



LAPORAN PENELITIAN DOSEN MUDA
TAHUN ANGGARAN 2004

**UJI STABILITAS INJEKSI CEFOTAXIM 10% SETELAH
DIREKONSTITUSI DENGAN BEBERAPA
VARIASI WAKTU PENYIMPANAN**

Peneliti:

Arie Sulistyarini, S.Si.,Apt.
I Nyoman Wijaya, S.Si.,Apt.
Yunita Nita, S.Si.,M.Pharm.,Apt.

LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Dibiayai oleh Proyek Peningkatan Penelitian Pendidikan Tinggi
DIP Nomor : 004/XXIII/1/-/2004 Tanggal 3 Januari 2004
Kontrak Nomor : 108/P2IPT/DPPM/DM, SKW/III/2004
Ditjen Dikti, Depdiknas
Nomor Urut : 16.

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA

Nopember, 2004

✓

19/06



LAPORAN PENELITIAN DOSEN MUDA
TAHUN ANGGARAN 2004

LP 13/06
Sul
u

**UJI STABILITAS INJEKSI CEFOTAXIM 10% SETELAH
DIREKONSTITUSI DENGAN BEBERAPA
VARIASI WAKTU PENYIMPANAN**

Peneliti:

Arie Sulistyarini, S.Si.,Apt.
I Nyoman Wijaya, S.Si.,Apt.
Yunita Nita, S.Si.,M.Pharm.,Apt.

LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Dibiayai oleh Proyek Peningkatan Penelitian Pendidikan Tinggi
DIP Nomor : 004/XXIII/1/-/2004 Tanggal 3 Januari 2004
Kontrak Nomor : 108/P2IPT/DPPM/DM, SKW/III/2004
Ditjen Dikti, Depdiknas
Nomor Urut : 16.

001306141

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Nopember, 2004



LEMBAGA PENELITIAN

- | | | |
|--|---------------------------------------|--|
| 1. Puslit Pembangunan Regional | 5. Puslit Pengembangan Gizi (5995720) | 9. Puslit Kependudukan dan Pembangunan (5995719) |
| 2. Puslit Obat Tradisional | 6. Puslit/Studi Wanita (5995722) | 10. Puslit Kesehatan Reproduksi |
| 3. Puslit Pengembangan Hukum (5923584) | 7. Puslit Oleh Raga | |
| 4. Puslit Lingkungan Hidup (5995718) | 8. Puslit Bioenergi | |

Kampus C Unair, Jl. Mulyorejo Surabaya 60115 Telp. (031) 5995246, 5995248, 5995247 Fax. (031) 5962066
E-mail : lpunair@rad.net.id - http://www.geocities.com/Athens/Olympus/6223

LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN LAPORAN AKHIR HASIL PENELITIAN

1.a. Judul penelitian : Uji Stabilitas Injeksi Sefotaksim 10% Setelah Direkonstitusi dengan Beberapa Variasi Waktu Penyimpanan.	
b. Macam penelitian : () Fundamental () Terapan () Pengembangan () Instiusional	
c. Kategori penelitian : () I () II () III	
2. Kepala Proyek penelitian :	
a. Nama Lengkap dan Gelar	: Arie Sulistyarini, SSi., Apt.
b. Jenis Kelamin	: Perempuan
c. Golongan Pangkat & NIP	: Penata Muda / IIIb / 132206060
d. Jabatan Sekarang	: Staf pengajar
e. Fakultas/Puslit/Jurusan	: Farmasi
f. Univ./Inst./Akademi/Instansi*	: Universitas Airlangga
g. Bidang ilmu yang diteliti	: Farmasi Praktis
3. Jumlah Tim Peneliti	: 3 (tiga) orang
4. Lokasi Penelitian	: Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
5. Bila penelitian ini merupakan peningkatan kerjasama kelembagaan, sebutkan :	
a. Nama Instansi	:
b. Alamat	:
6. Jangka waktu diperlukan	: 6 (enam) bulan
7. Biaya yang diperlukan	: Rp. 6.000.000,-
8. Seminar Hasil Penelitian :	
a. Dilaksanakan tanggal	:
b. Hasil penelitian	: () Baik sekali () Baik () Sedang () Kurang

Surabaya, 25 Oktober 2004

Mengetahui :
Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Airlangga

(Prof. Dr. H. Noor Cholies Z., Apt.)

