Artikel Penelitian

Pengaruh Penyimpanan Terhadap Kadar Sediaan Injeksi Mecobalamin Dengan Metode

Spektrofotometri UV-VIS

Fathul Hidayatul Hasanah1\* , Deny Budi L.2, Erna Fitriany2

1 Jurusan Farmasi, IIK Bhakti Wiyata Kediri, Jl. KH Wachid Hasyim No.65, Bandar Lor, Kec. Mojoroto, Kota Kediri, Jawa Timur 64114

 2Akademi Farmasi Mitra Sehat Mandiri Sidoarjo Jl. Ki Hajar Dewantara No.200, Ngingas, Krian, Kec. Krian, Kabupaten Sidoarjo, Jawa Timur 61262

e-mail: fathul.hidayatul@iik.ac.id

\* Corresponding Author

***Abstract***

 *This scientific paper examines how mecobalamin injection preparations will be affected by the length of storage and can lead to a decrease in drug quality to drug damage. The material used for this research is mecobalamin pro-analysis from PT. Kalbe, chocolate ampoule injection mecobalamin, and aquadest. This research is an experimental study, which aims to determine the effect of storage time on the physical quality of mecobalamin injection preparations in brown ampoules using UV-Vis spectrophotometry method. The purpose of this study was to determine the levels of mecobalamin injection preparations that were affected by light for 24 hours with storage durations of 5 days, 10 days, 15 days, and 0 days as a control for comparison. A series of tests from this study concluded that temperature, humidity, light, the effect of storage time, and sample preparation affected the levels of mecobalamin injection preparations. Based on the determination of the concentration of mecobalamin injection in the test solution with different storage times, the results were not constant due to a decrease in levels, when compared to the control.*

*Keywords*: *Injection, Drug, Mecobalamin, injection rate*

**Abstrak**

 Penelitian ini membahas tentang sediaan mecobalamin injeksi dan pengaruhnya terhadap lamanya penyimpanan dan dapat mengakibatkan penurunan mutu obat hingga kerusakan obat. Bahan yang digunakan untuk penelitian ini adalah mecobalamin pro analisa dari PT. Kalbe, mecobalamin injeksi ampul coklat, dan aquadest. Penelitian ini adalah penelitian yang bersifat eksperimental, yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh lamanya penyimpanan terhadap kadar sediaan injeksi mecobalamin, pada sediaan ampul berwarna coklat dengan menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis. Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar obat sediaan mecobalamin injeksi yang dipengaruhi oleh cahaya lampu selama 24 jam dengan lamanya penyimpanan selama 5 hari, 10 hari, 15 hari, dan 0 hari sebagai kontrol untuk perbandingan. Sederet uji dari penelitian ini menyimpulkan bahwa suhu, kelembapan, cahaya, pengaruh lamanya penyimpanan, serta preparasi sampel mempengaruhi kadar sediaan injeksi mecobalamin. Berdasarkan penentuan kadar mecobalamin injeksi didalam larutan uji dengan lama penyimpanan yang berbeda-beda menunjukkan hasil yang tidak konstan karena terjadi penurunan kadar, jika dibandingkan dengan kontrolnya.

