

**STABILITAS METILKOBALAMIN DALAM OBAT MERK X  
MENGUNAKAN KEMASAN BLISTER OPAQUE DAN BLISTER  
TRANSPARAN PADA BERBAGAI SUHU PENYIMPANAN**

**SKRIPSI**

Disusun Oleh :

Salsha Wulan Yulianti

062120050



**PROGRAM STUDI KIMIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS PAKUAN  
2024**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**Judul Skripsi** : STABILITAS METILKOBALAMIN DALAM OBAT  
MERK X MENGGUNAKAN KEMASAN BLISTER  
OPAQUEUE DAN BLISTER TRANSPARAN PADA  
BERBAGAI SUHU PENYIMPANAN

**Nama** : Saisha Wulan Yulianti

**NPM** : 062120050

Skripsi Ini Telah Diperiksa dan Disetujui

Bogor, 06 Juni 2024

**Pembimbing II**

(Farida Nuraeni, M. Si.)

**Pembimbing I**

(Dr. Ani Iryani, M. Si.)

**Ketua Program Studi Kimia**

(Dr. Ade Heri Mulyati, M.Si.)

Mengetahui,

**Dekan FMIPA**

(Asep Denih, S.Kom., M.Sc., Ph.D.)

## LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Salsha Wulan Yulianti

NPM : 062120050

Judul Skripsi : **Stabilitas Metilkobalamin dalam Obat Merk X Menggunakan Kemasan Blister Opaque dan Blister Transparan pada Berbagai Suhu Penyimpanan**

Menyatakan bahwa skripsi ini merupakan hasil penelitian, pengolahan dan penyusunan asli saya sendiri. Saya tidak mencantumkan tanpa pengakuan bahan-bahan yang telah dipublikasikan sebelumnya atau ditulis oleh orang lain, atau sebagai bahan yang pernah diajukan untuk gelar atau ijazah pada Universitas Pakuan atau perguruan tinggi lainnya.

Apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Pakuan.

Demikian pernyataan ini saya buat.

Bogor, 06 Juni 2024

Yang membuat pernyataan,

**Salsha Wulan Yulianti**

**PERNYATAAN MENGENAI TUGAS AKHIR DAN SUMBER INFORMASI  
SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA DAN PATEN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Salsha Wulan Yulianti  
NPM : 062120050  
Judul Skripsi : **Stabilitas Metilkobalamin dalam Obat Merk X  
Menggunakan Kemasan Blister Opaque dan Blister  
Transparan pada Berbagai Suhu Penyimpanan**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tugas akhir di atas adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun.

Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir tugas akhir ini. Dengan ini saya melimpahkan hak cipta karya tulis saya kepada Universitas Pakuan

Bogor, 06 Juni 2024

**Salsha Wulan Yulianti**

062120050

## RIWAYAT HIDUP



Salsha Wulan Yulianti, dilahirkan di Bogor pada tanggal 28 Juli 2000. Merupakan anak kedua dari tiga bersaudara dari pasangan Bapak Erick Purwana Halim dan Ibu Ira Herawati. Jenjang pendidikan awal pada saat 2006 di SD Negeri Cilendek 1 Bogor, kemudian melanjutkan pendidikan SMP di SMP Negeri 7 Bogor, kemudian melanjutkan pendidikan di SMK-SMAK Bogor selama 4 tahun dan lulus pada Mei 2019. Memiliki pengalaman kerja atau PKL di bidang Jasa Analisa BUMN, kemudian melanjutkan pekerjaan diindustri Farmasi Hewan selama Juni 2019- Desember 2020, kemudian melanjutkan karir di industri Farmasi Manusia dari Januari 2021 - sampai sekarang.

## KATA PENGANTAR

Dengan menyebut nama Allah SWT yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, kami panjatkan puji syukur atas kehadiran-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan Skripsi ini yang berjudul **“Stabilitas Metilkobalamin dalam Obat Merk X Menggunakan Kemasan Blister Opaque dan Blister Transparan pada Berbagai Suhu Penyimpanan”**

Skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk melaksanakan tugas akhir. Skripsi ini telah kami susun dengan maksimal dan sebaik mungkin. Kami menyampaikan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam pembuatan Skripsi ini yaitu kepada :

1. Bapak Asep Denih, S.Kom., M.Sc., Ph.D. Selaku Dekan FMIPA, Universitas Pakuan, Bogor.
2. Ibu Dr. Ade Heri Mulyati, M. Si. selaku Ketua Progam Studi Kimia FMIPA, Universitas Pakuan, Bogor.
3. Ibu Dr. Ani Iryani, M. Si. Selaku pembimbing pertama, atas bimbingan dan arahan dalam pembuatan Skripsi ini.
4. Ibu Farida Nuraeni, M. Si. Selaku pembimbing kedua, atas bimbingan dan arahan dalam pembuatan Skripsi ini.
5. Seluruh dosen Universitas Pakuan khususnya Dosen di Prodi Kimia yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat.
6. PT X sebagai tempat penelitian.
7. Keluarga dan teman-teman yang selalu memberikan dukungan untuk penelitian ini.

Penulis sangat menyadari banyaknya kekurangan dalam Skripsi ini. Kritik yang membangun dan saran sangat diharapkan untuk perbaikan Skripsi ini.

Bogor, 06 Juni 2024

**Salsha Wulan Yulianti**

**SALSHA WULAN YULIANTI. 062120050. 2024. “Stabilitas Metilkobalamin dalam Obat Merk X Menggunakan Kemasan Blister Opaque dan Blister Transparan pada Berbagai Suhu Penyimpanan”. Di bawah bimbingan Dr. Ani Iryani, M.Si. dan Farida Nuraeni, M.Si.**

---

## **RINGKASAN**

Kondisi tubuh yang sehat tidak terlepas dari tercukupinya gizi yang terdapat dalam tubuh. Salah satunya adalah tercukupinya vitamin didalam tubuh. Dari sekian banyak vitamin, salah satunya adalah vitamin B12 dalam bentuk Metilkobalamin yang merupakan bentuk alami dari vitamin B12 dan paling sering digunakan. Metilkobalamin dapat diperoleh dengan mengkonsumsi daging merah, telur maupun susu. Gaya hidup yang tidak seimbang menyebabkan kekurangan vitamin B12 terutama pada seorang vegetarian yang dapat mengakibatkan kehilangan keseimbangan, lemas, anemia sampai kerusakan sistem saraf. Oleh karena itu, dibuatlah obat sediaan farmasi untuk mengobati kekurangan vitamin B12. Metilkobalamin atau bentuk vitamin B12 lainnya sangat tidak stabil terhadap suhu dan cahaya matahari, oleh karena itu perlunya kemasan sediaan farmasi dan penyimpanan yang tepat untuk menjaga kestabilan dari Metilkobalamin, dengan pemilihan kemasan dan penyimpanan yang tepat maka dapat diketahui jenis kemasan terbaik yang akan digunakan dan diketahuinya umur simpan dari Kapsul Metilkobalamin.

Penelitian ini melakukan analisis pada sediaan Kapsul Metilkobalamin dengan Kemasan Blister Transparan dan Blister Opaque yang disimpan pada suhu 30°C dan 40°C. Parameter yang diuji yaitu adalah warna dari serbuk Metilkobalamin, kadar air, serta kadar zat aktif menggunakan alat KCKT. Pengujian dilakukan selama 3 bulan dan sampling selama 2 minggu sekali. Hasil penelitian menunjukkan tidak terjadinya perubahan yang signifikan pada uji warna dari serbuk Metilkobalamin yaitu tetap berwarna merah muda. Untuk uji kadar air memiliki hasil yang berfluktuasi namun masih tetap masuk kedalam syarat Farmakope yaitu dibawah 1,5% dimana hasil kadar air tertinggi pada suhu 30°C Kemasan Blister Opaque pada Kapsul Metilkobalamin yaitu sebesar 1,44%. Untuk hasil kadar air terendah berada pada Kapsul Metilkobalamin kondisi awal (suhu ruang) sebelum dikemas yaitu sebesar 1,22%.

Pada pengujian kadar Metilkobalamin terdapat penurunan yang cukup signifikan pada perbedaan suhu, sedangkan perbedaan kemasan tidak menunjukkan hasil yang terlalu signifikan. Diperoleh kadar yang lebih stabil pada kemasan Blister Opaque 30°C karena kemasan Opaque terlindungi TiO<sub>2</sub> yang dapat menahan sinar UV lebih baik dibandingkan kemasan Blister Transparan. Untuk waktu kadaluarsa didapatkan waktu kadaluarsa terlama pada kemasan Blister Opaque 30°C yaitu selama 19 bulan, sedangkan kemasan Blister Opaque 40°C selama 9 bulan, kemasan Blister Transparan 30°C yaitu selama 14 bulan dan kemasan Blister Transparan 40°C yaitu selama 6 bulan.

***Kata kunci*** : Metilkobalamin, Kapsul Metilkobalamin, Kemasan Blister Opaque, Kemasan Blister Transparan, Waktu Kadaluarsa.

**SALSHA WULAN YULIANTI. 062120050. 2024. "Stability of Methylcobalamin in Brand X Drugs Using Opaque Blister and Transparent Blister Packaging at Various Storage Temperatures". Under the guidance of Dr. Ani Iryani, M.Si. and Farida Nuraeni, M.Si.**

---

### SUMMARY

A healthy body condition cannot be separated from adequate nutrition in the body. One of them is adequate vitamins in the body. Of the many vitamins, one of them is vitamin B12 in the form of Methylcobalamin which is the natural form of vitamin B12 and is most often used. Methylcobalamin can be obtained by consuming red meat, eggs or milk. An unbalanced lifestyle causes vitamin B12 deficiency, especially in vegetarians, which can result in loss of balance, weakness, anemia and damage to the nervous system. Therefore, pharmaceutical preparations were created to treat vitamin B12 deficiency. Methylcobalamin or other forms of vitamin B12 are very unstable to temperature and sunlight. Therefore, it is necessary to properly package pharmaceutical preparations and store them to maintain the stability of Methylcobalamin. By choosing the right packaging and storage, you can know the best type of packaging to use and know the shelf life of Methylcobalamin Capsules.

This research will carry out an analysis of Methylcobalamin Capsule preparations with Transparent Blister and Opaque Blister Packaging which are stored at temperatures of 30<sup>o</sup>C and 40<sup>o</sup>C. The parameters tested were the color of the Methylcobalamin powder, water content, and active substance content using the HPLC tool. Testing was carried out for 3 months and sampling every 2 weeks. The results of the research showed that there was no significant change in the color test of the Methylcobalamin powder, namely that it remained pink. The water content test has fluctuating results but still falls within the Pharmacopoeia requirements, namely below 1.5%, where the highest water content results are at a temperature of 30<sup>o</sup>C for Opaque Blister Packaging in Methylcobalamin Capsules, namely 1.44%. The lowest water content results were in the Methylcobalamin Capsules in the initial condition (room temperature) before packaging, namely 1.22%.

In testing Methylcobalamin levels, there was a significant decrease in temperature differences, while differences in packaging did not show very significant results. More stable levels were obtained in the Opaque 30<sup>o</sup>C Blister packaging because the Opaque packaging was protected by TiO<sub>2</sub> which can withstand UV rays better than Transparent Blister packaging. For the expiration time, it was found that the longest expiration time was for the Opaque 30<sup>o</sup>C Blister packaging, namely 19 months, while the 40<sup>o</sup>C Opaque Blister packaging was 9 months, the 30<sup>o</sup>C Transparent Blister packaging was 14 months and the 40<sup>o</sup>C Transparent Blister packaging was 6 months.

**Keywords:** Methylcobalamin, Methylcobalamin Capsules, Opaque Blister Packaging, Transparent Blister Packaging, Expiration Time.



## DAFTAR ISI

<b>KATA PENGANTAR</b>	<b>i</b>
<b>RINGKASAN</b>	<b>ii</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>iii</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>viii</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
11. Latar Belakang.....	1
12. Tujuan.....	3
13. Hipotesis.....	3
14. Manfaat Penelitian.....	3
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>4</b>
2.1. Kemasan Sediaan Farmasi.....	4
2.2. Bahan Kemasan Primer.....	5
2.3. Metilkobalamin.....	7
2.4. Stabilitas Obat.....	8
2.5. Kestabilan Metilcobalamin.....	8
2.6. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi.....	9
2.7. Perkembangan Penelitian.....	13
<b>BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN</b>	<b>18</b>
3.1. Tempat Dan Waktu Penelitian.....	18
3.2. Alat Dan Bahan.....	18

3.2.1.. Alat .....	18
3.2.2.. Bahan .....	18
3.3. Metode Penelitian .....	18
3.4. Cara Kerja.....	19
3.4.1.. Uji Fisika.....	19
3.4.2.. Penentuan Kadar Metilkobalamin .....	19
<b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>22</b>
4.1 Karakteristik Kapsul Metilkobalamin.....	22
4.2 Kadar Air .....	22
4.3 Kadar Kapsul Metilkobalamin .....	23
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>29</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>30</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>33</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kemasan Blister Opaque (a) dan Kemasan Blister Transparan (b)....	5
Gambar 2. Kemasan Strip .....	6
Gambar 3. Struktur Metilkobalamin .....	7
Gambar 4. High Performance Liquid Chromatography (HPLC) .....	9
Gambar 5. Instrumentasi <i>High Performance Liquid Chromatography (HPLC)</i> .....	11
Gambar 6. Serbuk Metilkobalamin .....	22
Gambar 7. Grafik kadar kapsul metilkobalamin menggunakan kemasan blister transparan .....	24
Gambar 8. Grafik kadar kapsul metilkobalamin menggunakan kemasan blister opaque .....	25
Gambar 9. Grafik prediksi waktu Kadaluarsa kapsul metilkobalamin kemasan blister transparan .....	26
Gambar 10. Grafik prediksi waktu kadaluarsa kapsul metilkobalamin kemasan blister opaque .....	27
Gambar 11. Contoh larutan metilkobalamin yang dipapar cahaya matahari selama 10 menit menghasilkan puncak hidroksokobalamin. ....	28
Gambar 12. Serbuk kapsul metilkobalamin 0 minggu .....	37
Gambar 13. Grafik Kapsul Metilkobalamin Kemasan Blister Transparan 30°C ...	58
Gambar 14. Grafik Kapsul Metilkobalamin Kemasan Blister Transparan 40°C ...	59
Gambar 15. Grafik Kapsul Metilkobalamin Kemasan Blister Opaque 30°C.....	60
Gambar 16. Grafik Kapsul Metilkobalamin Kemasan Blister Opaque 40°C .....	61

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Perkembangan Penelitian .....	14
Tabel 2. Kode Sampel .....	19
Tabel 3. Hasil Pengujian Kadar Air Kapsul Metilkobalamin .....	23
Tabel 4. Serbuk Kapsul Metilkobalamin 2 Minggu .....	37
Tabel 5. Serbuk Kapsul Metilkobalamin 4 Minggu .....	38
Tabel 6. Serbuk Kapsul Metilkobalamin 6 Minggu .....	39
Tabel 7. Serbuk Kapsul Metilkobalamin 8 Minggu .....	40
Tabel 8. Serbuk Kapsul Metilkobalamin 10 Minggu .....	41
Tabel 9. Serbuk Kapsul Metilkobalamin 12 Minggu .....	42
Tabel 10. Penentuan Umur Simpan Kapsul Metilkobalamin Kemasan Blister Transparan .....	58
Tabel 11. Penentuan Umur Simpan Kapsul Metilkobalamin Kemasan Blister Opaque .....	60

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Diagram Alir Penelitian .....	33
Lampiran 2. Uji Kadar Air Kapsul Metilkobalamin .....	34
Lampiran 3. Pembuatan Larutan Kesesuaian Sistem Kapsul Metilkobalamin .....	35
Lampiran 4. Uji Kadar Kapsul Metilkobalamin .....	36
Lampiran 5. Uji Fisik Serbuk Kapsul Metilkobalamin.....	37
Lampiran 6. Sampel Kapsul Metilkobalamin yang dikemas dengan Kemasan Blister Transparan & Blister Opaqueue. ....	43
Lampiran 7. Larutan Kesesuaian Sistem yang disinari Cahaya Matahari selama 10 Menit. ....	43
Lampiran 8. Puncak Metilkobalamin.....	44
Lampiran 9. Perhitungan Kadar Kapsul Metilkobalamin Pada Kondisi Awal .....	44
Lampiran 10. Perhitungan Kadar Kapsul Metilkobalamin 2 Minggu.....	45
Lampiran 11. Perhitungan Kadar Kapsul Metilkobalamin 4 Minggu.....	47
Lampiran 12. Perhitungan Kadar Kapsul Metilkobalamin 6 Minggu.....	49
Lampiran 13. Perhitungan Kadar Kapsul Metilkobalamin 8 Minggu.....	51
Lampiran 14. Perhitungan Kadar Kapsul Metilkobalamin 10 Minggu.....	53
Lampiran 15. Perhitungan Kadar Kapsul Metilkobalamin 12 Minggu.....	55
Lampiran 16. Uji ANOVA Pada Kadar Kapsul Metilkobalamin Terhadap Perbedaan Jenis Kemasan & Perbedaan Suhu Penyimpanan. ....	57
Lampiran 17. Penentuan Umur Simpan Kapsul Metilkobalamin Kemasan Blister Transparan & Blister Opaqueue.....	58

## BAB 1 PENDAHULUAN

### 11 Latar Belakang

Masyarakat di seluruh dunia baik negara berkembang atau negara maju termasuk masyarakat di Indonesia masih banyak yang kekurangan vitamin, dimana vitamin B12 merupakan salah satu dari banyaknya vitamin. Vitamin B12 atau kobalamin masih merupakan masalah kesehatan saat ini. Studi epidemiologi yang diuji hingga 2999 orang di Amerika menghasilkan sekitar 16,5% pada usia 26-83 tahun memiliki kadar vitamin B12 yang rendah dan sekitar 39% lainnya memiliki kadar suboptimal (Tucker et al., 2000). Pada penelitian di Australia tahun 2014 dengan 2210 orang dengan rentan usia 20-90 tahun menunjukkan bahwa sekitar 5% populasi mengalami kekurangan vitamin B12 dan 28% diantaranya tergolong defisiensi subklinis dengan kadar plasma vitamin B12 level normal-rendah (Moore et al., 2014). Menurut WHO prevalensi sekitar 15% negarai Jerman kekurangan vitamin B12 pada rentang usia reproduksi, angka tersebut lebih rendah di United Kingdom yakni sekitar 0- 3% sedangkan di Jepang menunjukkan kurang dari 1% (WHO, 2006).

