosfat yang masih tertinggal setelah 5 jam berkisar

antara 99,0874% - 96,0114%. Nilai ini sedikit di bawah batas kestabilan, menurut Agoes (2001) yang mengatakan bahwa sediaan farmasi dikatakan stabil apabila penurunan kadar zat aktifnya tidak lebih dari 10%. Namun, produk farmasi masih dapat diterima atau dikatakan stabil apabila mengandung 90% dari label yang tertera (Blessy dkk, 2014).

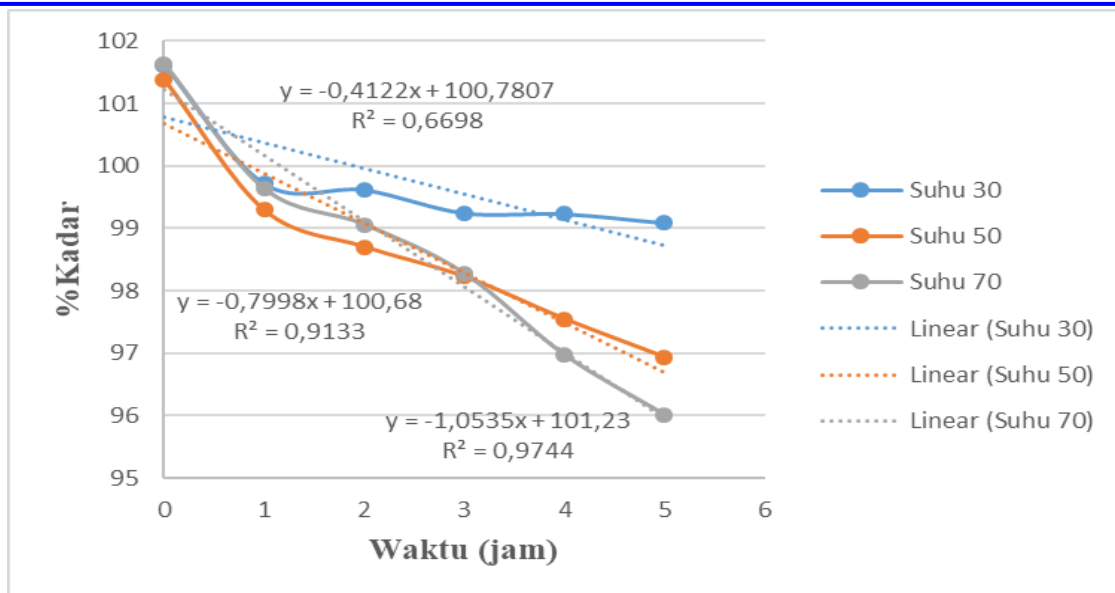
**Tabel 2.** Hasil rata-rata penetapan kadar klindamisin fosfat dalam sediaan emulgel pada berbagai suhu

Suhu	Waktu (jam)	Kadar klindamisin fosfat ( $\mu\text{g/mL}$ )	(%) kadar klindamisin fosfat $\pm$ SD
30°C	0	152,4137	101,6091 $\pm$ 0,1503
	1	151,9769	99,7134 $\pm$ 0,1210
	2	151,8274	99,6153 $\pm$ 0,1822
	3	151,2643	99,2458 $\pm$ 0,2541
	4	151,2414	99,2308 $\pm$ 0,2485
	5	151,0229	99,0874 $\pm$ 0,1627
50°C	0	152,0804	101,3869 $\pm$ 0,1552
	1	150,9999	99,2895 $\pm$ 0,5172
	2	150,1034	98,7000 $\pm$ 0,1240
	3	149,4942	98,2238 $\pm$ 0,1288
	4	148,3447	97,5435 $\pm$ 0,0685
	5	147,4137	96,9314 $\pm$ 0,0331
70°C	0	152,4482	101,6321 $\pm$ 0,1034
	1	151,8849	99,6305 $\pm$ 0,2971
	2	151,0114	99,0574 $\pm$ 0,1208
	3	149,9539	98,2733 $\pm$ 0,3686
	4	147,8275	96,9690 $\pm$ 0,2151
	5	146,3678	96,0114 $\pm$ 0,3686

Nilai rata-rata penurunan kadar klindamisin fosfat ini juga terlihat pada kurva gambar 1 penurunan kadar klindamisin di berbagai suhu penyimpanan. Kenaikan temperatur penyimpanan dapat mempercepat laju penguraian kimia zat aktif suatu sediaan (Lachman dkk, 2001). Umumnya banyak kecepatan reaksi meningkat dua sampai tiga kali lipat setiap peningkatan temperatur sebesar 10°C (Sinko, 2008). Hal tersebut terbukti pada sediaan emulgel klindamisin fosfat, dimana selama uji stabilitas sediaan mengalami percepatan penguraian dengan menunjukkan penurunan kadar yang meningkat disetiap peningkatan temperatur atau suhu penyimpanan. Teori tersebut dibuktikan oleh Osterling (1970)

yang mengatakan bahwa klindamisin menunjukkan stabilitas setelah penyimpanan selama 2 tahun pada suhu 25°C tidak akan terjadi penguraian atau penurunan kadar lebih dari 10%.

Hasil data penetapan kadar klindamisin fosfat dalam sediaan emulgel dengan *hydroxypropyl methylcellulose* HPMC sebagai *gelling agent* yang diperoleh kemudian digunakan sebagai dasar penentuan model kinetika reaksi penguraian sediaan obat ini. Kecocokan model kinetika reaksi untuk masing-masing suhu ditetapkan berdasarkan kurva regresi antara konsentrasi dan waktu dengan nilai koefisien regresi (r) tertinggi seperti pada gambar 1.