Kata kunci : Injeksi,Mecobalamin, Kadar Injeksi

1. **PENDAHULUAN**

Sediaan injeksi adalah sediaan steril, berupa larutan, suspensi, emulsi atau serbuk yang harus dilarutkan atau disuspensikan dahulu sebelum digunakan, yang disuntikkan dengan cara merobek jaringan ke dalam kulit atau melalui kulit atau selaput lendir (Depkes RI, 1995).Salah satu sediaan injeksi berupa ampul. Ampul merupakan wadah berbentuk silindris yang terbuat dari gelas yang memiliki ujung runcing (leher) dan bidang dasar datar. Di Indonesia mecobalamin adalah salah satu vitamin yang diperlukan bagi kesehatan tubuh, berperan dalam kesehatan otak seperti membantu pada kasus depresi, jika dikaitkan dengan usia, dapat memperlambat penurunan kognitif, membantu sintesis sel darah merah, menjaga kesehatan kardiovaskular yaitu bekerjasama dengan asam folat mengendalikan kadar homosistein (Medicinus, 2018). Stabilitas obat adalah suatu pengertian yang mencakup masalah kadar obat yang berkhasiat. Stabilitas merupakan faktor yang cukup penting dalam hal menjaga kualitas sediaan. Skala kualitas yang penting untuk menilai kestabilan suatu bahan obat adalah kandungan bahan aktif, termasuk sifat yang terlihat secara sensorik, secara mikrobiologis, toksikologis, dan aktivitas terapetis bahan itu sendiri.Kandungan bahan aktif yang bersangkutan secara internasional ditolerir suatu penurunan sebanyak 10% dari kandungan sebenarnya. (Voight, 1994). Ada dua hal yang menyebabkan ketidak stabilan obat, yang pertama adalah labilitas dari bahan obat dan bahan pembantu, termasuk struktur kimia masing-masing bahan dan sifat kimia fisika dari masing-masing bahan, yang kedua adalah faktor- faktor luar, seperti cahaya, kelembapan, suhu, dan udara, yang mampu mempercepat reaksi degradasi bahan. Adanya faktor cahaya menyebabkan suatu sediaan injeksi keruh stau timbul endapan, konsistensi berubah, misal cairan menjadi lebih kental, warna berubah, botol kaca atau plastik rusak atau bocor. Untuk melindunginya dari cahaya maka digunakan kemasan berwarna, misalnya ampul yang berwarna coklat disamping menggunakan kemasan luar (Lukman, 2006). Gelas merupakan salah satu bahan pengemas yang pada dasarnya bersifat inert secara kimiawi, tidak permeable, kuat, keras, dan disetujui FDA. Pemilihan wadah bertujuan untuk melindungi kualitas suatu sediaan sehingga sediaan masih memenuhi persyaratan. Pengemasan adalah wadah atau pembungkus yang dapat membantu atau mencegah atau mengurangi terjadinya kerusakan-kerusakan pada bahan yang dibungkusnya. Pengemasan diartikan sebagai wadah, tutup dan selubung sebelah luar, artinya keseluruhan bahan kemas, dengannya obat ditransportasikan dan disimpan (Voigt, 1995). Untuk menjamin stabilitas produk harus ditetapkan syarat yang sangat tegas terhadap bahan kemas dengannya obat ditransportasikan dan disimpan (Voigt, 1995). Untuk menjamin stabilitas produk harus ditetapkan syarat yang sangat tegas terhadap bahan kemas primer, yang seringkali menyatu dengan seluruh bahan yang diisikan baik berupa cairan dan semi padatan. Bahan kemas sekunder pada umumnya tidak berpengaruh terhadap stabilitas (Voigt, 1995). Dengan adanya pemasalahan ini, maka akan dilakukan pengujian terhadap mutu fisik sediaan mecobalamin injeksi dengan variasi lamanya penyimpanan selama 0 hari, 5 hari, 10 hari, 15 hari dengan kondisi sediaan obat yang belum di gunakan.

1. **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini adalah penelitian yang bersifat eksperimental yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh lamanya penyimpanan terhadap mutu fisik sediaan injeksi mecobalamin, pada sediaan ampul berwarna coklat dengan menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis. Lokasi penelitian pengaruh lamanya penyimpanan terhadap mutu fisik sediaan injeksi mecobalamin kemasan berwarna coklat, dilakukan di Laboratorium kimia Akademi Farmasi Mitra Sehat Mandiri Sidoarjo. Pelaksanaan November 2022- Juni 2023.

Variabel penelitian segala sesuatu yang berbentuk apa saja yang ditetapkan oleh peneliti untuk dipelajari sehingga diperoleh: Variabel bebas adalah variabel yang mempengaruhi atau yang menjadi sebab perubahan atau timbulnya variabel dependan (terikat). Dinamakan sebagai variabel bebas karena bebas mempengaruhi variabel lain. Dalam penelitian ini variabel bebasnya adalah lamanya penyimpanan terhadap mutu fisik sediaan injeksi mecobalamin selama 5 hari, 10 hari, 15 hari dengan kondisi sediaan obat yang belum digunakan.