Baik negara maju maupun berkembang defisiensi vitamin B12 merupakan masalah gizi yang nyata. Diketahui terdapat sekitar 46% penduduk di India dengan rentang usia dewasa masih mengalami kekurangan *mikronutrien* ini, sedangkan di Kenya prevalensinya sekitar 40% pada rentang usia sekolah (WHO, 2006). Untuk data Di Indonesia masih sulit untuk mendapatkan hasil seseorang yang mengalami defisiensi vitamin B12.

Kekurangan vitamin B12 biasanya terjadi pada rentang usia lanjut dengan laporan sekitar 40% (Tucker et al., 2000). Kekurangan vitamin B12 juga biasanya terjadi pada ibu hamil dan ibu menyusui dengan perkiraan prevalensi 27-46% di negara berkembang (J Siddiqua, 2014). Terjadinya kekurangan nutrisi vitamin B12 kini menjadi tantangan baru dengan perubahan populasi yang risiko tinggi akibat penggunaan obat-obat jangka panjang, pola penyakit serta gaya hidup yang tidak seimbang. Gaya hidup seorang vegetarian diketahui menyebabkan defisiensi vitamin B12 hingga 45% pada anak-anak, 33% pada rentang usia

dewasa, bahwa sekitar 80% pada usia lanjut (Pawlak, Lester and Babtunde, 2014).

Struktur molekul dari vitamin B12 sangat berhubungan dengan sifat biologis dan fisiologisnya. Ada beberapa sumber makanan yang mengandung vitamin B12 seperti susu, daging merah dan telur. Namun untuk seseorang vegetarian sering kali kekurangan vitamin B12 sehingga vitamin B12 di dapat dari suplemen makanan. Di sisi lain vitamin B12 dalam bentuk obat digunakan untuk pencegahan dan pengobatan karena kekurangan vitamin B12.

Sianokobalamin dikenal sebagai bentuk vitamin B12 yang paling stabil, seiring dengan kemajuan teknologi banyaknya penggunaan vitamin B12 dalam berbagai bentuk (OHCbl, AdoCbl, dan MeCbl). (Paulus dan Brady, 2017). Setiap bentuk vitamin B12 memiliki stabilitas yang berbeda beda. Sianokobalamin bersifat sintesis sedangkan metilkobalamin bersifat alami, sianokobalamin memang lebih stabil dibandingkan metilkobalamin, namun sianokobalamin lebih banyak dikeluarkan melalui urin dibandingkan metilkobalamin yang disimpan lebih baik didalam tubuh (Okuda, 1973).

Sianokobalamin lebih stabil dibandingkan metilkobalamin, kelembapan dan intensitas cahaya mempengaruhi stabilitas dari vitamin B12. Terutama pentingnya perlindungan cahaya metilkobalamin (Saeki, 1984). Oleh karena itu pentingnya suatu wadah atau pelindung untuk melindungi metilkobalamin dari cahaya. Kemasan sediaan farmasi dirancang untuk melindungi kualitas dan keamanan produk. Sehingga pentingnya mengetahui manakah kemasan yang baik untuk menjaga kualitas dan keamanan suatu produk sehingga dapat meningkatkan kestabilannya.

Pemilihan kemasan yang berbeda bertujuan untuk mempertahankan kualitas dari metilkobalamin yang terdapat pada sampel merk X. Sehingga perlu adanya penelitian mengenai perbandingan kualitas metilkobalamin terhadap penggunaan jenis kemasan yang berbeda yang bertujuan untuk mengetahui stabilitas metilkobalamin kapsul, kondisi penyimpanan dan usia simpan yang tepat untuk sediaan metilkobalamin kapsul.

## **12 Tujuan**

Tujuan dari penelitian ini, yaitu:

1. Menentukan stabilitas Kapsul Metilkobalamin pada obat Merk X pada Kemasan Blister Transparan dan Blister Opaquee.
2. Menentukan kondisi suhu dan umur simpan yang sesuai untuk kestabilan sediaan Kapsul Metilkobalamin.

## **13 Hipotesis**

Berikut merupakan hipotesis dari penelitian yang dilakukan:

1. Perbedaan kemasan akan mempengaruhi stabilitas sediaan Kapsul Metilkobalamin.
2. Suhu penyimpanan yang berbeda mempengaruhi umur simpan yang sesuai untuk sediaan Kapsul Metilkobalamin.

## **14 Manfaat Penelitian**

Memberikan informasi dari hasil penelitian mengenai stabilitas Metilkobalamin pada sediaan kapsul dengan kemasan Blister Opaquee dan Blister Transparan pada berbagai suhu penyimpanan.



## **BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Kemasan Sediaan Farmasi**

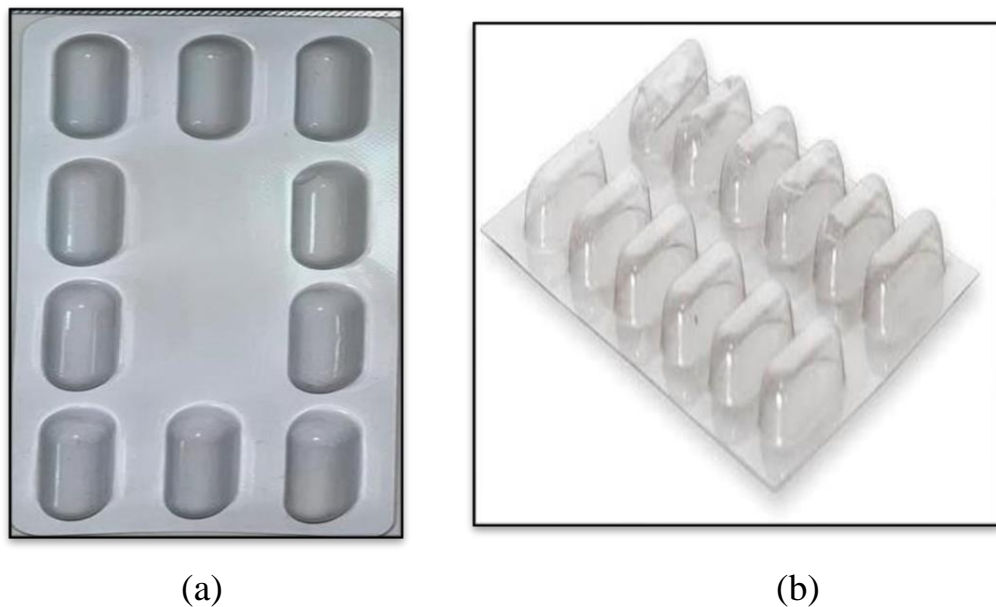
Kemasan sediaan farmasi merupakan kemasan yang digunakan untuk melindungi dan membungkus sediaan farmasi baik yang tersentuh langsung atau tidak (PP No. 72, 1998). Fungsi kemasan sediaan farmasi sendiri adalah sebagai wadah untuk suatu produk. Kemasan sebagai tempat sediaan produk diciptakan agar tidak bocor, atau memungkinkan adanya difusi dan permeasi produk, kemasan harus sangat kuat dan inert yang akan digunakan pada saat proses pengemasan sehingga tidak berubah atau bereaksi dengan zat-zat formulasi dalam sediaan (WHO, 2002). Kemasan harus melindungi produk didalamnya dari suatu pengaruh eksternal yang menyebabkan terjadinya penurunan kualitas suatu produk atau khasiatnya, seperti oksigen, cahaya, dan kelembapan, kontaminasi biologis, dan pemalsuan produk. Digunakannya kemasan menjadi salah satu sumber informasi penting yang dapat memberikan informasi suatu produk obat. Informasi disajikan dalam label maupun leaflet untuk pasien (WHO, 2002). diciptakannya setiap bahan yang digunakan pada kemasan menjadikan identitas bagi produk tersebut. Desain kemasan dapat meningkatkan nilai tersendiri dari produk yang dipasarkan. Fungsi penampilan dan kenyamanan juga berkaitan erat dengan nilai jual obat. Misalnya, obat tetes mata dengan dosis satuan dapat memudahkan penggunaan dengan sekali pakai sehingga mengurangi resiko terjadinya kontaminasi terhadap sediaan (Zadbuke, 2013).

Terdapat beberapa jenis kemasan yaitu kemasan primer merupakan kemasan yang mwmbalut dan bersentuhan langsung dengan produk. Kemasan ini mempengaruhi nilai dari umur simpan prosuk dan stabilitasnya. Conroh dari Kemasan primer yaitu botol, strip, vial, ampul dan. Kemasan sekunder merupakan lapisan kedua setelah kemasan primer. Kemasan ini menjadi tambahan proteksi terhadap kemasan. Contoh Kemasan sekunder yaitu kotak, karton, baki injeksi, dan sebagainya. Sedangkan Kemasan tersier merupakan kemasan produk yang telah ada dalam kemasan sekunder serta berfungsi untuk proses distribusi atau pengiriman produk. Contoh Kemasan tersier dapat berbentuk dus, kontainer, barel, dan sebagainya (Pareek et.al, 2014).

## 2.2 Bahan Kemasan Primer

Bahan kemasan primer merupakan bahan kemas farmasi yang bersentuhan langsung dengan suatu produk obat. Bahan kemasan primer dapat berupa untuk dosis tunggal atau dosis multi. Dosis tunggal merupakan satu dosis yang digunakan sekali saja. Contoh dari dosis tunggal adalah *sachet* atau ampul. Sedangkan contoh multi dosis yaitu vial.

Bahan kemas primer harus sesuai dengan produk, tidak bereaksi dengan produk obat. Tidak secara signifikan menurunkan kualitas produk. Tidak ada yang keluar dari kemasan utama ke produk atau produk ke kemasan utama. Berikut merupakan contoh- contoh dari bahan kemas primer yaitu yang pertama adalah Blister.



Gambar 1. Kemasan Blister Opaque (a) dan Kemasan Blister Transparan (b)

Bahan kemasan blister adalah kemasan yang paling umum yang digunakan untuk sediaan padat seperti kapsul dan tablet. Kemasan ini terbuat dari bahan plastik yang dapat diukir dengan panas, dengan tambahan aluminium foil yang mudah dirobekkan dengan tangan. Pada blister obat tablet/kapsul mudah untuk diambil oleh pasien. Kegunaan plastik film transparan memudahkan pengenalan atau penglihatan terhadap produk obat tablet. Lebih dari 40 tahun blister pack telah digunakan di industri farmasi.

Keunggulaanya yaitu fleksibilitas pada desain. Bahan kemas blister dapat menjaga obat dari cemaran mikroba atau kelembapan. Keunggulan blister lainnya adalah memudahkan melihat obat tablet yang sudah diambil atau belum sehingga memudahkan pasien.

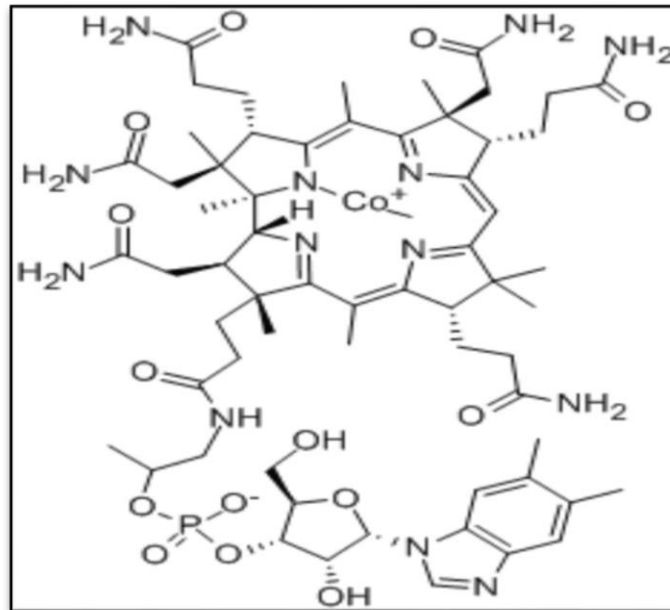


Gambar 2. Kemasan Strip

Yang kedua adalah Strip, yaitu jenis kemasan yang merupakan teknik pengemasan yang sudah berlangsung lebih dari seperempat abad. Semua *solid form* dibidang farmasi termasuk pill, tablet, capsul, lozenges, dikemas dengan system ini. Lalu ada Ampul, Vial, *Sachet*, *Syringe*, Kaleng, Botol.

Botol terbuat dari gelas atau plastik. Botol gelas dapat tidak berwarna atau *tempered* (untuk menjaga produk dari cahaya). Tipe gelas yang paling umum adalah gelas amber, bahan ini bening dan melindungi produk obat dari sinar UV yang dapat merusak produk obat. Terdapat tiga tipe gelas yaitu tipe I (*ultra-resistant borosilicate glass*), tipe II (*surface treated soda lime glass*) dan tipe III (*soda lime glass*). Botol juga dapat terbuat dari plastik. Jenis-jenis plastik antara lain : PET (*polyethylene terephthalate*), HDPE (*high-density polyethylene*) dan PP (*polypropylene*). Yang terakhir ada Tube (*Aluminium tube / plastic tube*). *Aluminium tube* merupakan bahan kemas primer paling populer yang berupa logam.

### 2.3 Metilkobalamin



Gambar 3. Struktur Metilkobalamin

MeCbl merupakan salah satu turunan cobalamin yang aktif secara koenzim. Ini adalah nutrisi penting yang terkait dengan pertumbuhan manusia, perkembangan sel dan komponen penting dari beberapa enzim yang terlibat dalam metabolisme asam amino tertentu. MeCbl telah digunakan untuk dibuat melalui sintesis parsial hingga tahun 1962 dan ditemukan sebagai unsur aktif dalam sintesis enzimatis metionin dengan ekstrak metionin (Lindstrand, 1964).

MeCbl dapat diperoleh sebagai kristal merah cerah yang larut dalam air dan MeCbl adalah bentuk aktif vitamin B12, digunakan dalam pengobatan penyakit Alzheimer, rheumatoid arthritis, dan berbagai penyakit nutrisi lainnya. Vitamin B12 ditemukan terutama pada daging dan produk susu. MeCbl memberikan perlindungan saraf dengan meningkatkan regenerasi saraf yang terluka dan juga melawan neurotoksisitas yang disebabkan oleh glutamat. Ini adalah agen tambahan yang meningkatkan rasa sakit nyeri pinggang, neuropati diabetik, dan neuralgia. Ini menghambat pelepasan spontan ektopik dari neuron sensorik primer yang terluka dan meningkatkan konduksi saraf, mendorong regenerasi saraf yang terluka (Zhang M. 2013).