NIP. 130355372

Ketua Peneliti,

(Arie Sulistyarini, SSi., Apt.)

NIP. 132206066

Menyetujui,
Ketua Lembaga Penelitian
Universitas Airlangga

(Prof. Dr. drh. Sarmanu, M.S.)

NIP. 130701125

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karuniaNya kami dapat menyelesaikan penelitian yang berjudul “Uji Stabilitas Injeksi Sefotaksim 10% Setelah Direkonstitusi dengan Beberapa Variasi Waktu Penyimpanan”.

Terselesainya penelitian ini berkat kerjasama tim dan bantuan beberapa pihak. Pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat :

- Bapak Prof. Dr. H. Noor Cholies Z., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
- Bapak Prof. Dr. drh. H. Sarmanu, M.S., selaku Ketua Lembaga Penelitian Universitas Airlangga.
- Bapak Prof. Dr. H. Fasich, Apt., selaku Kepala Bagian Farmasi Praktis Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Dan semua pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik. Semoga Tuhan Yang Maha Pengasih membalas segala kebaikan yang telah diberikan.

Semoga laporan penelitian ini dapat berguna bagi peningkatan kualitas produk obat yang beredar.

Surabaya, Oktober 2004

Penulis.

ABSTRAK

Penelitian stabilitas sefotaksim injeksi 1 g dalam 10 ml aqua pro injeksi, normal saline dan dekstrosa 5% pada penyimpanan suhu ruang dan refrigerator dilakukan untuk menentukan pengaruh pelarut dan temperatur pada stabilitas. Masing-masing sampel diukur kadarnya dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa stabilitas sefotaksim tidak dipengaruhi oleh pelarut. Sampel yang disimpan refrigerator lebih stabil (lebih dari tiga hari) dibandingkan sampel yang disimpan pada suhu ruangan (lebih dari 3 jam).

Kata-kata Kunci: Sefotaksim Natrium, Stabilitas, aqua pro injeksi, normal saline, dekstosa 5%

*) Dibiayai Oleh Proyek Peningkatan Penelitian Pendidikan Tinggi, DIP Nomor : 004/XXIII/I--/2004 Tanggal 3 Januari 2004, Kontrak Nomor : 108/P4T/DPPM/DM,SKW/III/2004, Ditjen Dikti, Depdiknas

**) Bagian Farmasi Praktis Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

ABSTRACT

A stability study of cefotaxime sodium injection, 1 g in 10 ml aqua pro injection, normal saline and dextrose 5% which stored in room and refrigerator temperature were carried out in order to determine the effects of vehicle and temperature on stability. Each sample was assayed by High Performance Liquid Chromatographi (HPLC). Results indicated that the stability of the drug is not definitely vehicle dependent. All solution at refrigerator temperature were more stable (more than three days) than those at room temperature (more than 3 hours). The longer the storage duration in room and refrigerator temperature, the lesser concentration of sodium cefotaxime.

Key words : Sodium-Cefotaxime, Stability, Aqua pro injection, normal saline, dextrose 5%

*) Dibiayai Oleh Proyek Peningkatan Penelitian Pendidikan Tinggi, DIP Nomor : 004/XXIII/I/-/2004 Tanggal 3 Januari 2004, Kontrak Nomor : 108/P4T/DPPM/DM,SKW/III/2004, Ditjen Dikti, Depdiknas

**) Bagian Farmasi Praktis Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

RINGKASAN

**UJI STABILITAS INJEKSI SEFOTAKSIM 10% SETELAH
DIREKONSTITUSI
DENGAN BEBERAPA VARIASI WAKTU PENYIMPANAN**

(Arie Sulistyarini, I Nyoman Wijaya, Yunita Nita)

Kejadian infeksi sering terjadi di bagian anak suatu rumah sakit, sehingga angka morbiditas dan mortalitas bagian tersebut masih tinggi. Oleh karena itu digunakan antibiotik yang merupakan terapi kausal infeksi yang ditujukan terhadap mikroorganisme dalam mengantisipasi hal tersebut.