Variabel terikat merupakan variabel yang dipengaruhi atau yang menjadi akibat. Karena adanya variabel bebas. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar injeksi mecobalamin merek “x” sebelum digunakan. Variabel terkontrol adalah variabel yang dikendalikan sehingga hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat tidak dipengaruhi oleh faktor luar (Swarjana, 2015). Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah lama penyimpanan sebelum digunakan selama 0 hari, preparasi sampel, pemilihan pelarut, dan alat yang akan digunakan yaitu menggunakan spektrofotometri UV-Vis.

**Prosedur Penelitian**

**Penentuan spesifitas**

Spesifikasi atau spesifitas suatu metode adalah kemampuannya yang hanya mengukur zat tertentu saja secara cermat dan seksama dengan adanya komponen lain yang mungkin ada dalam matriks sampel (Harmita, 2004). Spesifisitas dapat juga dikatakan sebagai penentu panjang gelombang suatu zat. Mecobalamin memiliki maksimum Panjang gelombang 349,6 nm. Panjang gelombang mecobalamin pro analisa ditentukan dengan menggunakan larutan baku konsentrasi kerja mecobalamin pro analisa 20,0; 30,0; 40,0; 50,0; 60,0; 70,0 ppm. Tiap kadar dilakukan pengamatan dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis (Ganesan M., dkk, 2012).

**Penentuan Uji LOD dan LOQ**

LOD sering juga disebut sebagai batas deteksi suatu uji. LOD juga merupakan suatu parameter uji batas (Harmita, 2004). LOQ atau sering disebut dengan batas kuantitas parameter analisis dan suatu kuantitas terkecil analit dari sampel yang memenuhi kriteria. LOD dan LOQ dapat di hitung secara statistic melalui garis regresi linier dari kurva kalibrasi. Nilai pengukuran akan sama dengan nilai b pada persamaan garis linier y = a + bx, sedangkan simpangan baku blanko (Sb) sama dengan simpangan baku residual (Sy/x).

**Pembuatan larutan baku induk**

Mecobalamin 1000 Ppm dibuat dengan cara menimbang 50 mg mecobalamin pro analisa baku sekunder (baku induk), masukkan ke dalam labu ukur 50 ml, tambahkan aquadest sampai tanda kocok hingga larut.

**Pembuatan larutan baku kerja**

Pembuatan larutan baku kerja 20,0 ppm, 30,0 ppm, 40,0ppm, 50,0 ppm, 60,0 ppm, 70,0 ppm, menggunakan mikro pipet ambil 0,2 ml; 0,3 ml; 0,4 ml; 0,6 ml; 0,7 ml; dari larutan baku induk 1000 ppm, lalu masukkan kedalam labu ukur 10 ml, kemudian tambahkan aquades sampai batas tanda, kocok perlahan hingga homogen.

**Preparasi sampel injeksi**

Setelah sampel dilakukan penyimpanan 0 hari, 5 hari, 10 hari, 15 hari, dilakukan penentuan kadar dengan cara, diambil 0,4 mL dari sediaan injeksi mecobalamin ampul coklat, lalu masukkan kedalam labu ukur 10 ml, ditambahkan aquades sampai tanda batas kocok larutan hingga homogen di peroleh campuran 1. Kemudian lakukan pembacaan sampel dengan alat spektrofotometer UV-Vis hingga mendapat persamaan kurva baku dengan nilai baku mendekati 1 (satu).

**Akurasi**

Kecermatan atau akurasi ialah ukuran yang menunjukkan derajat kedekatan hasil analisis dengan kadar analit sebenarnya. Akurasi dinyatan sebagai persen perolehan kembali (recovery) analit yang ditambahkan. Untuk mencapai kecermatan yang tinggi dapat dilakukan dengan menggunakan peralatan yang telah dikalibrasi, menggunakan pelarut dan peraksi yang baik, pengontrolan suhu, dan pelaksanaan yang cermat sesuai dengan prosedur.