## 2.4 Stabilitas Obat

Suatu obat dapat menjadi stabil jika kadarnya tidak menurun dalam penyimpanan. Adapun ketika obat mengalami perubahan warna, bau, dan bentuk serta terdapat terkontaminasinya oleh cemaran mikroba, sehingga dapat dikatakan bahwa obat tersebut tidak stabil (Fitriani, 2015).

Faktor yang mempengaruhi stabilitas obat yang pertama : Oksigen, oksigen adalah senyawa yang sangat penting dalam reaksi oksidasi. Reaksi oksidasi ini dapat menurunkan kestabilan obat karena dapat mendegradasi obat tersebut. Yang kedua ada suhu, dimana suhu yang tinggi dapat mempercepat suatu reaksi kimia. Kenaikan suhu akan mempercepat reaksi kimia suatu obat sehingga mempercepat laju reaksi. Suhu yang terlalu tinggi akan menyebabkan stabilitas obat menjadi berkurang dan akhirnya menyebabkan penurunan kadar dari obat tersebut. Yang terakhir ada pH, pH dapat mempengaruhi tingkat dekomposisi obat. Obat biasanya Farmaka Suplemen Volume 14 Nomor 2 4 stabil pada pH 4 sampai 8. Dengan adanya penambahan asam ataupun basa dapat menyebabkan penguraian larutan obat menjadi dipercepat dan menyebabkan obat menjadi tidak stabil. (Gokani, H. Rina D, N. Kinjal, 2012).

## 2.5 Kestabilan Metilkobalamin

Ketidakstabilan intrinsik vitamin B12 dalam produk jadi merupakan isu penting dalam memastikan kualitas yang tepat. Lebih khusus lagi, stabilisasi yang tidak memadai dalam formulasi menyebabkan degradasi selama produksi dan penyimpanan produk jadi, yang mengakibatkan penurunan kandungan. Semua bentuk vitamin B12 rentan terhadap suhu, kelembapan dan cahaya matahari.

Vitamin B komersial 12 (CNCbl, OHCbl, AdoCbl, dan MeCbl) biasanya disediakan dalam bentuk padat kering (bubuk), dengan suhu penyimpanan berbeda yang disarankan: 2–8°C untuk CNCbl dan H<sub>2</sub>OCbl<sup>+</sup> sebagai asetat, klorida, atau sulfat dan -20°C untuk AdoCbl dan MeCbl (Sri Milano, 2021). CNCbl dilaporkan stabil dalam bentuk padatnya bahkan pada suhu tinggi

(hingga 100°C) selama beberapa jam (Rucker,2007) Namun, suhu merupakan faktor penting yang sangat mempengaruhi stabilitas CNCbl dalam larutan air. Temova dkk. Melaporkan degradasi CNCbl dalam larutan air setelah 24 jam dan 48 jam penyimpanan pada suhu 60°C (degradasi masing-masing 5,3% dan 8,6%), yang tidak terjadi pada suhu kamar (degradasi 210°C) (Jagerstad, 2003).

Keempat vitamin B12 bentuk, terutama MeCbl dan AdoCbl, rentan terhadap fotodegradasi. Penelitian di bidang vitamin B12 fotostabilitas dimulai pada tahun 1956, dengan publikasi DeMerre dan Wilson tentang fotolisis CNCbl setelah terpapar berbagai jenis radiasi. Mereka melaporkan bahwa setiap jam paparan sinar matahari atau sinar UV menyebabkan sekitar 20% degradasi CNCbl (Demerre, 1956). Sejak itu, bidang ini telah diperbarui oleh berbagai publikasi dan masih diteliti. Vitamin B12 ketidakstabilan saat terkena cahaya juga diakui oleh otoritas yang bertanggung jawab dan produsen vitamin B12 persiapan, yang merekomendasikan vitamin B12 bahan aktif (CNCbl, OHCbl, dan MeCbl) dan sediaannya (suntikan dan tablet) harus disimpan terlindung dari cahaya (Dewan Eropa, 2020).

## 2.6 Kromatografi Cair Kinerja Tinggi



Gambar 4. High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

*High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), adalah teknik kromatografi cair (LC) yang berfungsi untuk memisahkan berbagai komponen dalam campuran. HPLC juga berfungsi untuk mengidentifikasi dan kuantifikasi senyawa dalam proses pengembangan obat dan telah digunakan di seluruh dunia

sejak beberapa dekade (Chawla, 2016).

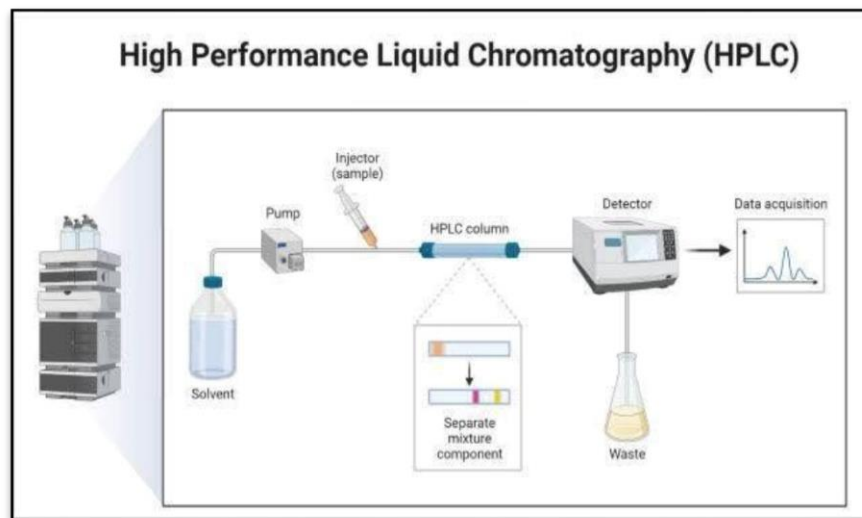
Prinsip HPLC adalah teknik pemisahan yang digunakan untuk memisahkan masing-masing komponen sampel. Pemisahannya berdasarkan pada distribusi komponen (sampel) antara fase gerak (eluen) dan fase diam (bahan pengemas kolom). Fase diam adalah bahan penyerap padat berbentuk butiran, dan fase gerak adalah pelarut atau campuran pelarut yang dipaksa di bawah tekanan tinggi (400 atmosfer) untuk melewati kolom pemisah. Sampel/analit disuntikkan ke dalam fase gerak dengan bantuan jarum suntik, dan masing-masing komponen sampel melewati kolom pemisah dengan kecepatan berbeda karena mereka tertahan dalam fase diam. Interaksi antarmolekul dan bahan pengemas (fase diam), menentukan waktu “dalam kolom”. Oleh karena itu, molekul sampel yang berbeda dielusi pada waktu yang berbeda-beda, dan pemisahan masing-masing komponen sampel tercapai.

Kromatografi adalah suatu cara untuk memisahkan partisi cuplikan (sampel) dengan fasa bergerak dan fasa diam. Jika didasarkan dari sifat-sifat kedua fasa tersebut, maka kromatografi dapat digolongkan menjadi 5 sistem yaitu sistem cair-cair, cair-padat, kromatografi padat-padat, gas- padat dan gas- cair. Pada HPLC sistem kromatografi yang digunakan adalah cair-padat, fasa bergerak (mobile phase) berupa cairan yaitu pelarut dan fasa diam (stationer phase) berupa padatan adalah adsorban yang terdapat dalam kolom analitik. Dengan demikian kromatografi dapat dikatakan sebagai suatu proses perpindahan diferensial di mana komponen-komponen analit (sampel) ditahan secara selektif oleh fasa diam (adsorban) (Stahl, 1985; Harborne, 1987).

Sistem HPLC didasarkan pada kecanggihan (kelengkapan) perangkat alatnya. Sistem operasional dari HPLC digolongkan menjadi 2 yaitu sistem isokratik (berkelanjutan) dan gradien (berubah persatuan waktu). Sistem isokratik merupakan sistem yang paling sederhana dengan perlengkapan minimum, karena hanya menggunakan satu pompa maka hanya dimungkinkan menggunakan satu reservoir, sehingga jika ingin menggunakan pelarut campuran, maka pelarut harus dicampurkan terlebih dahulu sebelum dimasukkan ke reservoir dengan kata lain pencampuran pelarut dilakukan secara manual oleh seseorang.

Sistem gradien dapat digunakan pada alat HPLC yang menggunakan 2 buah pompa. Dengan menggunakan 2 buah pompa, penggunaan campuran pelarut dapat diatur per- bandingannya, dimungkinkan pula menggunakan perbandingan yang berbeda sepanjang analisis. Variasi kecepatan aliran pelarutpun dapat diprogram sesuai dengan kebutuhan (Willard, 1988).

### Perangkat Instrumen HPLC



Gambar 5. Instrumentasi *High Performance Liquid Chromatography (HPLC)*

Perangkat dasar instrumen HPLC terdiri dari beberapa rangkaian alat antara lain, *micro prosesor*, injektor, kolom analitik, pompa yang bertekanan tinggi untuk memompakan pelarut, detektor, *recorder* atau data *prosesor* yang masing- masing mempunyai kegunaan yang berbeda. Jika semuanya berjalan lancar akan memberikan data yang akurat dan bermanfaat dalam analisa kualitatif maupun kuantitatif senyawa bioaktif. Dengan kemurnian yang tinggi kegunaan masing-masing bagian HPLC adalah sebagai berikut (Willard, 1988):

Kesatu adalah *Microprosesor control*, bagian ini merupakan mikro komputer, yaitu bagian yang sangat penting untuk mengatur atau mengontrol suatu program guna mengatur kecepatan aliran pelarut (*flow rate*) sebagaimana yang diinginkan, mengatur komposisi (perbandingan) pelarut, mengatur tekanan (*pressure*), mengatur suhu injektor dan banyaknya sampel yang ingin diinjeksikan bila menggunakan "automatic injection", mengatur suhu oven termasuk suhu kolom, mengatur panjang gelombang pada detektor dan mengatur



waktu analisa yang diperlukan apabila menggunakan HPLC sistem gradien.

Kedua adalah Pompa, alat ini berfungsi untuk memompakan pelarut dari reservoir ke kolom menggunakan tekanan paling sedikit 100 atm (1500 psi, *pound per square inch*) dan paling tinggi 400 atm (6000 psi) sesuai dengan besar aliran ("*flow rate*" berkisar antara 0,5-2ml/min), tipe dari kolom, ukuran partikel adsorban dalam kolom (mesh) dan panjang kolom yang digunakan. Pompa akan bekerja memompakan pelarut secara terus menerus dengan kecepatan aliran yang stabil, seiringan dengan membawa analit dari injektor melewati kolom analitik terus ke detektor dan akhirnya ke pembuangan. Untuk satu perangkat HPLC diperlukan satu pompa bila menggunakan sistem isokratik dan 2 pompa sesuai dengan banyaknya macam pelarut yang digunakan bila menggunakan sistem gradien. Instrumen HPLC yang hanya mempunyai satu pompa dapat dioperasikan menggunakan sistem gradien apabila dilengkapi dengan alat "*solvent inject valve*".

Ketiga adalah Injektor merupakan alat yang digunakan untuk memasukkan analit ke dalam kolom yang dapat dilakukan secara otomatis ataupun manual. Bila alat HPLC dilengkapi dengan "*automatic sample injector*" maka penginjeksian sampel dapat dilakukan secara otomatis yaitu dengan mengatur pada "*microprocessor control*" jumlah analit (uL) dan jumlah macam analit (misalnya terdapat 10 macam analit yang berbeda) yang akan diuji. Bisa juga dilakukan secara manual dengan cara menggunakan jarum suntik khusus, diukur volume tertentu biasanya antara 10- 20 uL. Injektor harus mampu bekerja pada tekanan 470 atm dengan kesalahan (error) kurang dari 0,2 % dan dapat ditempatkan dalam suatu oven agar temperatur injektor dapat teratur. Untuk sistem ini biasanya temperatur yang dipergunakan kurang lebih 150 °C.

Keempat adalah Kolom berbahan dari logam berat , kaca dan logam stainless berbentuk tabung yang mampu menahan tekanan (setinggi 680 atm) dan tidak bereaksi dengan pelarut (fasa bergerak). Fasa diam (adsorban) dalam kolom harus halus dengan keseragaman diameter yang sama (*uniform bore diameter*). Kolom berbentuk tabung harus lurus dan diposisikan pada posisi vertikal serta dilengkapi dengan fitting dan konektor yang didesain sedemikian rupa agar tidak memberikan kehampaan pada ujung kolom.

Uji Kualitatif dan Kuantitatif serta isolasi bahan kimia alam sangat bergantung pada pemakaian jenis kolom yang tepat. Di dalam kolom ini merupakan tempat terjadinya proses pemisahan. Komponen-komponen dalam analit (sampel) ditahan secara selektif oleh fasa diam (*stationer phase/adsorban*), kemudian dilarutkan oleh pelarut (fasa bergerak) yang terus menerus mengalir dan membawanya.

Kelima adalah Detektor merupakan alat yang berfungsi untuk mendeteksi komponen-komponen kimia yang telah dipisahkan setelah melewati kolom. Detektor yang sensitif untuk HPLC tidak bisa ditentukan. Jadi perlu dilakukan pemilihan detektor yang sesuai dengan permasalahan yang dihadapi saat itu. Untuk melakukan berbagai pemisahan atau analisis mungkin diperlukan lebih dari satu detektor yang digunakan pada saat berhubungan (seri).

Terakhir adalah *Recorder* dan *Data processing* adalah alat yang paling sederhana untuk mencatat setiap sinyal yang muncul pada detektor untuk dirubah dalam bentuk kurva atau lebih dikenal dengan kromatogram. Tinggi rendahnya kurva didasarkan pada pulsa listrik yang diterima rekorder dari detektor dan tergantung pada sensitivitas detektor yang digunakan.

## **2.7 Perkembangan Penelitian**

Penelitian stabilitas Kapsul Metilkobalamin pada obat merk X menggunakan Blister Transparan dan Blister Opaque dengan penyimpanan pada berbagai suhu dalam rentang waktu stabilitas dipercepat yaitu selama 3 bulan.