Sampai saat ini antibiotik golongan betalaktam masih merupakan obat yang terbanyak digunakan, di RSUD. Dr. Soetomo Surabaya hampir mencapai 50% dari total penggunaan antibiotik (Kuntaman, 2003).

Salah satu antibiotik betalaktam yang sering digunakan di Lab / SMF Ilmu Kesehatan Anak adalah golongan sefalosporin generasi III. Sefotaksim adalah salah satu golongan sefalosporin generasi III semisintetik, digunakan dalam bentuk sediaan injeksi kering dengan kemasan yang tersedia 500 mg, 1 gram dan 2 gram. Dosis yang diberikan 50 mg / kg setiap 12 jam diberikan selama 7 – 14 hari. Injeksi sefotaksim setelah direkonstitusi stabil selama 1 hari pada suhu ruangan (26°C - 30°C) dan 10 hari pada suhu refrigerator (4°C) pada konsentrasi 100 mg / ml (10%) (AHFS, 1997).

Injeksi sefotaksim yang sering digunakan adalah sediaan injeksi kering 500 mg dan 1 g, direkonstitusi dalam pelarut aqua pro injeksi, normal saline atau dextrose 5%, dengan pH 4,5 – 6,5 setelah rekonstitusi, aktifitas bakteri spektrum luas, pada pediatrik digunakan untuk terapi bacterial septicemia, meningitis, infeksi intra-abdominal, sedangkan rute pemberian secara intravena dan intramuskuler.

Berdasarkan hasil orientasi di Lab/SMF Ilmu Kesehatan Anak tentang pemakaian injeksi sefotaksim yang telah direkonstitusi, maka timbul keinginan untuk melakukan penelitian tentang uji stabilitas dari injeksi sefotaksim dengan menggunakan pelarut aqua pro injeksi, normal saline dan dextrose 5% pada suhu ruangan (26°C - 30°C) dan suhu refrigerator (4°C) dengan variasi waktu penyimpanan, untuk suhu ruangan variasi penyimpanan adalah 0, 3, 6, 12, 18 dan 24 jam setelah direkonstitusi dan suhu refrigerator dengan variasi penyimpanan 0, 1, 3, 5, 10, 14 dan 18 hari, sehingga dapat diketahui apakah terjadi degradasi bahan obat selama penyimpanan.

Metode penelitian yang digunakan yaitu : sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sediaan natrium sefotaksim injeksi 1 g produk generik yang beredar. Pengambilan sampel dilakukan secara random dari batch yang sama. Sediaan natrium sefotaksim 1 g generik, kemudian dilarutkan dalam 10,0 ml air untuk injeksi, normal saline dan dekstrose 5% (100.000 ppm) dan masing-masing dibagi dalam 18 vial (replikasi 3 kali untuk masing-masing pelarut pada dua suhu penyimpan). Kemudian disimpan pada suhu kamar dan refrigerator dengan lama penyimpanan yang ditentukan. Penetapan kadar natrium sefotaksim dilakukan

penetapan menurut cara yang tertera pada sefotaksim injeksi (USP 25, NF 20, 2002).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sediaan injeksi Sefotaksim Na setelah rekonstitusi dengan aqua pro injeksi, normal saline dan dekstrose 5% yang disimpan pada suhu kamar stabil lebih dari 3 jam, sedangkan yang disimpan pada refrigerator lebih dari tiga hari.

Perlu dilakukan uji stabilitas Sefotaksim Natrium injeksi dengan konsentrasi yang berbeda dan yang berbentuk sediaan paten yang beredar di pasaran.

(L.P. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Kontrak No. 559/JO3.2/PG/2004, 25 Mei 2004).

SUMMARY

STABILITY TEST OF CEFOTAXIM 10% AFTER RECONSTITUTION WITH SEVERAL VARIATIONS OF STORAGE TIME

(Arie Sulistyarini, I Nyoman Wijaya, Yunita Nita)

The frequency of infection occurrences is high in pediatric department in hospital; as a result, morbidity and mortality in this department are also high. Therefore, antibiotics as causal infection therapies to microorganisms are used to overcome this problem.