**Presisi**

Presisi adalah ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji individu, diukur melalui penyebaran hasil individual dari rata-rata, jika prosedur ditetapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuran yang homogen. Presisi diukur sebagai simpangan baku atau simpangan baku relatif (koefisien variasi) keseksamaan dapat dinyatakan sebagai keterulangan atau ketertiruan dari prosedur analisis.

**Evaluasi sediaan**

**Evalasi organoleptis**

Evaluasi organoleptis dilakuakan dengan cara mengamati penampilan fisik setiap bahan masing-masing formula meliputi: Bentuk bau, warna, rasa.

**Penetapan pH**

Evaluasi pH pada sediaan injeksi mecobalamin ditentukan dengan menggunakan alat pH digital. Kalibrasi alat, lalu elektroda dari pH meter digital dicelupkan dalam injeksi, biarkan selama 30 detik, catat nilai pH yang muncul pada layer alat (Aremu & Oduyela, 2015).

**Penetapan kadar**

Sampel yang sudah mendapat perlakuan penyimpanan dilakukan pengambilan yaitu diambil 0,4 ml lalu dimasukkan labu ukur 10 ml lalu ditambahkan dengan aquadest sampai batas tanda. Baca dengan menggunakan alat spektrofotometri UV-Vis dan hitung konsentrasi kandungan mecobalamin

**Analisa data**

Data hasil penelitian akan di olah dan dianalisa menggunakan uji SPSS One Way Anova untuk menguji terhadap kandungan mecobalamin injeksi dengan variasi lamanya penyimpanan yang berbeda menggunakan alat uji spektrofotometri UV-Vis.

1. **HASIL DAN PEMBAHASAN**

**Preparasi sediaan yang diuji**

Mecobalamin injeksi ampul coklat yang diuji dengan merk yang diproduksi oleh PT. N dengan no bath 23K166, kadaluarsa pada 12 2024 Mecobalamin ampul coklat dilakukan penyimpanan, dalam ruang penyimpanan obat terkendali suhu dan kelembapannya. Selama penyimpanan, ampul terkena cahaya lampu selama 24 jam, dalam 0, 5, 10, 15 hari.

**Penetapan panjang gelombang**

Percobaan ini dilakukan untuk mengetahui panjang gelombang yang akan digunakan untuk mengukur serapan mecobalamin menggunakan spektrofotometri UV-Vis, dibuat larutan baku 1000 ppm dengan menggunakan larutan aquades, kemudian diuji menggunakan spektrofotometri UV-Vis, diperoleh hasil absorbansi 0,6162 dan panjang gelombang (λ) 349,6 nanometer. Pada penelitian sebelumnya panjang maksimum yang diperoleh sesuai dengan literatur mecobalamin pada panjang gelombang 353 nm (Ganesan M.., dkk, IJPCBS 2012; 4:3), sehingga dapat digunakan sebagai acuan untuk mengukur absorbansi sampel mecobalamin.

**Penentuan operation time**

Penentuan operating time pada spektrofotometri UV dilakukan dengan cara mengamati absorbansi larutan mecobalamin. Hal ini bertujuan untuk menentukan waktu sempurnanya reaksi dan stabilnya reaksi yang ditunjukkan dengan tidak adanya penurunan absorbansi. Hasil absorbansi larutan baku standar mecobalamin pada menit ke 0 sampai 30 menit.

**Uji linearitas**

**Tabel 1.** Data hasil konsentrasi dan absorbansi

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **No** | **Konsentrasi (ppm)** | **Absorbansi (A)** |
| 1 | 20 | 0,2265 |
| 2 | 30 | 0,3207 |
| 3 | 40 | 0,4252 |
| 4 | 50 | 0,5337 |
| 5 | 60 | 0,6201 |
| 6 | 70 | 0,7196 |

**Gambar 1**. Linearitas mecobalamin

Berdasarkan data, didapatkan nilai R2 = 0,9992. Hasil penelitian diperoleh nilai koefisien (r) 0,9984 menunjukkan tingkat akurasi yang cukup pada proses pengukuran absorbansi larutan baku kerja mecobalamin karena R² mendekati nilai 1, sehingga menunjukkan adanya pengaruh antara konsentrasi dengan absorbansi. Dari pengukuran tersebut diperoleh kurva kalibrasi dengan persamaan y = 0,0099x + 0,0279 sebagai pembentuk garis lurus linier. Selanjutnya persamaan ini akan digunakan untuk penetapan kadar mecobalamin.