Tabel 1. Perkembangan Penelitian

No	Judul, Penulis, Tahun	Sampel	Perlakuan	Hasil
1.	<p><i>Pengaruh Kemasan Terhadap Aktivitas Anti Bakteri Suspensi Eritromisin Setelah Penyinaran Dengan Sinar Matahari Langsung</i> (Hidayati Nurul, 2016)</p>	Suspensi Eritromisin	<p>Uji aktivitas anti bakteri suspensi eritromisin terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 untuk masing masing kemasan bening, coklat dan opaque kemudian dibandingkan dengan larutan baku serta larutan blanko. Kemudian pada masing masing kemasan berisi sampel disinari sinar matahari selama 30 menit, 60 menit, 90 menit dan 120 menit untuk mengetahui laju penurunan aktivitas suspensi eritromisin.</p>	<p>Hasil penelitian menunjukkan bahwa sediaan suspensi eritromisin yang dikemas dalam kemasan coklat lebih efektif dalam menstabilkan suspensi eritromisin karena menunjukkan laju penurunan aktivitas yang paling kecil</p>

2.	<p><i>Stability Studies Of Amoxicillin Drug Product In Different Packaging Materials</i></p> <p>(Arshad Haroon, 2013)</p>	<p>Berbagai merk kapsul Amoksisilin trihidrat, suspensi dan injeksi</p> <p>(Capsule Amoxil, Capsule Amoximed, Suspensi Amoxil dan Amoximed serta Injeksi Amoxil dan Amoxicillin)</p>	<p>Semua jenis obat Amoxicillin di uji pada suhu 25°C, 40°C, dan 60°C selama 0 bulan, 3 bulan, dan 6 bulan.</p> <p>Dimana dibandingkan dengan menggunakan kemasan PVC dan aluminium foil serta aluminium foil yang ditambahkan.</p> <p>Pengujian dilakukan menggunakan metode HPLC</p>	<p>Terjadi penurunan yang melewati batas pada sampel berbentuk kapsul yang diakibatkan Buruknya kualitas bahan pengemas. Terutama pada kemasan yang tidak ditambahkan aluminium foil</p>
3.	<p><i>Compare Stability Of Repackaged Metoprolol Tartrate Tablets</i></p> <p>(Yang Yongsheng, 2010)</p>	<p>Tablet Metoprolol Tartrat (50 mg)</p>	<p>Stabilitas Tablet metoprolol tartrat yang dikemas dalam wadah polietilena densitas tinggi serta ada juga yang dikemas ulang dengan tambahan kemasan blister, kemudian sampel disimpan pada suhu ruang, dan pada suhu 40°C selama 52</p>	<p>Hasil dari pengujian ini adalah sampel yang dikemas ulang dengan tambahan kemasan blister menghasilkan kadar yang lebih tinggi dibandingkan yang tidak</p>

			minggu kemudian diuji menggunakan metode HPLC serta pengujian secara fisik terhadap tablet metoprolol tartrat	dikemas ulang, berdampak pada kekerasan tablet serta kadar airnya. Penggunaan kemasan ulang Blister menghasilkan kadar yang lebih baik
4.	<i>A Novel Stability Study of Simvastatin Generic Tablet in Public Pharmacy Facilities of Purwakarta, Indonesia</i> (Yulianita Rini, 2021)	Tablet Simvastatin generik 10 mg dan 20 mg	Sampel tablet simvastatin yang dikemas menggunakan dua kemasan berbeda yaitu strip dan blister selama 0,3, dan 6 bulan dengan suhu yang berbeda yaitu < 25°C dan > 25°C diuji Kimia kadar simvastatin menggunakan metoda HPLC serta dilakukan pengujian kekerasan, kerapuhan dan kadar air diuji kadar sampel dengan metode HPLC	Hasil uji pada semua kemasan mengalami ketidakstabilan ekstrim pada kadar simvastatin terutama pada kondisi suhu yang tinggi sehingga faktor lingkungan sangat memengaruhi kualitas tablet simvastatin generik akhirnya hanya 48,2% . Untuk sampel dengan kemasan tuhtidak mengalami

				penurunan yang signifikan dan tetap sesuai dengan spesifikasi
5.	Stability of misoprostol tablets collected in Malawi and Rwanda: Importance of intact primary packaging (Hagen Nhomsai, 2020)	Tablet Misoprostol	Sampel Tablet Misoprostol ada yang disimpan dengan kemasan utuh strip dan ada yang kemasannya di tusukkan dengan jarum lalu disimpan pada suhu 25°C dan 60°C selama 0,1,2,3,6 bulan kemudian diuji kadar sampel dengan metode HPLC	Kerusakan pada kemasan utama akibat jarum mengakibatkan penurunan stabilitas hingga kandungan akhirnya hanya 48,2% . Untuk sampel dengan kemasan utuh tidak mengalami penurunan yang signifikan dan tetap sesuai dengan spesifikasi

## **BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN**

### **3.1 Tempat Dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di laboratorium PT. X yang berlokasi di Cikupa, Tangerang, Banten. Penelitian dilakukan pada bulan Januari- Maret 2024.

### **3.2 Alat Dan Bahan**

#### **3.2.1. Alat**

Neraca analitik, kolom HPLC L1 ukuran 4,6 mm x 25 cm, HPLC Agilent 1260 infinity II LC System, labu ukur amber 25 mL, labu ukur amber 100 mL, *Ultrasonic Cleaner*, *Climatic Chamber*, *Moisture Content* (MC), vial, labu semprot, piala gelas 500 mL.

#### **3.2.2. Bahan**

Sampel Kapsul Metilkobalamin yang disimpan dalam berbagai kondisi suhu, Standar Metilkobalamin, *purified water*, Kalium dihidrogen fosfat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), NaOH 0,2 N, Asetonitril.

### **3.3 Metode Penelitian**

Metode penelitian ini dilakukan terdiri dari persiapan sampel, perlakuan pada tiap penyimpanan, analisis, dan pengolahan data. Untuk perlakuan pada tiap sampel Kapsul Metilkobalamin pada kemasan Blister Transparan dan Blister Opaqueue disimpan pada suhu 30<sup>o</sup>C (suhu ruang), dan 40<sup>o</sup>C (akselerasi) selama 3 bulan. Pengambilan sampel dilakukan setiap 2 minggu untuk diuji karakteristik fisik berupa warna dan bentuk (organoleptik), dan uji kimia berupa uji kadar air dan uji penentuan kadar Metilkobalamin menggunakan metode HPLC.

Tabel 2. Kode Sampel

Kemasan		Minggu Ke-					
		2	4	6	8	10	12
Blister Transparan	30°C	A2	A4	A6	A8	A10	A12
	40°C	B2	B4	B6	B8	B10	B12
Blister Opaqueue e	30°C	C2	C4	C6	C8	C10	C12
	40°C	D2	D4	D6	D8	D10	D12

Keterangan :

A : Sampel Blister Transparan penyimpanan suhu 30°C

B : Sampel Blister Transparan penyimpanan suhu 40°C

C : Sampel Blister Opaqueue penyimpanan suhu 30°C

D : Sampel Blister Opaqueue penyimpanan suhu 40°C

### 3.4 Cara Kerja

#### 3.4.1. Uji Fisika

Uji Fisika pada sampel Kapsul Metilkobalamin pada kemasan Blister Opaqueue dan Blister Transparan dilakukan uji secara visual, yaitu berupa warna dan bentuk dari sediaan kapsul selama pengujian stabilitas berlangsung oleh Analis PT X.

#### 3.4.2. Penentuan Kadar Metilkobalamin

Penentuan kadar Kapsul Metilkobalamin ditentukan dengan metode *High Perfomance Liquid Chromatography* (HPLC) yang mengacu terhadap USP. Tahap awal yaitu ditimbang standar Metilkobalamin sebanyak 5 mg kedalam labu ukur amber 100 mL, kemudian dilarutkan dengan fase gerak yaitu campuran asetonitrile dan Kalium dihidrogen fosfat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) 0,2M pH 4,5 dengan perbandingan 16 : 84 kemudian disonikasi selama 2 menit. lalu untuk larutan kesesuaian sistem ditimbang 12,5 mg Metilkobalamin kedalam labu ukur 25



mL yang telah dilapisi aluminium foil, kemudian dilarutkan dengan air hingga batas tanda. Foil dilepas dan dibiarkan terpapar cahaya selama 10 menit, kemudian disaring menggunakan kertas saring dan dilanjutkan dengan membran filter 0,2 µm hingga diperoleh larutan jernih.

Untuk sampel pada tiap kondisi penyimpanan ditimbang sebanyak 2900 mg ke dalam labu ukur amber 25 mL, kemudian dilarutkan dengan fase gerak yaitu campuran asetonitril dan Kalium dihidrogen fosfat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) 0,2 M pH 4,5 dengan perbandingan 16 : 84 kemudian disonikasi selama 2 menit. Penentuan kadar Kapsul Metilkobalamin ditentukan dengan metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) dengan fase gerak campuran asetonitril dan Kalium dihidrogen fosfat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) pH 4,5 dengan perbandingan 16 : 84.

Penggunaan kolom L1 ukuran 4,6 mm x 25 cm, dengan volume injeksi 20 µL dan dibaca pada panjang gelombang 342 nm. Perhitungan kadar Kapsul Metilkobalamin dihitung dengan menggunakan rumus :

$$\% \text{ Kadar Metilcobalamine} = \frac{L_A \text{ Sampel} \times C \text{ Standar}}{L_A \text{ Standar} \times C \text{ Sampel}} \% G$$

Keterangan :

LA : Luas area masing-masing larutan sampel dan larutan standar.

C : Konsentrasi masing-masing larutan sampel dan larutan standar.

G: Kadar baku pembandingan.

### 3.5 Analisis Data

Hasil analisis yang telah dilakukan dari masing –masing sampel dan perlakuan ditabulasikan. Hasil analisis yang telah diperoleh kemudian diperhitungkan dengan menghitung kadar Metilkobalamin. Begitu juga untuk kadar Metilkobalamin awal tanpa perlakuan. Nilai rata-rata dan standar deviasi dari perlakuan sampel dihitung dengan menggunakan *Microsoft Excel*. Analisis statistik dilakukan dengan studi *Analysis of Variance* (ANOVA) untuk mengetahui signifikansi yang terjadi pada tiap perlakuan sampel.

Waktu kadaluarsa dihitung ketika konsentrasi Metilkobalamin mencapai

90% ( $t_{90}$ ). Untuk Prediksi kadaluarsa terhadap Metilkobalamin Kapsul dengan kemasan Blister Opaque dan Blister Transparan dapat dihitung dengan menggunakan persamaan laju reaksi orde. Dimana penentuan orde 0, 1, dan 2 tergantung dari hasil penelitian yang telah dilakukan. Korelasi antara Kadar Kapsul Metilkobalamin (sumbu y) terhadap waktu penyimpanan (sumbu x) akan menghasilkan nilai slope dan nilai intersep yang akan digunakan untuk menghitung waktu kadaluarsa.

## BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

Ketidakstabilan suatu sediaan farmasi dapat dikatakan dengan melihat perubahan sifat fisika, kimianya. Besarnya perubahan kimia sediaan farmasi dipengaruhi dari laju penguraian obat melalui hubungan antar kadar obat dengan waktu, atau berdasarkan derajat degradasi dari suatu obat yang jika dilihat dari segi kimia, stabilitas obat dapat diketahui dari ada atau tidaknya penurunan kadar selama penyimpanan (Lachman *et al*, 2007).

Pada penelitian kali ini Metilkobalamin diformulasikan dalam bentuk sediaan kapsul. Sediaan Metilkobalamin yang telah dibuat kemudian dikemas kembali dengan kemasan Blister Transparan dan Blister Opaque yang disimpan pada suhu 30°C dan 40°C selama 3 bulan untuk mengetahui kestabilan dan kemasan terbaik yang akan digunakan. Parameter yang dilakukan adalah pengujian fisik dari Metilkobalamin, kadar air serta kadar dari Metilkobalamin.

### 4.1 Karakteristik Kapsul Metilkobalamin

Uji fisika dilakukan dengan melihat warna dan bentuk dari serbuk Metilkobalamin selama proses penyimpanan dalam kurung waktu 3 bulan dan dilakukan pengujian setiap 2 minggu sekali. Bentuk dan warna dari Metilkobalamin tidak mengalami perubahan yaitu serbuk berwarna merah muda, baik yang dikemas menggunakan Blister Transparan maupun Blister Opaque yang disimpan dalam suhu 30°C dan 40°C. Hasil pengamatan serbuk Metilkobalamin selama 3 bulan terdapat pada lampiran 5.



Gambar 6. Serbuk Metilkobalamin

## 4.2 Kadar Air

Pengujian kadar air Kapsul Metilkobalamin menggunakan alat *Moisture Content* dengan suhu 105°C selama 15 menit. Pada pengujian ini kadar air baik kemasan Blister Transparan maupun Blister Opaque yang disimpan dalam suhu 30°C dan 40°C memenuhi syarat dari Farmakope Indonesia yaitu dengan syarat maksimal 1,5%. Hasil kadar air tertinggi terdapat pada Kapsul Metilkobalamin Kemasan Blister Opaque Suhu 30°C yaitu sebesar 1,44%. Untuk hasil kadar air terendah berada pada Kapsul Metilkobalamin Kondisi awal sebelum dikemas yaitu sebesar 1,22%. Pengujian kadar air dengan hasil yang berfluktuasi dapat disebabkan beberapa faktor yaitu pada saat proses pengemasan, kondisi lingkungan selama pengujian yang berbeda dan peletakkan partikel sampel yang kurang merata selama pengujian. Hasil dari pengujian kadar air terdapat pada tabel berikut.

Tabel 3. Hasil Pengujian Kadar Air Kapsul Metilkobalamin

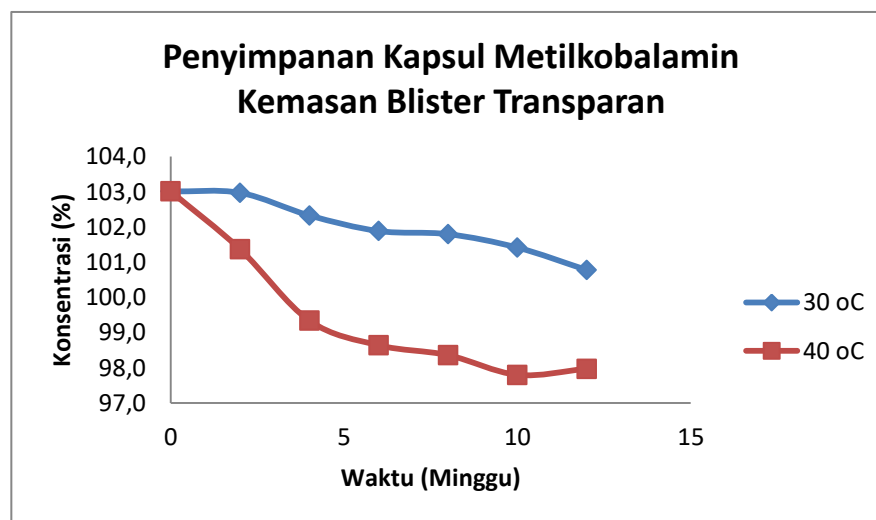
<b>Kadar Air Kapsul Metilkobalamin (%)</b>				
<b>Waktu (Minggu)</b>	<b>Transparan</b>		<b>Opaque</b>	
	<b>30°C</b>	<b>40 °C</b>	<b>30 °C</b>	<b>40 °C</b>
<b>0</b>	1,22	1,22	1,22	1,22
<b>2</b>	1,34	1,40	1,35	1,36
<b>4</b>	1,28	1,33	1,27	1,39
<b>6</b>	1,36	1,32	1,37	1,41
<b>8</b>	1,38	1,28	1,44	1,31
<b>10</b>	1,27	1,42	1,36	1,39
<b>12</b>	1,30	1,36	1,40	1,35

## 4.3 Kadar Kapsul Metilkobalamin

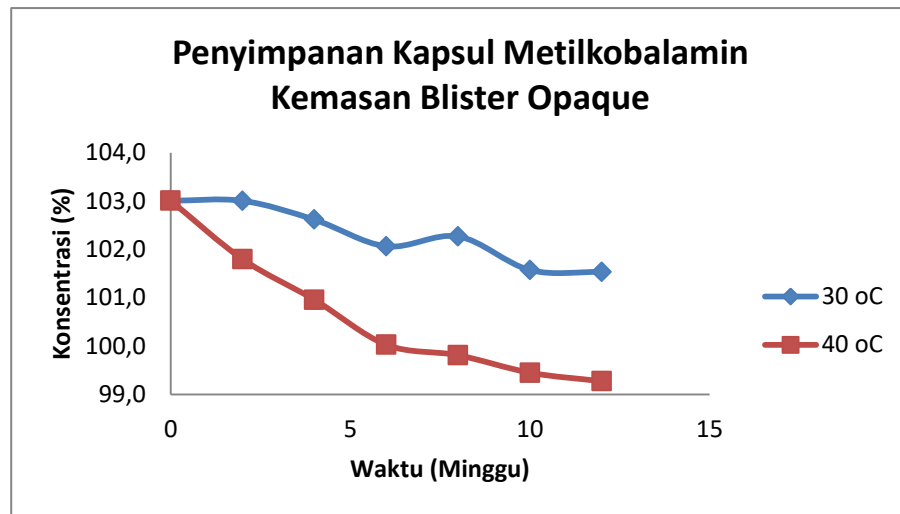
Pada penelitian kali ini dilakukan pengukuran kadar Kapsul Metilkobalamin menggunakan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) untuk menguji kadar zat aktif dari suatu produk. Untuk kemasan Blister Transparan hasil pengujian kadar zat aktif Metilkobalamin pada Kapsul Metilkobalamin pada suhu 30°C menunjukkan penurunan yang tidak terlalu signifikan, berbeda

halnya dengan kemasan Transparan yang disimpan pada suhu 40°C menunjukkan penurunan kadar yang cukup signifikan. Sama halnya pada kemasan Blister Opaque yang disimpan pada suhu 30°C menunjukkan penurunan yang tidak terlalu signifikan, berbeda halnya dengan kemasan Opaque yang disimpan pada suhu 40°C menunjukkan penurunan kadar yang cukup signifikan.