**Gambar 1.** Kurva rata-rata penetapan kadar klindamisin fosfat dalam sediaan emulgel pada berbagai suhu.

Pada penelitian ini klindamisin fosfat dalam sediaan emulgel dengan *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) sebagai *gelling agent* dilihat kinetika laju penguraian obat dengan metode grafik. Emulgel klindamisin fosfat mengikuti model kinetika orde ke-2 dengan nilai  $r = 0,9883$  paling besar pada suhu 70°C. Berdasarkan

data model kinetika orde 2 kemudian didapatkan grafik hubungan antara  $\log k$  terhadap  $1/T$  yang menunjukkan semakin tinggi suhu penyimpanan akan semakin turun kadar dari klindamisin fosfat dalam sediaan emulgel. Seperti terlihat pada tabel 3 dan 4 nilai kinetika laju penguraian pada masing-masing suhu penyimpanan.

**Tabel 3.** Model kinetika reaksi laju penguraian klindamisin fosfat dalam sediaan emulgel yang disimpan pada berbagai suhu

Suhu	Orde	Persamaan regresi	Koefisien regresi (r)
30°C	0	$Y = -0,4122x + 100,7807$	0,8184
	1	$Y = -0,0018x + 2,0033$	0,8189
	2	$Y = 0,00004x + 0,0099$	0,8358
50°C	0	$Y = -0,7998x + 100,6800$	0,9556
	1	$Y = -0,0035x + 2,0029$	0,9589
	2	$Y = 0,00008x + 0,0099$	0,9572
70°C	0	$Y = -1,0535x + 101,2300$	0,9871
	1	$Y = -0,0046x + 2,0053$	0,9874
	2	$Y = 0,00011x + 0,0098$	0,9883

**Tabel 4.** Konstanta laju reaksi terhadap suhu

Suhu	Kelvin (K)	1/T	K	Log k
30°C	303	0,00330	0,00004	-4,3979
50°C	323	0,00309	0,00008	-4,0969
70°C	343	0,00291	0,00011	-3,9586

Berdasarkan hasil pengolahan data pengaruh suhu pada sediaan emulgel klindamisin fosfat menggunakan analisa uji t berpasangan menunjukkan bahwa nilai kadar sebelum dan sesudah perlakuan suhu penyimpanan dari ketiga sediaan yang disimpan pada suhu 30°C, 50°C, dan 70°C yang diujikan memiliki perbedaan bermakna dikarenakan nilai signifikansi < 0.05.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil uji stabilitas klindamisin fosfat dalam sediaan emulgel dengan HPMC sebagai *gelling agent*, maka dapat disimpulkan bahwa suhu penyimpanan mempengaruhi stabilitas klindamisin fosfat dalam sediaan emulgel. Emulgel klindamisin fosfat yang disimpan pada suhu 30°C, 50°C, dan 70°C menunjukkan penurunan kadar klindamisin fosfat yang signifikan (> 0.05). Kinetika laju penguraian klindamisin fosfat dalam sediaan emulgel yang disimpan pada suhu 30°C, 50°C, dan 70°C mengikuti kinetika orde 2

## REFERENSI

- Agoes, G. (2001). *Studi stabilitas sediaan farmasi*. Bandung: Institut Teknologi Bandung.
- Ansel, H.C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, (Edisi IV). Penerjemah: Ibrahim dan Farida, Universitas Indonesia, Jakarta.
- Blessy M., Ruchi, D.P., Prajesh, N.P., dan Agrawal, Y.K. (2014). Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs- a review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 4(3): 159 - 165.
- Fadli A., Mohammad, Nizam A.G., Ibrahim, A., Kavitha, M., Jiyauddin, K., Samer, A.D. . . . , dan Eddy, Y. (2015). Determination of permeation pathways of clindamycin phosphate into the skin. *American Journal of Pharmtech Research*, 5(2): 258-267.
- Gupta, S., Dilip, K.C., dan Surabhi, R. (2017). Formulation and evaluation of clindamycin phosphate emulgel. *Indo American Journal of Pharmaceutical Science*, 4 (11): 4071-4077.
- Harmita. (2006). *Buku ajar analisa*. Universitas Indonesia: Departemen Farmasi FMIPA.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Farmakope Indonesia (Edisi IV)*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J.L. (2001). *The theory and practice of industrial pharmacy*. Philadelphia: LEA dan Febiger.
- Magari, Robert T. (2003). *Assessing shelf life using real-time and accelerated stability test*. Biopharm International, 16(11).
- Oesterling, T.O. (1970). Aqueous stability of clindamycin. *J Pharm Sci*, 63-67.
- shelf-life, Md.H.U., Rasyid, Dr.H.A., Mohsin, Md., dan Tahera, K.T. (2015). An overview: stability study of pharmaceutical product and shelf life prediction. *European of Biomedical Sciences*, 2(6): 30-40.
- Sinko, Patrick J. (2008). *Martin farmasi fisik dan ilmu farmasetika (Edisi V)*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Sweetman, S.C. (2009). *Martindale*. (Edisi XXXVI). London: Pharmaceutical Press
- Vadas, E.B. (2000). *Stability of pharmaceutical product*, dalam Gannero, A.R., Ed Remington: *The science and practice of pharmacy*, 20<sup>th</sup> edition, Lipincott, Wilkins, Phildemia, Chap52.
- Victory, R. (2019). *Formulasi dan evaluasi emulgel klindamisin fosfat dengan variasi HPMC sebagai gelling agent serta aktivitas daya hambat bakteri*. Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Bhakti Pertiwi, Palembang.
- Yoshioka, Sumie dan Valentino, J.S. (2002). *Stability of drugs and dosage forms*. Kluwer Academic Publisher, 4-12. Retrieved from <https://link.springer.com/book/10.1007/b114443>