**Uji LOD dan LOQ**

Sederet pengujian ini didapatkan nilai LOD sebesar 1,5151 ppm, menunjukan bahwa metode ini mampu mendeteksi kadar dalam analit sebesar 1,5151 ppm. Apabila dalam sampel kadar mecobalamin kurang dari atau dibawah dari 1,5151 ppm, maka metode ini tidak bisa mendeteksi sampel dan memiliki hasil kesalahan yang tinggi. Nilai LOQ yang diperoleh 5,0505 ppm, ini menunjukan bahwa nilai dari analit yang masih bisa di kuantifikasi secara presisi adalah di atas 5,0505 ppm nilai LOQ dikatakan baik karena nilai konsentrasi sampel yang di uji berada diatas dari nilai LOQ, sehingga dapat diterima dalam akurasi dan presisi.

**Akurasi**

**Tabel 2.** Hasil uji akurasi mecobalamin

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Sampel (ppm)** | **Konsentrasi** | **%** |
| 40 | 40,2886 | 99,89 |
| 50 | 51,5272 | 97,55 |
| 60  | 60,6212 | 98,98 |

Masing- masing konsentasi dilakukan uji sebanyak 5 kali. Berdasarkan data hasil uji, maka didapatkan data memenuhi syarat akurasi yaitu 95-105 % dari kadar sebenarnya (Harmita, 2004).

**Presisi**

Presisi dilakukan dengan larutan mecoblamin 50 ppm. Berikut tabel hasil validasi menggunakan metode presisi :

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **No** | **Konsentrasi (ppm)** | **absorbansi** |
|  | 50 | 0,5078 |
|  | 0,5062 |
|  | 0,5070 |
|  | 0,5071 |
|  | 0,5042 |
|  | 0,5014 |
|  | 0,4999 |
|  | 0,5113 |
|  | 0,5101 |
|  | 0,5113 |
|  | 0,5124 |
|  | 0,5066 |
|  | 0,5064 |
|  | 0,5051 |
|  | 0,5074 |
|  | Total  | 2,5379 |
|  | Rata- rata  | 0,1691 |

Berdasarkan data hasil diatas diperoleh nilai KV sebesar 1,8788 %, sehingga nilai yang di dapatkan dapat diterima karena memenuhi persyaratan nilai KV yaitu < 2% (Harmita, 2004).

**Penetapan kadar mecobalamin injeksi**

Setelah diperoleh linieritas dari larutan baku kerja mecobalamin, kemudian dilakukan penentuan kadar mecobalamin pada sampel dengan menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 349,6 nm. Hasil absorbansi yang didapatkan dari masing-masing replikasi dimasukkan ke persamaan garis regresi y = 0.0099x + 0.0279.