Secara statistik, berdasarkan uji ANOVA terdapat perbedaan yang bermakna antar suhu 30°C dan suhu 40°C, yaitu diperoleh nilai signifikan sebesar 0,01 ( $P < 0,05$ ) hasil tersebut menunjukkan bahwa pengaruh suhu penyimpanan berpengaruh terhadap kadar dari Kapsul Metilkobalamin. Berbeda halnya dengan penggunaan kemasan Blister Transparan maupun Blister Opaque. Hasil kemasan Blister Opaque menunjukkan kadar yang lebih baik dibandingkan Blister Transparan namun tidak menunjukkan hasil yang terlalu signifikan. Hasil uji ANOVA pada kemasan yang berbeda adalah 0,170 ( $P > 0,05$ ), hasil tersebut menunjukkan tidak terlalu berpengaruhnya kadar Kapsul Metilkobalamin akibat kemasan yang berbeda. Hasil uji ANOVA terdapat pada lampiran 16.



Gambar 7. Grafik kadar kapsul metilkobalamin menggunakan kemasan blister transparan

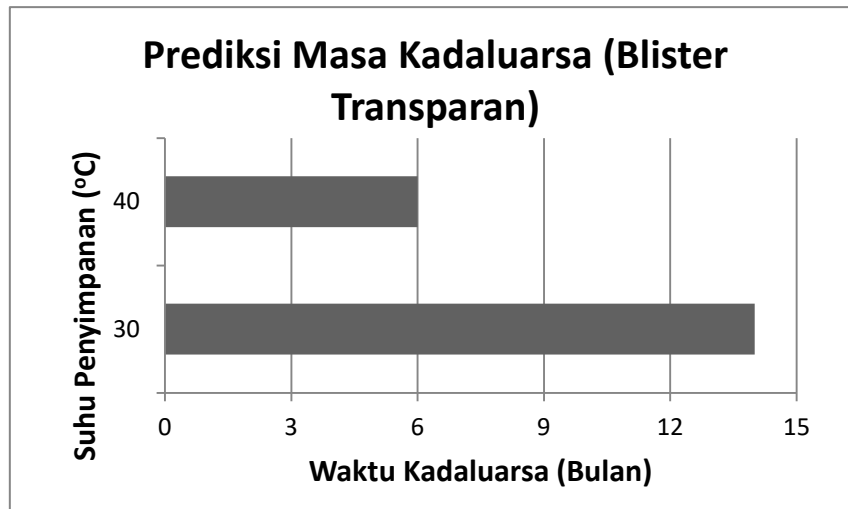


Gambar 8. Grafik kadar kapsul metilkobalamin menggunakan kemasan blister opaque

Kemasan Blister Transparan maupun Blister Opaque sama sama menggunakan bahan dari *Polivinil Clorida* (PVC) yang dapat memberikan perlindungan fisik untuk bentuk sediaan farmasi. Perbedaan Blister Transparan maupun Blister Opaque terletak pada penambahan Titanium dioksida ( $\text{TiO}_2$ ) pada kemasan Opaque. Dimana hasil pengukuran kadar Metilkobalamin lebih baik atau lebih stabil menggunakan kemasan Blister Opaque. Penambahan  $\text{TiO}_2$  pada kemasan blister selain memberikan warna putih pada kemasan juga sebagai penahan masuknya sinar matahari kedalam produk sediaan farmasi karena sifat dari  $\text{TiO}_2$  yaitu inert, tidak beracun, dan sebagai pelindung UV karena aktivitas fotokatalitiknya (Goudarzi *et al.*, 2017).

#### 4.1 Prediksi Waktu Kadaluausa

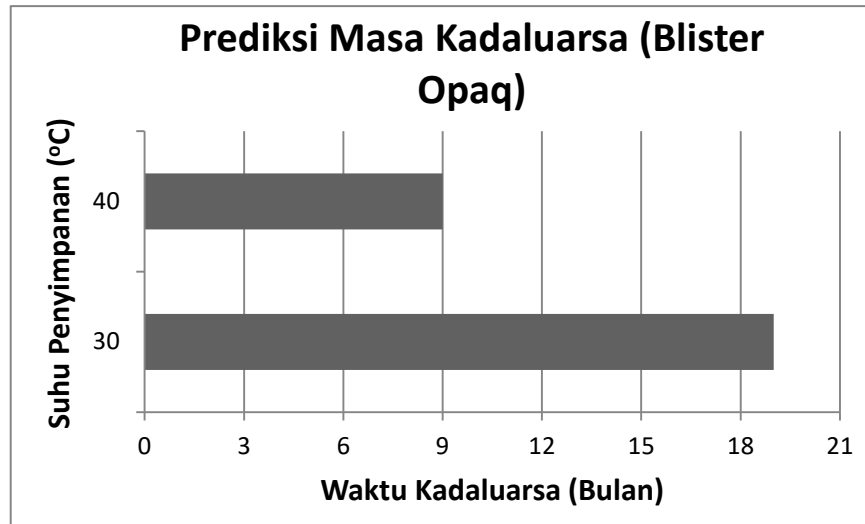
Prediksi waktu kadaluarsa obat dilakukan untuk menentukan batas penggunaan terakhir obat untuk terakhir dikonsumsi. Prediksi waktu kadaluarsa ini merupakan suatu proses perkiraan sistematis berdasarkan dari data stabilitas yang telah dilakukan. Perhitungan untuk menentukan waktu kadaluarsa menggunakan persamaan laju reaksi.



Gambar 9. Grafik prediksi waktu Kadaluarsa kapsul metilkobalamin kemasan blister transparan

Pada kemasan Blister Transparan Penyimpanan suhu 30°C menggunakan persamaan laju reaksi orde 0 melalui persamaan  $C_t = C_0 - kt$ . Dimana berdasarkan hubungan antara Kadar Kapsul Metilkobalamin (sumbu y) dengan waktu penyimpanan (sumbu x) yang menghasilkan nilai slope dan intersep yang digunakan untuk menghitung waktu kadaluarsa dari Kapsul Metilkobalamin. Sehingga diperoleh waktu kadaluarsa kemasan Blister Transparan 30°C selama 14 bulan.

Prediksi waktu kadaluarsa Kapsul Metilkobalamin pada kemasan Blister Transparan penyimpanan suhu 40°C menggunakan persamaan laju reaksi orde 1 yaitu  $kt = \ln(C_0/C_t)$  yang merupakan hubungan antara  $\ln$  kadar Kapsul Metilkobalamin (sumbu y) dengan waktu penyimpanan (sumbu x) yang menghasilkan nilai slope dan intersep yang digunakan untuk menghitung waktu kadaluarsa dari Kapsul Metilkobalamin. Sehingga diperoleh waktu kadaluarsa kemasan Blister Transparan 40°C selama 6 bulan. Perhitungan baik pada suhu 30°C dan 40°C terdapat pada lampiran 17.



Gambar 10. Grafik prediksi waktu kadaluarsa kapsul metilkobalamin kemasan blister opaque

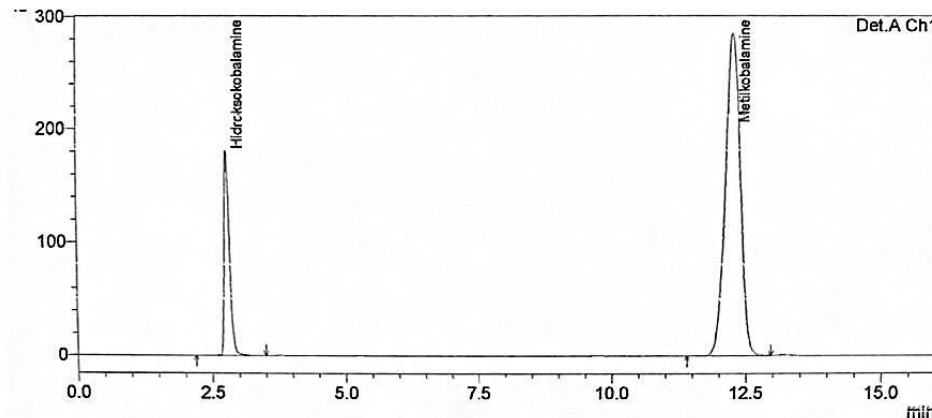
Pada kemasan Blister Opaque Penyimpanan suhu 30°C menggunakan persamaan laju reaksi orde 0 melalui persamaan  $C_t = C_0 - kt$ . Dimana berdasarkan hubungan antara Kadar Kapsul Metilkobalamin (sumbu y) dengan waktu penyimpanan (sumbu x) yang menghasilkan nilai slope dan intersep yang digunakan untuk menghitung waktu kadaluarsa dari Kapsul Metilkobalamin. Sehingga diperoleh waktu kadaluarsa kemasan Blister Opaque 30°C selama 19 bulan.

Prediksi waktu kadaluarsa Kapsul Metilkobalamin pada kemasan Blister Opaque penyimpanan suhu 40°C menggunakan persamaan laju reaksi orde 1 yaitu  $kt = \ln(C_0/C_t)$  yang merupakan hubungan antara  $\ln$  kadar metilkobalamine kapsul (sumbu y) dengan waktu penyimpanan (sumbu x) yang menghasilkan nilai slope dan intersep yang digunakan untuk menghitung waktu kadaluarsa dari Kapsul Metilkobalamin. Sehingga diperoleh waktu kadaluarsa kemasan Blister Opaque 40°C selama 9 bulan. Perhitungan baik pada suhu 30°C dan 40°C terdapat pada lampiran 17.

Metilkobalamin merupakan bentuk alami dari vitamin B12, namun merupakan bentuk yang paling sensitif terhadap cahaya matahari maupun suhu. Fotodegradasi dari Metilkobalamin secara spontan berubah menjadi Hidroskobalamin (Yefimov S, 2022). Dimana puncak Metilkobalamin yang terpapar terus menerus cahaya matahari mengalami penurunan dan sebanding dengan terjadinya kenaikan pada puncak Hidroskobalamin. Berikut merupakan



contoh Kapsul Metilkobalamin yang dipapar cahaya matahari selama 10 menit dan menghasilkan puncak Hidroksokobalamin yang tinggi. Puncak Metilkobalamin berada dimenit ke 12 dan puncak Hidroksokobalamin berada dimenit ke 2,5.



Gambar 11. Contoh larutan metilkobalamin yang dipapar cahaya matahari selama 10 menit menghasilkan puncak hidroksokobalamin.

Penurunan kadar Kapsul Metilkobalamin kemungkinan disebabkan paparan cahaya matahari dan perbedaan suhu saat penyimpanan. Dari hasil analisis kadar Kapsul Metilkobalamin kemasan Blister Opaque penyimpanan suhu 30°C merupakan yang terbaik, kemasan Blister Opaque mampu menahan atau menjaga kestabilan dari kadar Kapsul Metilkobalamin. Penambahan TiO<sub>2</sub> berpengaruh terhadap perlindungan Kapsul Metilkobalamin. Penurunan kadar Kapsul Metilkobalamin juga kemungkinan terjadi migrasi akibat dari proses pengemasan dan penyimpanan. Penurunan kadar mengakibatkan penurunan kualitas produk dan menimbulkan efek terhadap kesehatan. Migrasi dapat terjadi karena beberapa faktor yaitu jenis serta konsentrasi bahan kimia yang terkandung, sifat dan komposisi produk, suhu dan lama kontak serta kualitas dari zat obat tersebut.

## **BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN**

### **5.1 Kesimpulan**

Setelah dilakukan penelitian diperoleh perbedaan kemasan memberikan pengaruh yang berdampak pada kestabilan produk, walaupun tidak terlalu signifikan antara kemasan Blister Transparan dan Blister Opaque. Blister Opaque lebih baik dilihat dari sisi kadar Metilkobalamin yang lebih stabil dibandingkan Blister Transparan karena mampu melindungi serbuk Metilkobalamin lebih baik dari paparan sinar matahari.

Perbedaan suhu baik dikemasan Blister Transparan maupun Blister Opaque sangat mempengaruhi kadar dari Metilkobalamin. Suhu terbaik untuk penyimpanan Kapsul Metilkobalamin adalah pada suhu 30°C dengan masa kadaluarsa Blister Transparan selama 14 bulan dan waktu kadaluarsa Blister Opaque selama 19 bulan.

### **5.2 Saran**

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan sebaiknya digunakan kemasan Blister Opaque sebagai kemasan Kapsul Metilkobalamin karena memiliki hasil masa kadaluarsa yang lebih lama dibanding kemasan Blister Transparan. Untuk pengujian lebih lanjut sebaiknya dilakukan dengan waktu yang lebih lama untuk mengetahui masa kadaluarsa yang sebenarnya.

## DAFTAR PUSTAKA

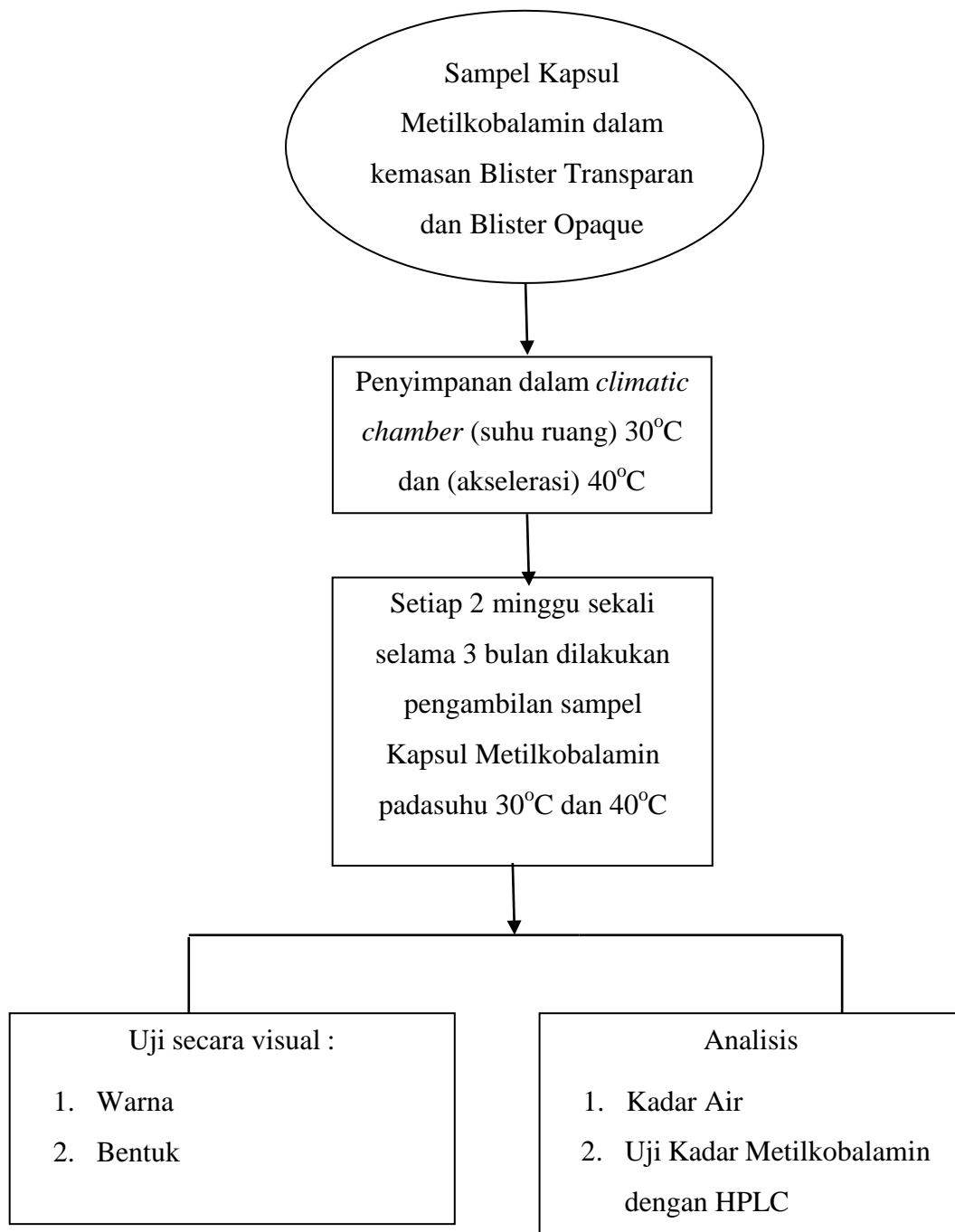
- Anonim. 2022. *Farmakope Indonesia. Edisi VI. Suplemen I Farmakope Indonesia*. Hal 119-121.
- Arshad Haroon et.al. 2013. Stability Studies of Amoxicillin Drug Product in Different Packaging Materials. *IJAPR Vol. 4 (9) 2275-2282*.
- Chawla, G., & Ranjan, C. 2016. Principle, Instrumentation, And Applications Of UPLC: A Novel Technique of Liquid chromatography. *Open Chemistry Journal*, 3(1) : 1-16.
- Dewan Eropa. *Farmakope Eropa*, edisi ke-10; Dewan Eropa: Strasbourg, Prancis, 2020.
- Demerre, LJ; Wilson, C. Fotolisis Vitamin B12. *Selai. farmasi. Asosiasi*. 1956,45,129–134.
- Fitriani, Y.N., INHS. Cakra., Yuliati, N., Aryantini. D., 2015. Formulasi and Evaluasi Stabilitas Fisik Suspensi Ubi Cilembu (*Ipomea batatas L.*) dengan Suspending Agent CMC Na dan PGS Sebagai Antihiperkolesterol. *Jurnal Farmasi Sains Dan Terapan*. Volume 2. Nomor 1.
- Goudarzi, V., Shahabi-Ghahfarrokhi, I., Babaei-Ghazvini, A., 2017. Preparation of ecofriendly UV-protective food packaging material by starch/TiO<sub>2</sub> biocomposite: Characterization. *International Journal of Biological Macromolecules* 95,306-313.
- Gokani., Desai., N. Kinjal., Rina. H. 2012. Stability Study : Regulatory Requirement. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Analysis*. Vol 2. No 3 : 62-67.
- Harborne JB. 1987. *Metode Fitokimia*, Ed. II. ITB. Bandung, 17-19.
- Hidayati Nurul. 2016. Pengaruh Kemasan Terhadap Aktivitas Bakteri Suspensi Eritromisin Setelah Penyinaran Dengan Sinar Matahari Langsung. *Jurnal Ilmiah Manuntung* 2 (1) 32-38.
- Hagen Nhomsal, Bizimana Thomas, Kayumba Claver, Khuluza Felix, Heide Lutz. 2020. *Plos One* 15 (9).
- Herrmann, W. and Obeid, R. 2011. Vitamin B12-Cobalamin. in Bor, M. V. B. and Nexø, E. (eds) *Vitamins in the prevention of human diseases*. Boston: De Gruyter, pp. 187–271.