Berdasarkan data hasil penelitian, Sediaan ampul mecobalamin dipasaran ada beberapa macam, namun ampul mecobalamin yang berkemas plastik berwarna hitam adalah mecobalamin yang diproduksi oleh PT. N, oleh sebab itu beberapa rumah sakit tidak banyak memilih memakai mecobalamin yang berkemas plastik hitam, sehingga mecobalamin injeksi ini lebih sulit didapatkan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kadar obat sediaan mecobalamin injeksi yang dipengaruhi oleh cahaya lampu selama 24 jam dengan lamanya penyimpanan selama 5 hari, 10 hari, 15 hari, dan 0 hari sebagai kontrol untuk perbandingan. Setelah perlakuan tersebut mecobalamin injeksi dilakukan pembacaan kadar sampel sesuai dengan perlakuan lamanya penyimpanan. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan pelarut aquades. Tahap yang dilakukan untuk melakukan penelitian ini yaitu, menentukan panjang gelombang pada sediaan mecobalamin dengan cara membuat konsentrasi 50 ppm dan didapatkan hasil nilai puncak diagram pada panjang gelombang 349,6 nm dengan nilai absorbansi 0,6162 ABS. Penentuan linieritas dengan cara membuat deretan konsentrasi larutan mecobalamin dengan konsentrasi 20,0 ppm; 30,0 ppm; 40,0 ppm; 50,0 ppm; 60,0 ppm; 70 ppm; kemudian dibaca menggunakan alat spektrofotometri UVVis. Hal yang harus diperhatikan dalam penentuan nilai absorbansi yang terbaca dalam spektrofotometri UV-Vis hendaknya memiliki serapan antara 0,2 sampai 0,8 , dari deretan konsentrasi tersebut dapat dinyatakan semakin tinggi konsentrasi maka semakin tinggi pula nilai absorbansinya, kemudian untuk panjang gelombang didapatkan hasil yaitu 349,6 nm dengan absorbansi 0,6162, sehingga hasil yang didapatkan nilai koefisien kolerasi 0,9992. Hubungan linier bisa dicapai apabila nilai koefisien korelasi mendekati nilai satu. Penentuan linieritas ini didapatkan persamaan garis larutan baku mecobalamin yaitu : y = 0,0099x + 0,0279 dimana nilai a = 0,0279, b = 0,0099 dan nilai R2 = 0,9992. Dari hasil koefisien korelasi dengan nilai sebesar 0,9992 dapat dinyatakan adanya hubungan linier antara konsentrasi dengan absorbansi. Regresi linier merupakan hubungan secara linier untuk mengetahui arah hubungan variabel independen (x) dengan variabel dependen (y) (Priyatno, 2009). Berdasarkan penentuan kadar mecobalamin injeksi didalam larutan uji dengan lama penyimpanan yang berbedabeda menunjukkan hasil yang tidak konstan karena terjadi penurunan kadar, jika dibandingkan dengan kontrolnya. Kadar mecobalamin yang disimpan selama 10 hari memiliki rata-rata 79,32% jika dibanding dengan kontrol yang memiliki kadar ratarata 102,20%. Maka dapat disimpulkan penurunan kadar sebanyak kurang lebih 22,88%. Ampul mecobalamin yang disimpan selama 15 hari kadar rata-ratanya 67,58%, penurunan kadar sebanyak kurang lebih 34,62%. Hal ini bisa disebabkan karena adanya peristiwa ketidakstabilan sediaan obat yang dipengaruhi oleh, suhu, kelembapan, cahaya, pengaruh lamanya penyimpanan, serta preparasi sampel. Cahaya tentu dapat menembus benda meskipun ampul berwarna coklat, sediaan injeksi mecobalamin yang diproduksi oleh PT. N sebaiknya disimpan dalam wadah plastik hitam pembawa kemasan ampul, jika tidak disimpan dalam kemasan plastik hitam tersebut dapat mempengaruhi seuatu sediaan obat. Semakin lama penyimpanan sediaan mecobalamin injeksi yang di produksi oleh PT. N yang terpapar dengan cahaya maka kadar obat kemungkinan akan menurun lebih besar. Uji menggunakan ANOVA one way digunakan karna hanya ada satu variabel pada penelitian ini, dengan banyak perlakuan, pada kolom descriptives nampak bahwa kadar obat pada kontrol mecobalmin injeksi sebanyak 102,3950. Mecobalamin penyimpanan 5 hari memiliki kadar obat 107,5925. Mecobalamin penyimpanan 10 hari rata-rata kadar obatnya 79,3200, sedangkan pada mecobalamin penyimpanan 15 hari rata-rata kadar obatnya 67.5875.

1. **KESIMPULAN**

Pengaruh lamanya penyimpanan, serta preparasi sampel mempengaruhi kadar sediaan injeksi mecobalamin. Berdasarkan penentuan kadar mecobalamin injeksi menunjukkan hasil yang tidak konstan karena terjadi penurunan kadar, jika dibandingkan dengan kontrolnya. Kadar ampul mecobalamin yang disimpan selama 15 hari kadar rata-ratanya 67,58%, terjadi penurunan sebanyak kurang lebih 34,62%

1. **DAFTAR PUSTAKA**

A new method to reduce pin-prick pain of intramuscularand subcutaneous injections. Terapia AntalgiaVol 71 No 10, Hlm 609-615

Alaydrus, S., & Nikmah, E. F. 2020. Analisis Kadar Ranitidin Injeksi Ditinjau Dari Lamanya Penyimpanan Menggunakan Metode Spektrofotometri Uv- Vis. Afamedis, 1(1), 44-48.

Analisis Kimia Kuantitatif Edisi Keenam, Erlangga, Jakarta Gandjar, I. G. dan Rohman, A., 2007, Kimia Farmasi Analisis, Pustaka Pelajar, Yogyakarta.

Anonim, 1995. Farmakope Indonesia. Edisi IV , Jakarta ; Departemen Kesehatan RI. Anonim. 2016. Periheral Neuropathy.Medicinus. Vol. 29 No. 1.

Ansari, T. M., & Raza, A. (2015). Development and application of stability indicating RP-HPLC method for the determination of mecobalamin in pharmaceutical formulations. J. Indian Chem. Soc, 92, 1221-1229.

Atkin, Charles, and Block, Martin. (1983) Effectiveness of Celebrity Endorsers. Journal of Advertising Research. Day, R A, dan Underwood, A L., 2002,

Farmasi Fisik 2. Edisi III. Jakarta: UI Press. Riyanto. 2014. Validasi dan Verifikasi. Deepublish: Yogyakarta.

Ganesan M., Solairaj P., Rajesh S.C., Senthilkumar T., Thangathurupathi A., A Simple Spectrophotometric Method For The Estimation Of Mecobalamin In Injection. IJPCBS 2012; 4(3).

Goeswin, A., 1967, Larutan Parenteral , Penerbit ITB; Bandung.

Harmita. 2004. ”Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya”, Majalah Ilmu Kefarmasian, Vol. I, No. 3, Desember.

Japanese Pharmacopeia Committee. 2001. The Japanese Pharmacopeia 14th Ed. Tokyo: The Ministry of Health, Labour and Welfare. Joshita. D, MS., 2008,

Kementrian Kesehatan RI. 2020. Farmakope Indonesia Edisi VI. Jakarta; Kementrian Kesehatan RI.

Kestabilan Obat, Program S2 Ilmu Kefarmasian, Departemen Farmasi FMIPA, Universitas Indonesia, Berdasarkan acuan Drug Stability, carstensen JT., 3rd ed, 2000, Terdapat di: http://staff.ui.ac.id/system/files/use rs/joshita.djajadisastra/material/kestabil a nobatkuliahs2, [Diakses tanggal 16 Januari 2022].

Kurniawan, Dhadang Wahyu dan Teuku Nanda, S.S. 2012. Teknologi Sediaan Farmasi. Laboratorium Farmasetika Unsoed. Purwokerto.

Lukman. 2006. Penyimpanan Obat-obat. Jakarta: Rineka Lund, Walter. 1994. The Pharmaceutical Codex, 12th edition, The Pharmaceutocal Press, London.

Metodologi Penelitian Kesehatan (Edisi Revisi). Yogyakarta: ANDI. Voigt. 1994. Buku Ajar Teknologi Farmasi . Diterjemahkan oleh Soendani Noeroto S.,UGM Press, Yogyakarta.

Nicoll LH, Hesby A. 2004. IntramusculAR Injection: An Integrative Research Review and Guideline for EvidenceBased Practice. Applied Nursing Research Vol 16 No 2, Hlm 149- 162

Notoatmodjo S. 2007. Promosi kesehatan dan ilmu perilaku. Rineka cipta : Jakarta Martin, A., Swarbick, J., dan A. Cammarata. 1993.

Rohman A. 2007. Kimia Farmasi Analisis. Yogyakarta: Pustaka Pelajar Romano CL, Cecca E. 2005.

Saefuddin, A. Notodiputro, K.A. Alamudi, A. Sadik, K. 2009. Statistika Dasar.

Stefanus L. Formulasi Steril. Yogyakarta: CV Andi Offset; 2006. Swarjana, I.K. 2015.

Voigt, R., 1995, Buku Pelajaran Teknologi Farmasi, Diterjemahkan oleh Soendani N. S., UGM Press, Yogyakarta