- Jägerstad, M.; Arkbåge, K. Cobalamins | Sifat dan Penentuan. Di dalam Ensiklopedia Ilmu Pangan dan Gizi, edisi ke-2; Caballero, B., Ed.; Pers Akademik: Oxford, Inggris, 2003; hal.1419–1427, ISBN 978-0-12-227055-0. Kozyraki, R. and Cases, O. 2013. Vitamin B12 absorption: Mammalian physiology and acquired and inherited disorders. *Biochimie*, 95(5), pp. 1002–1007. doi: 10.1016/j.biochi.2012.11.004.
- Lachman, L., Lieberman, H. A., Kanig, J. L., 2007, Teori dan Praktek Farmasi Industri, Edisi ketiga, diterjemahkan oleh: Suyatmi, S., Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta, 760-779, 1514 – 1587.
- Lembar Data Keamanan Cyanocobalamin; Nomor Produk: PHR1234; Nomor CAS: 68-19-9; Merck Iife Science Srl: Milano, Italia, 2021.
- Lindstrand K. Isolasi metilkobalamin dari bahan sumber alami. *Alam*. 1964; 204: 188-189.
- Okuda, K.; Yashima, K.; Kitazaki, T.; Takara, I. Penyerapan Usus dan Perubahan Kimia Metilkobalamin Secara Bersamaan. *J.Lab. Klinik. medis*.1973,81, 557–567.
- Paulus, C.; Brady, DM Perbandingan Bioavailabilitas dan Pemanfaatan Bentuk Tertentu B12 Suplemen yang Berpotensi Mengurangi B12-Polimorfisme Genetik Terkait. *Integrasikan. medis*.2017,16, 42–49.
- Pareek et. Al. Pharmaceutical Packaging : Current Trend and Future. *Int J of Pharmaceutical Sciences*. 2014. Vol. 1 (4) : 200-206.
- Pawlak, R., Lester, S. E. and Babatunde, T. 2014. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68, pp. 541–548. doi: 10.1038/ejcn.2014.46.
- Saeki, T.; Katagiri, Y.; Hirano, H.; Naora, K. Fotostabilitas Mecobalamin dalam Tablet dan Kapsul pada Tingkat Pengeluaran. *Shimane J.Med. Sains*.1984,8, 1–8.
- Tucker, K. L. et al. 2000. Plasma vitamin B-12 concentrations relate to intake source in the framingham off spring study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71, pp. 514–522. doi:10.1093/ajcn/71.2.514.
- Willard HH, Merritt LL (Jr), Dean JA, Settle FA (Jr). 1988. Instrumental Methods

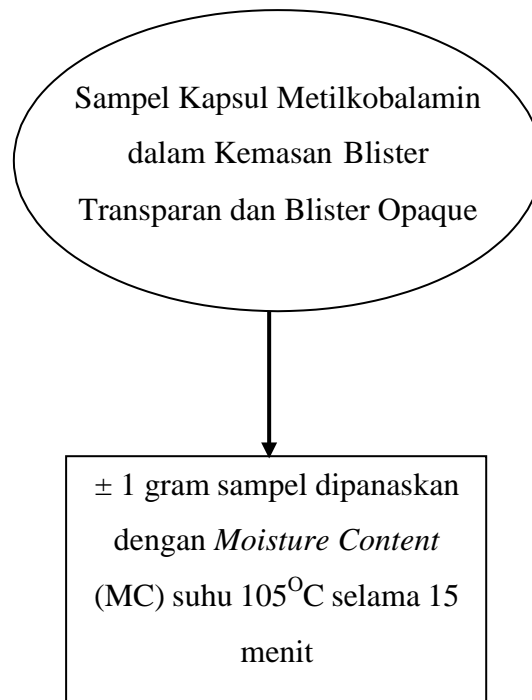
- of Analysis 7th Ed. Wadworth. Inc. Belmont, California USA, 580-613
- World Health Organization. Guidelines on Packaging for Pharmaceutical Product. Annex 9. WHO Technical Report Series No. 902 ; 2002.
- World Health Organization 2006. Guidelines on Food Fortification With Micronutrients. doi: 10.1242/jeb.02490.
- Yang Yongsheng et.al. 2009. Comparative Stability of Repacked Metoprolol Tartrate Tablets. International Journal of Pharmaceuticals 385 (2010) 92-97.
- Yefimov, S. (2022) Kinetika Konversi Spontan Methylcobalamin menjadi Hydroxocobalamin dalam Larutan Berair dan Metanol HPLC/MS. Sch Acad J Farmasi, 11(10), 176-181.
- Yulianita Rini, Sopyan Iyan, Gazzila Mohd Amirah, Muchtaridi. 2021. A Novel Stability Study of Simvastatin Generic Tablet in Public Pharmacy Facilities of Purwakarta, Indonesia. Indonesian Jurnal of Pharmacy Vol. 32 (4) 2021 : 458-562
- Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: vitamin pembunuh rasa sakit yang potensial. Plastik Syaraf. 2013; 2013: 424651.
- Zadbuke et.al. Recent Trends and Future of Pharmaceutical Packaging Technology. J of Pharmacy and Bioapplied Sciences. 2013. Vol. 5 (2): 98-11.

## LAMPIRAN

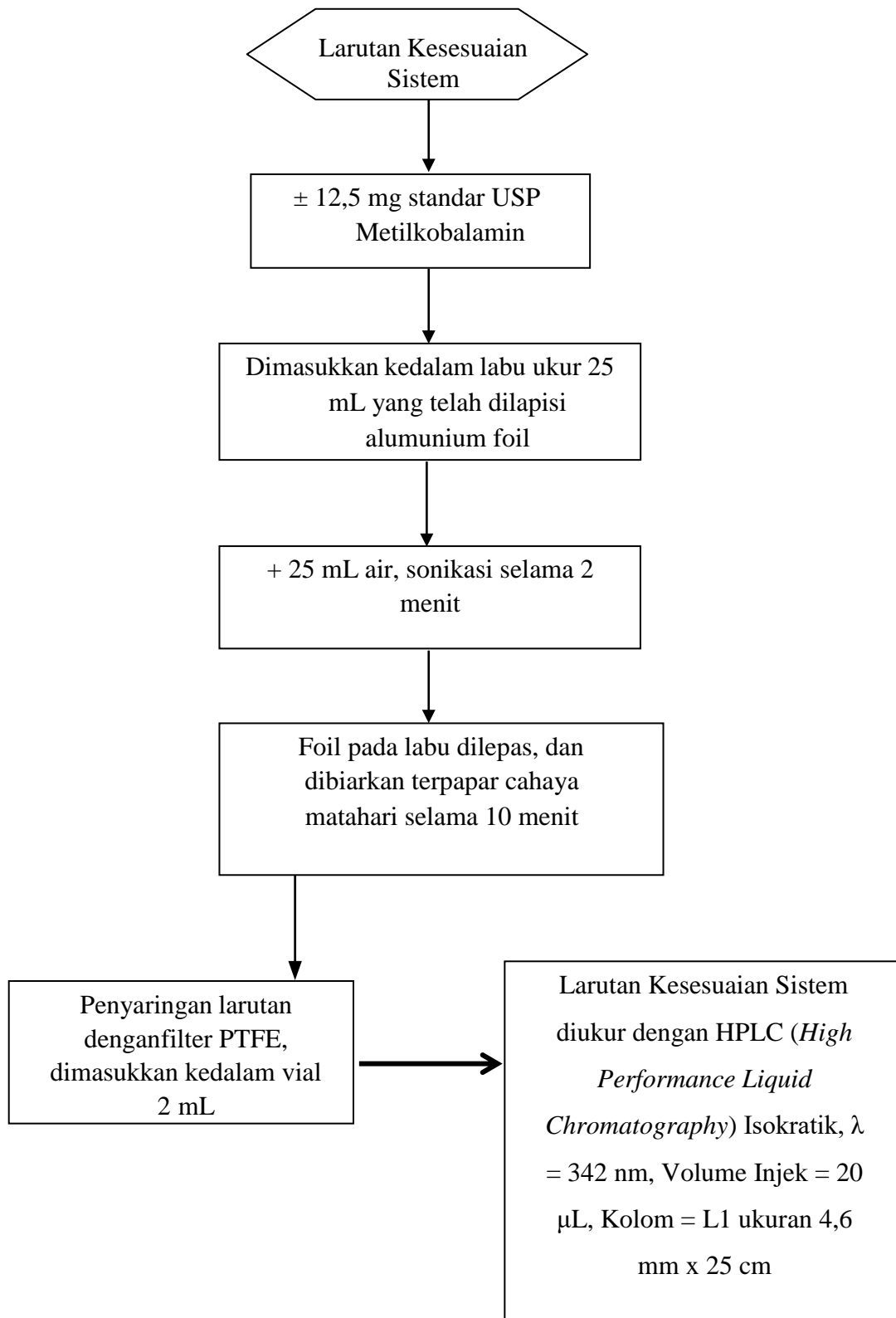
Lampiran 1. Diagram Alir Penelitian



## Lampiran 2. Uji Kadar Air Kapsul Metilkobalamin

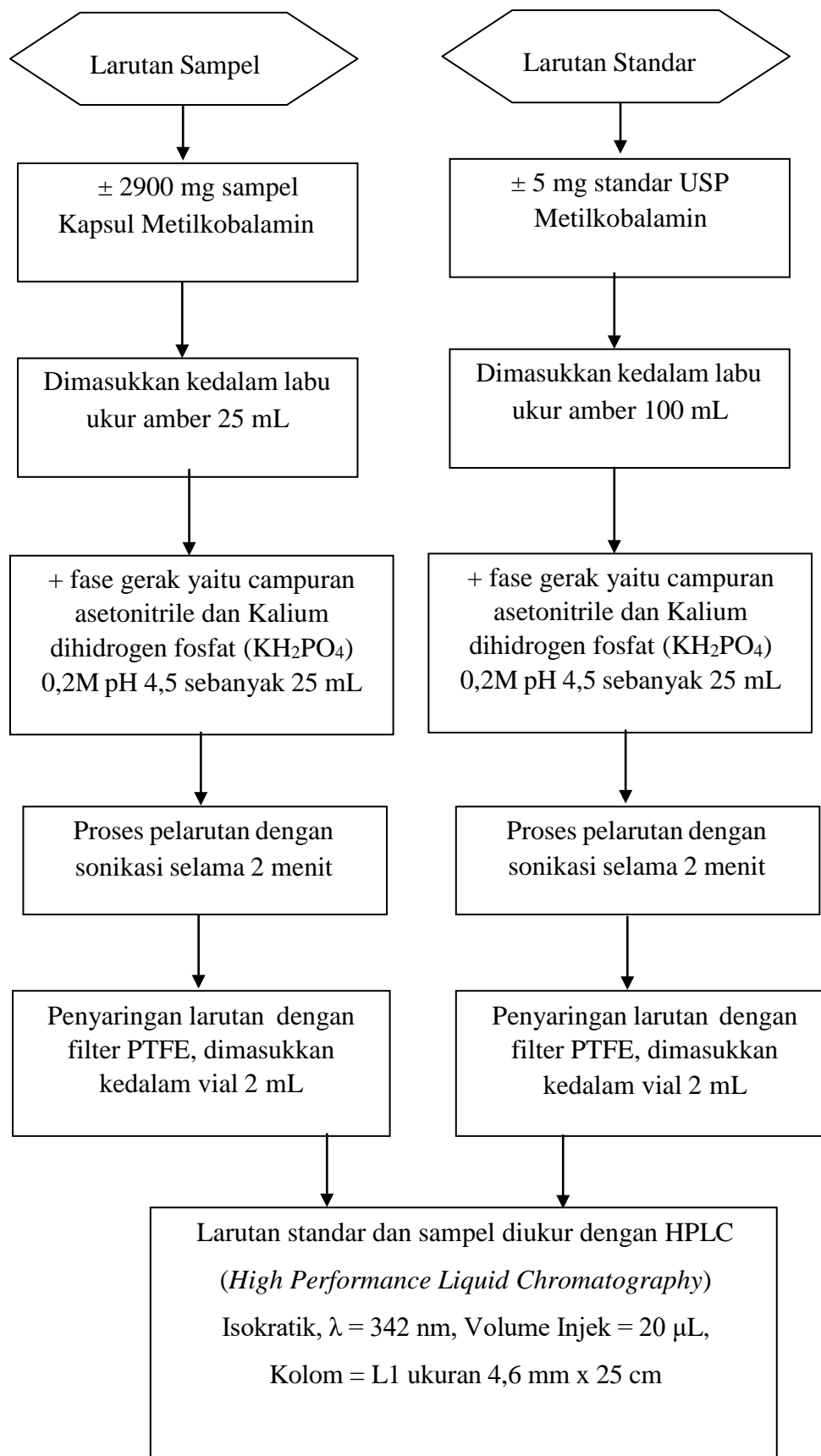


## Lampiran 3. Pembuatan Larutan Kesesuaian Sistem Kapsul Metilkobalamin





## Lampiran 4. Uji Kadar Kapsul Metilkobalamin







## Lampiran 5. Uji Fisik Serbuk Kapsul Metilkobalamin


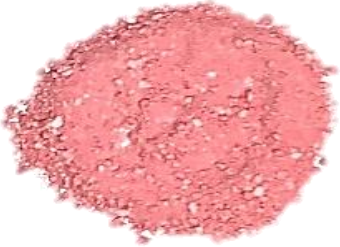

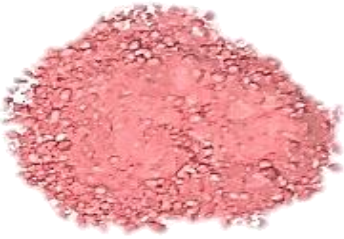


Gambar 12. Serbuk kapsul metilkobalamin 0 minggu


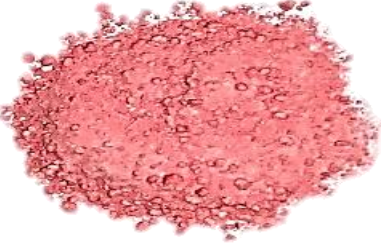
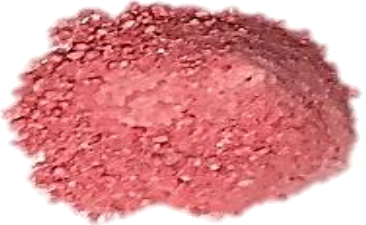

Tabel 4. Serbuk kapsul metilkobalamin 2 minggu

No	Serbuk Metilkobalamin	Keterangan
1		Kemasan Blister Transparan 30°C
2		Kemasan Blister Transparan 40°C
3		Kemasan Blister Opaq 30°C
4		Kemasan Blister Opaq 40°C


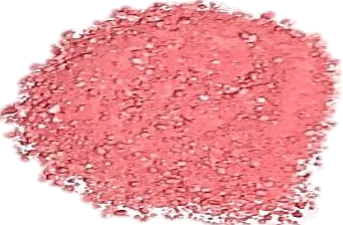
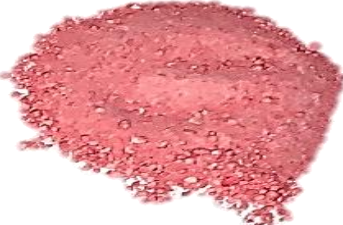
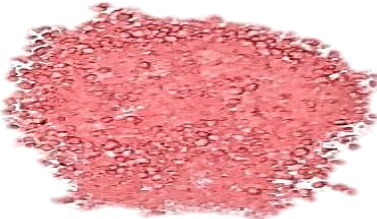
Tabel 5. Serbuk kapsul metilkobalamin 4 minggu

No	Serbuk Metilkobalamin	Keterangan
1	 A pile of red powder, appearing as a slightly irregular, rounded mound with a fine, granular texture.	Kemasan Blister Transparan 30°C
2	 A pile of red powder, appearing as a more rounded and uniform mound compared to sample 1.	Kemasan Blister Transparan 40°C
3	 A pile of red powder, appearing as a rounded mound with a slightly more compact and layered appearance.	Kemasan Blister Opaq 30°C
4	 A pile of red powder, appearing as a rounded mound with a very fine and uniform texture.	Kemasan Blister Opaq 40°C

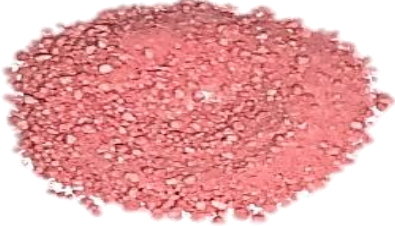
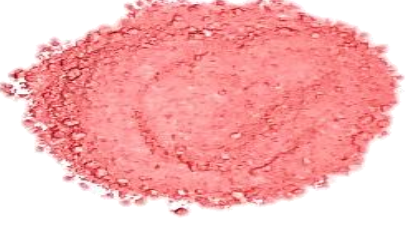


Tabel 6. Serbuk kapsul metilkobalamin 6 minggu

No	Serbuk Metilkobalamin	Keterangan
1	 A pile of bright red, fine-grained powder.	Kemasan Blister Transparan 30°C
2	 A pile of bright red, fine-grained powder, similar to sample 1.	Kemasan Blister Transparan 40°C
3	 A pile of bright red, fine-grained powder, similar to sample 1.	Kemasan Blister Opaq 30°C
4	 A pile of bright red, fine-grained powder, similar to sample 1.	Kemasan Blister Opaq 40°C

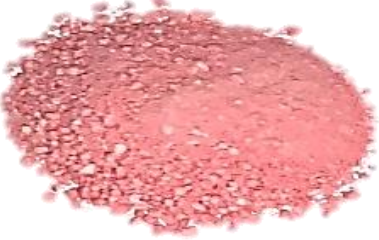

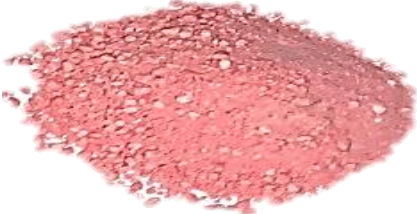

Tabel 7. Serbuk kapsul metilkobalamin 8 minggu

No	Serbuk Metilkobalamin	Keterangan
1	 A pile of bright red, fine-grained powder, appearing uniform in color and texture.	Kemasan Blister Transparan 30°C
2	 A pile of bright red, fine-grained powder, similar to sample 1 but with slightly more irregular edges.	Kemasan Blister Transparan 40°C
3	 A pile of bright red, fine-grained powder, showing some darker spots and a slightly more uneven texture.	Kemasan Blister Opaq 30°C
4	 A pile of bright red, fine-grained powder, appearing uniform in color and texture, similar to sample 1.	Kemasan Blister Opaq 40°C

Tabel 8. Serbuk kapsul metilkobalamin 10 minggu.

No	Serbuk Metilkobalamin	Keterangan
1	 A pile of bright red, fine-grained powder, appearing as a dense, slightly irregular mound.	Kemasan Blister Transparan 30°C
2	 A pile of bright red powder, similar to sample 1 but with a more pronounced circular shape and some surface texture.	Kemasan Blister Transparan 40°C
3	 A pile of bright red powder, showing a more irregular and textured surface compared to the other samples.	Kemasan Blister Opaq 30°C
4	 A pile of bright red powder, appearing as a smooth, well-defined circular mound.	Kemasan Blister Opaq 40°C

Tabel 9. Serbuk kapsul metilkobalamin 12 minggu

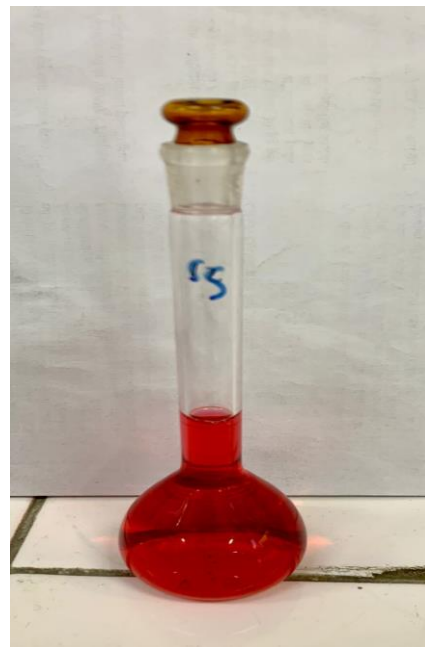
No	Serbuk Metilkobalamin	Keterangan
1	 A pile of fine, reddish-brown powder, appearing as a dense, slightly irregular mound.	Kemasan Blister Transparan 30°C
2	 A pile of fine, reddish-brown powder, similar in appearance to sample 1, with a slightly different texture.	Kemasan Blister Transparan 40°C
3	 A pile of fine, reddish-brown powder, showing a more granular and uneven texture compared to the other samples.	Kemasan Blister Opaq 30°C
4	 A pile of fine, reddish-brown powder, appearing as a dense, slightly irregular mound, similar to sample 1.	Kemasan Blister Opaq 40°C



Lampiran 6. Sampel Kapsul Metilkobalamin yang dikemas dengan Kemasan Blister Transparan & Blister Opaque.

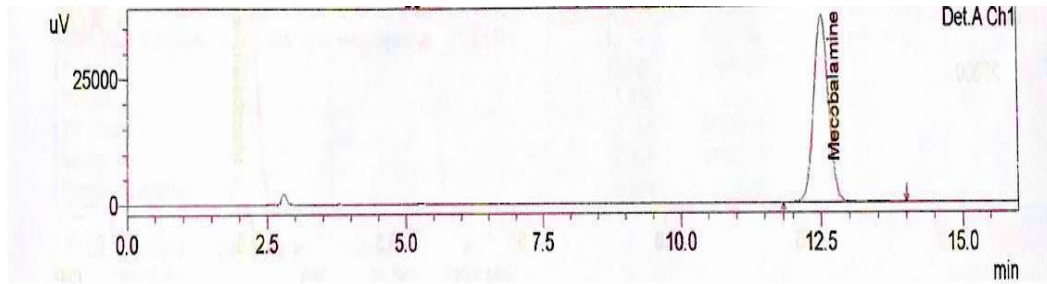


Lampiran 7. Larutan Kesesuaian Sistem yang disinari Cahaya Matahari selama 10 Menit.





## Lampiran 8. Puncak Metilkobalamin



## Lampiran 9. Perhitungan Kadar Kapsul Metilkobalamin Pada Kondisi Awal

Kapsul Metilkobalamin						
Sebelum Dikemas						
0 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,604	56,040	51,288	669063	625490	100,57	102,731
5,604	56,040	51,288	669063	624332	100,57	102,541
5,604	56,040	50,866	669063	624365	100,57	103,398
5,604	56,040	50,866	669063	624227	100,57	103,375
					<b>Rata-rata</b>	<b>103,011</b>
					<b>SD</b>	<b>0,440</b>
					<b>RSD</b>	<b>0,427</b>

## Perhitungan Konsentrasi Standar

$$\text{Cst(Standar)} = \frac{\text{Bobot Standar}}{\text{Volume Labu}} \times 1000$$

$$\text{Cst(Standar)} = \frac{5,604 \text{ mg}}{100} \times 1000 = 56,040 \text{ ppm}$$

## Perhitungan Konsentrasi Sampel

$$\text{Csp(Sampel)} = \frac{\text{Bobot Sampel}}{\text{Bobot Rata-rata}} \times \frac{\text{Kandungan}}{\text{Volume Labu}} \times 1000$$

$$\text{Csp(Sampel)}_1 = \frac{2935,12 \text{ mg}}{286,14} \times \frac{0,5}{100} \times 1000 = 51,288 \text{ ppm}$$

$$\text{Csp(Sampel)}_2 = \frac{2910,95 \text{ mg}}{286,14} \times \frac{0,5}{100} \times 1000 = 50,866 \text{ ppm}$$

$$\text{Kadar} = \frac{\text{LA Sampel}}{\text{LA Standar}} \times \frac{\text{Konsentrasi Sampel}}{\text{Konsentrasi Standar}} \times \% \text{ Potensi}$$

$$\text{Kadar (Simplo)}_1 = \frac{625490}{669063} \times \frac{51,288}{56,040} \times 100,57 \% = 102,731 \%$$

$$\text{Kadar (Simplo)}_2 = \frac{624332}{669063} \times \frac{51,288}{56,040} \times 100,57 \% = 102,541 \%$$

$$\text{Kadar (Duplo)}_1 = \frac{624365}{669063} \times \frac{50,866}{56,040} \times 100,57 \% = 103,398 \%$$

$$\text{Kadar (Duplo)}_2 = \frac{624227}{669063} \times \frac{50,866}{56,040} \times 100,57 \% = 103,375 \%$$

Dari hasil diatas diperoleh kadar rata-rata Kapsul Metilkobalamin sebesar 103,011 %.

Lampiran 10. Perhitungan Kadar Kapsul Metilkobalamin 2 Minggu.

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Transparan 30°C						
2 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,824	58,240	51,213	673356	598214	100,57	101,606
5,824	58,240	51,213	673356	597865	100,57	101,546
5,824	58,240	53,413	673356	641540	100,57	104,478
5,824	58,240	53,413	673356	640174	100,57	104,255
					<b>Rata-rata</b>	<b>102,971</b>
					<b>SD</b>	<b>1,614</b>
					<b>RSD</b>	<b>1,567</b>

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Transparan 40°C						
2 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,824	58,240	48,419	673356	565498	100,57	101,592
5,824	58,240	48,419	673356	565886	100,57	101,662
5,824	58,240	49,129	673356	571096	100,57	101,115
5,824	58,240	49,129	673356	571002	100,57	101,099
					<b>Rata-rata</b>	<b>101,367</b>
					<b>SD</b>	<b>0,302</b>
					<b>RSD</b>	<b>0,298</b>

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Opaque 30°C						
2 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,824	58,240	47,527	673714	553664	100,57	101,280
5,824	58,240	47,527	673714	553508	100,57	101,252
5,824	58,240	49,371	673714	595137	100,57	104,800
5,824	58,240	49,371	673714	594573	100,57	104,701
					<b>Rata-rata</b>	<b>103,008</b>
					<b>SD</b>	<b>2,012</b>
					<b>RSD</b>	<b>1,953</b>

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Opaque 40°C						
2 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,824	58,240	51,496	673714	603785	100,57	101,936
5,824	58,240	51,496	673714	601942	100,57	101,625
5,824	58,240	53,473	673714	626222	100,57	101,814
5,824	58,240	53,473	673714	626313	100,57	101,828
					<b>Rata-rata</b>	<b>101,801</b>
					<b>SD</b>	<b>0,129</b>
					<b>RSD</b>	<b>0,127</b>

Lampiran 11. Perhitungan Kadar Kapsul Metilkobalamin 4 Minggu.

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Transparan 30°C						
4 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,232	52,320	49,859	674179	654268	100,57	102,417
5,232	52,320	49,859	674179	654016	100,57	102,377
5,232	52,320	49,824	674179	652811	100,57	102,261
5,232	52,320	49,824	674179	652791	100,57	102,258
					<b>Rata-rata</b>	<b>102,328</b>
					<b>SD</b>	<b>0,081</b>
					<b>RSD</b>	<b>0,079</b>

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Transparan 40°C						
4 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,232	52,320	48,877	674179	622861	100,57	99,460
5,232	52,320	48,877	674179	620643	100,57	99,106
5,232	52,320	48,747	674179	621348	100,57	99,484
5,232	52,320	48,747	674179	620202	100,57	99,300
					<b>Rata-rata</b>	<b>99,337</b>
					<b>SD</b>	<b>0,175</b>
					<b>RSD</b>	<b>0,176</b>

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Opaque 30°C						
4 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,232	52,320	51,030	673356	669881	100,57	102,581
5,232	52,320	51,030	673356	670377	100,57	102,657
5,232	52,320	51,275	673356	673472	100,57	102,637
5,232	52,320	51,275	673356	673209	100,57	102,597
					<b>Rata-rata</b>	<b>102,618</b>
					<b>SD</b>	<b>0,035</b>
					<b>RSD</b>	<b>0,034</b>

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Opaque 40°C						
4 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,232	52,320	50,142	673356	637802	100,57	99,398
5,232	52,320	50,142	673356	637284	100,57	99,318
5,232	52,320	50,912	673356	669885	100,57	102,819
5,232	52,320	50,912	673356	666542	100,57	102,306
					<b>Rata-rata</b>	<b>100,960</b>
					<b>SD</b>	<b>1,862</b>
					<b>RSD</b>	<b>1,845</b>

Lampiran 12. Perhitungan Kadar Kapsul Metilkobalamin 6 Minggu.

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Transparan 30°C						
6 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,192	51,920	49,385	662506	640735	100,57	102,258
5,192	51,920	49,385	662506	636946	100,57	101,653
5,192	51,920	49,420	662506	640287	100,57	102,114
5,192	51,920	49,420	662506	636522	100,57	101,514
					<b>Rata-rata</b>	<b>101,885</b>
					<b>SD</b>	<b>0,357</b>
					<b>RSD</b>	<b>0,351</b>

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Transparan 40°C						
6 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,192	51,920	49,050	662506	623381	100,57	100,167
5,192	51,920	49,050	662506	621650	100,57	99,889
5,192	51,920	49,088	662506	606731	100,57	97,418
5,192	51,920	49,088	662506	604590	100,57	97,074
					<b>Rata-rata</b>	<b>98,637</b>
					<b>SD</b>	<b>1,616</b>
					<b>RSD</b>	<b>1,639</b>

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Opaque 30°C						
6 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,192	51,920	50,733	666204	659633	100,57	101,908
5,192	51,920	50,733	666204	662464	100,57	102,345
5,192	51,920	50,792	666204	662056	100,57	102,163
5,192	51,920	50,792	666204	660047	100,57	101,853
					<b>Rata-rata</b>	<b>102,067</b>
					<b>SD</b>	<b>0,229</b>
					<b>RSD</b>	<b>0,225</b>

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Opaque 40°C						
6 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,192	51,920	48,053	666204	607266	100,57	99,050
5,192	51,920	48,053	666204	605135	100,57	98,702
5,192	51,920	48,493	666204	624331	100,57	100,909
5,192	51,920	48,493	666204	627725	100,57	101,458
					<b>Rata-rata</b>	<b>100,030</b>
					<b>SD</b>	<b>1,358</b>
					<b>RSD</b>	<b>1,358</b>

Lampiran 13. Perhitungan Kadar Kapsul Metilkobalamin 8 Minggu.

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Transparan 30°C						
8 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,528	55,280	47,865	697215	614679	100,57	102,401
5,528	55,280	47,865	697215	612194	100,57	101,987
5,528	55,280	47,872	697215	608312	100,57	101,324
5,528	55,280	47,872	697215	609206	100,57	101,472
					<b>Rata-rata</b>	<b>101,796</b>
					<b>SD</b>	<b>0,493</b>
					<b>RSD</b>	<b>0,485</b>



Kapsul Metilkobalamin						
Blister Transparan 40°C						
8 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,528	55,280	52,322	697215	642775	100,57	97,958
5,528	55,280	52,322	697215	640252	100,57	97,574
5,528	55,280	51,551	697215	639403	100,57	98,903
5,528	55,280	51,551	697215	639974	100,57	98,991
					<b>Rata-rata</b>	<b>98,356</b>
					<b>SD</b>	<b>0,701</b>
					<b>RSD</b>	<b>0,712</b>

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Opaque 30°C						
8 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,528	55,280	50,937	699960	654623	100,57	102,075
5,528	55,280	50,937	699960	652136	100,57	101,687
5,528	55,280	50,899	699960	656960	100,57	102,516
5,528	55,280	50,899	699960	658811	100,57	102,804
					<b>Rata-rata</b>	<b>102,271</b>
					<b>SD</b>	<b>0,491</b>
					<b>RSD</b>	<b>0,480</b>

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Opaque 40°C						
8 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,528	55,280	50,157	699960	631183	100,57	99,951
5,528	55,280	50,157	699960	629197	100,57	99,637
5,528	55,280	50,067	699960	630890	100,57	100,085
5,528	55,280	50,067	699960	627676	100,57	99,575
					<b>Rata-rata</b>	<b>99,812</b>
					<b>SD</b>	<b>0,245</b>
					<b>RSD</b>	<b>0,246</b>

Lampiran 14. Perhitungan Kadar Kapsul Metilkobalamin 10 Minggu.

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Transparan 30°C						
10 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,808	58,080	50,169	675747	597243	100,57	102,902
5,808	58,080	50,169	675747	593905	100,57	102,327
5,808	58,080	48,659	675747	565081	100,57	100,382
5,808	58,080	48,659	675747	563181	100,57	100,044
					<b>Rata-rata</b>	<b>101,414</b>
					<b>SD</b>	<b>1,413</b>
					<b>RSD</b>	<b>1,393</b>

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Transparan 40°C						
10 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,808	58,080	49,572	675747	567546	100,57	98,964
5,808	58,080	49,572	675747	568440	100,57	99,120
5,808	58,080	49,458	675747	553445	100,57	96,727
5,808	58,080	49,458	675747	551428	100,57	96,375
					<b>Rata-rata</b>	<b>97,797</b>
					<b>SD</b>	<b>1,447</b>
					<b>RSD</b>	<b>1,479</b>

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Opaque 30°C						
10 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,808	58,080	51,078	672009	603283	100,57	102,661
5,808	58,080	51,078	672009	601618	100,57	102,377
5,808	58,080	51,259	672009	595186	100,57	100,925
5,808	58,080	51,259	672009	591709	100,57	100,335
					<b>Rata-rata</b>	<b>101,574</b>
					<b>SD</b>	<b>1,123</b>
					<b>RSD</b>	<b>1,105</b>

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Opaque 40°C						
10 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,808	58,080	53,833	672009	622917	100,57	100,577
5,808	58,080	53,833	672009	622740	100,57	100,549
5,808	58,080	53,656	672009	607044	100,57	98,338
5,808	58,080	53,656	672009	607044	100,57	98,338
					<b>Rata-rata</b>	<b>99,450</b>
					<b>SD</b>	<b>1,285</b>
					<b>RSD</b>	<b>1,292</b>

Lampiran 15. Perhitungan Kadar Kapsul Metilkobalamin 12 Minggu.

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Transparan 30°C						
12 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,232	52,320	48,897	665196	624191	100,57	100,978
5,232	52,320	48,897	665196	622123	100,57	100,643
5,232	52,320	48,932	665196	625106	100,57	101,052
5,232	52,320	48,932	665196	621298	100,57	100,436
					<b>Rata-rata</b>	<b>100,777</b>
					<b>SD</b>	<b>0,289</b>
					<b>RSD</b>	<b>0,286</b>

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Transparan 40°C						
12 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,232	52,320	50,117	665196	626222	100,57	98,840
5,232	52,320	50,117	665196	623186	100,57	98,360
5,232	52,320	50,693	665196	624096	100,57	97,384
5,232	52,320	50,693	665196	623514	100,57	97,293
					<b>Rata-rata</b>	<b>97,969</b>
					<b>SD</b>	<b>0,755</b>
					<b>RSD</b>	<b>0,771</b>

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Opaque 30°C						
12 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,232	52,320	50,696	649633	636827	100,57	101,747
5,232	52,320	50,696	649633	634305	100,57	101,344
5,232	52,320	50,746	649633	637548	100,57	101,761
5,232	52,320	50,746	649633	634608	100,57	101,292
					<b>Rata-rata</b>	<b>101,536</b>
					<b>SD</b>	<b>0,253</b>
					<b>RSD</b>	<b>0,249</b>

Kapsul Metilkobalamin						
Blister Opaque 40°C						
12 Minggu						
Wst (mg)	Cst (ppm)	Csp (ppm)	LA st	LA sp	Potensi (%)	Kadar (%)
5,232	52,320	52,025	649633	638205	100,57	99,361
5,232	52,320	52,025	649633	636267	100,57	99,059
5,232	52,320	51,941	649633	638559	100,57	99,577
5,232	52,320	51,941	649633	635475	100,57	99,097
					<b>Rata-rata</b>	<b>99,274</b>
					<b>SD</b>	<b>0,243</b>
					<b>RSD</b>	<b>0,245</b>

Lampiran 16. Uji ANOVA Pada Kadar Kapsul Metilkobalamin Terhadap Perbedaan Jenis Kemasan & Perbedaan Suhu Penyimpanan.

#### Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: Kadar

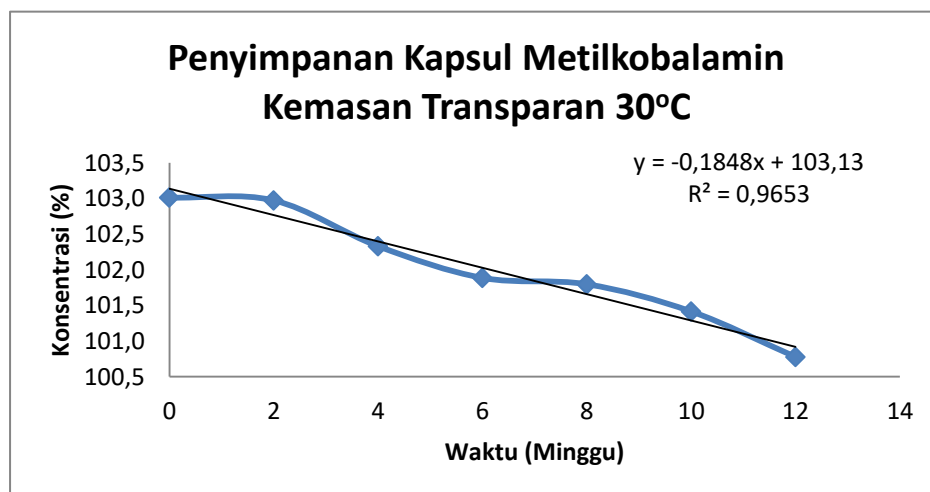
Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	35,662 <sup>a</sup>	3	11,887	6,996	,002
Intercept	286250,297	1	286250,297	168459,582	<,001
Kemasan	3,407	1	3,407	2,005	,170
Suhu	30,986	1	30,986	18,235	<,001
Kemasan * Suhu	1,269	1	1,269	,747	,396
Error	40,781	24	1,699		
Total	286326,740	28			
Corrected Total	76,443	27			

a. R Squared = ,467 (Adjusted R Squared = ,400)

Lampiran 17. Penentuan Umur Simpan Kapsul Metilkobalamin Kemasan Blister Transparan & Blister Opaque.

Tabel 10. Penentuan Umur Simpan Kapsul Metilkobalamin Kemasan Blister Transparan.

Temperatur						
Waktu (Minggu)	30 °C			40 °C		
	Kons	Ln(kons)	1/(kons)	Kons	Ln(kons)	1/(kons)
0	103,011	4,63484	0,00971	103,011	4,63484	0,00971
2	102,971	4,63445	0,00971	101,367	4,61875	0,21651
4	102,328	4,62818	0,00977	99,337	4,59852	0,21746
6	101,885	4,62384	0,00981	98,637	4,59145	0,21780
8	101,796	4,62297	0,00982	98,356	4,58859	0,21793
10	101,414	4,61921	0,00986	97,797	4,58289	0,21820
12	100,777	4,61291	0,00992	97,969	4,58465	0,21812
<b>R<sup>2</sup></b>	0,965305	0,965052	0,964773	0,834199	0,837604	0,381263
<b>A</b>	-0,184786	-0,001812	0,000018	-0,415125	-0,004146	0,011234
<b>B</b>	103,134714	4,636071	0,009695	101,987036	4,624832	0,120558



Gambar 13. Grafik Kapsul Metilkobalamin Kemasan Blister Transparan 30°C

### Persamaan Laju Reaksi & t90

Orde 0

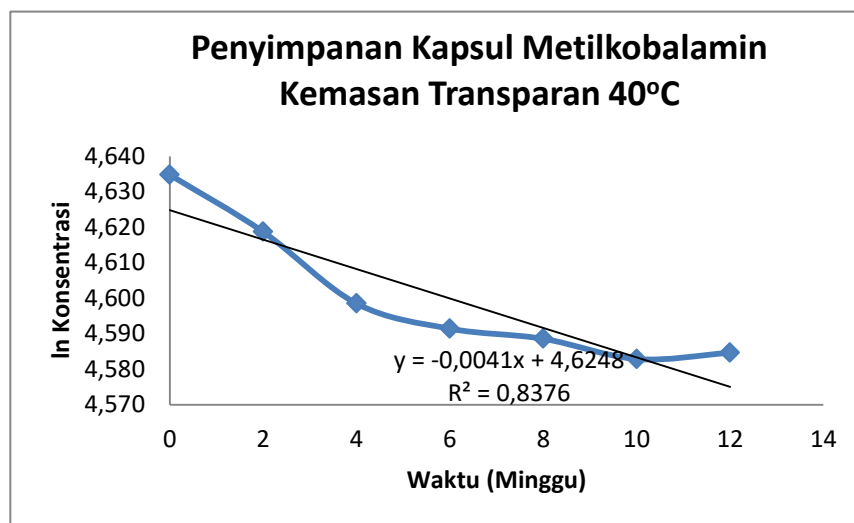
$$k = \frac{C_0 - C_t}{t}$$

$$C_t = C_0 - Kt$$

$$t_{90} = \frac{0,1 \times C_0}{k}$$

$$t = \frac{0,1 \times 103,011}{0,1848}$$

$$t = 55,741 \text{ Minggu} \rightarrow 14 \text{ Bulan}$$



Gambar 14. Grafik Kapsul Metilkobalamin Kemasan Blister Transparan 40°C

Orde 1

$$kt = \frac{\ln C_0}{\ln C_t}$$

$$k.t_{90} = \frac{\ln C_0}{\ln 0,9 C_0}$$

$$t_{90} = \frac{\ln 1,111}{k}$$

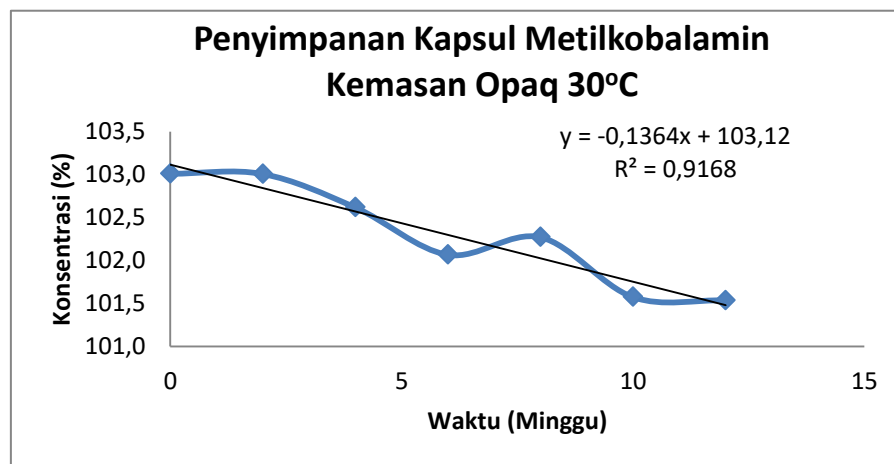
$$t = \frac{0,105}{0,004146}$$

$$t = 25,326 \text{ Minggu} \rightarrow 6 \text{ Bulan}$$



Tabel 11. Penentuan Umur Simpan Kapsul Metilkobalamin Kemasan Blister Opaque.

Temperatur						
Waktu (Minggu)	30 °C			40 °C		
	Kons	Ln(kons)	1/(kons)	Kons	Ln(kons)	1/(kons)
0	103,011	4,63484	0,00971	103,011	4,63484	0,00971
2	103,008	4,63481	0,00971	101,801	4,62302	0,21631
4	102,618	4,63101	0,00974	100,960	4,61472	0,21670
6	102,067	4,62563	0,00980	100,030	4,60547	0,21713
8	102,271	4,62763	0,00978	99,812	4,60329	0,21724
10	101,574	4,62079	0,00985	99,450	4,59966	0,21741
12	101,536	4,62041	0,00985	99,274	4,59788	0,21749
R <sup>2</sup>	0,916812	0,916673	0,916527	0,911193	0,913607	0,379916
A	-0,136429	-0,001334	0,000013	-0,304661	-0,003018	0,011180
B	103,116429	4,635876	0,009697	102,447679	4,629378	0,120345



Gambar 15. Grafik Kapsul Metilkobalamin Kemasan Blister Opaque 30°C

**Persamaan Laju Reaksi & t90**

Orde 0

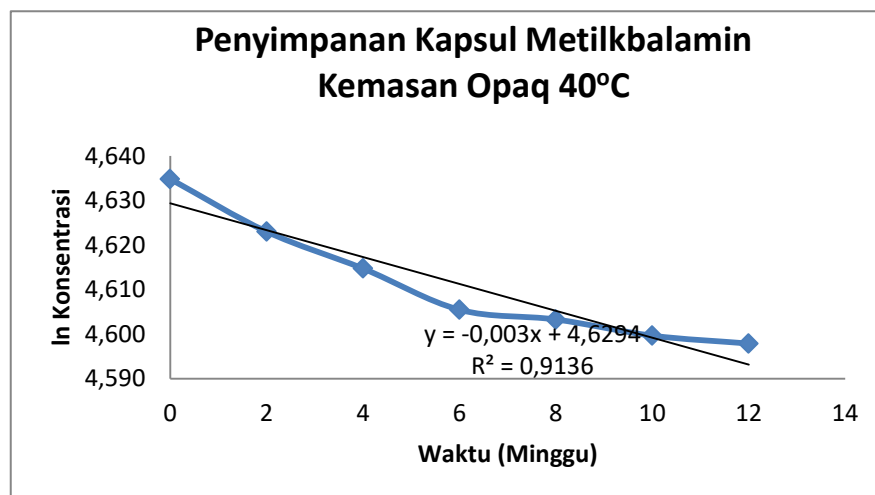
$$k = \frac{C_0 - C_t}{t}$$

$$C_t = C_0 - Kt$$

$$t_{90} = \frac{0,1 \times C_0}{k}$$

$$t = \frac{0,1 \times 103,011}{0,136429}$$

$$t = 75,505 \text{ Minggu} \rightarrow 19 \text{ Bulan}$$



Gambar 16. Grafik Kapsul Metilkobalamin Kemasan Blister Opaque 40°C .

Orde 1

$$kt = \frac{\ln C_0}{\ln C_t}$$

$$k.t_{90} = \frac{\ln C_0}{\ln 0,9 C_0}$$

$$t_{90} = \frac{\ln 1,111}{k}$$

$$t = \frac{0,105}{0,003018}$$

$$t = 34,788 \text{ Minggu} \rightarrow 9 \text{ Bulan}$$