Beta lactam antibiotics are utilised commonly in hospital. This kind of antibiotics is used almost 50% of the antibiotics that used in Dr. Soetomo hospital in Surabaya (Kuntaman, 2003).

One of beta lactams antibiotics that used in paediatric department is Cefotaxim, a third generation of semi synthetic cephalosporin in 500 mg, 1 gram and 2 gram dry injection forms. The applied dosis is 50 mg/kg body weight per 12 hours in 7 to 14 days. Reconstituted cefotaxim antibiotics in 100 mg/ml (10%) was stable for 1 day in room temperature (26⁰C – 30⁰C) and 10 days in refrigerator temperature (4⁰C) (AHFS, 1997).

Cefotaxim injection that frequently used is 500 mg and 1 gram dry injection which are reconstituted with water pro injection, normal saline and dextrose 5% and after reconstitution it has pH 4,5 – 6,5. It have broad spectrum bacterial activity and is utilised to treat bacterial septicaemia, meningitis and intra-abdominal infection in paediatric through intravenous and intramuscular routes.

After an observation in Paediatric Department on the use of reconstituted cefotaxim injection, a research is conducted to test the stability of cefotaxim injection in water pro injection, normal saline and dextrose 5% in room temperature (26⁰C - 30⁰C) and refrigerator temperature (4⁰C), then cefotaxim concentration is assayed at 0, 3, 6, 12, 18 and 24 hours after reconstitution for samples in room temperature and on 0, 1, 3, 5, 10, 14 and 18 days after reconstitution for samples in refrigerator temperature.

In this research, 1 gram cefotaxim sodium injection generic is used as the samples. Samples were chosen randomly from the products with the same batch. Then, samples were dissolved in 10,0 ml water for injection, normal saline and dextrose 5% (100.000 ppm), and 3 times replication was applied toward each solvent and storage temperature (room and refrigerator temperature). The assay of cefotaxim concentration was according cefotaxim injection assay in USP 25, NF 20, 2002.

The results of the research shows reconstituted cefotaxim sodium injections with water for injection, normal saline and dextrose 5% which were stored in room temperature were stable more than 3 hours, meanwhile the samples that stored in refrigerator were stable more than 3 days.

Other researches are suggested to study the stability of cefotaxim sodium with different concentration and brand products in market.

(L.P. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Kontrak No. 559/JO3.2/PG/2004, 25 Mei 2004).

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT.....	v
RINGKASAN.....	vi
SUMMARY	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
I. PENDAHULUAN.....	1
1. Latar Belakang Masalah.....	1
2. Permasalahan.....	2
II. TINJAUAN PUSTAKA.....	3
1. Sefotaksim.....	3
2. Air untuk injeksi.....	4
3. NaCl 0,9%.....	4
4. Dekstrose 5%.....	4
5. Stabilitas.....	5
III. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN.....	7
1. Tujuan Penelitian.....	7
2. Manfaat Penelitian.....	7
IV. METODE PENELITIAN.....	8
1. Bahan-bahan Penelitian.....	8
2. Alat-alat yang digunakan.....	8
3. Tahapan analisis.....	9
3.1. Rancangan penelitian.....	9
3.2. Pengambilan sampel.....	9
3.3. Pemeriksaan kualitatif natrium sefotaksim.....	9

1. Reaksi warna.....	9
2. Spektra infra merah.....	9
3.4. Penentuan kadar injeksi sefotaksim	10
3.4.1. Pembuatan larutan baku induk.....	10
3.4.2. Pembuatan larutan baku kerja.....	10
3.4.3. Penentuan panjang gelombang maksimum.....	10
3.4.4. Pembuatan kurva baku.....	10
3.4.5. Pembuatan larutan uji.....	11
3.4.6. Penetapan kadar larutan uji.....	11
4. Analisis data.....	11
V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	12
1. Pemeriksaan kualitatif natrium sefotaksim.....	12
1.1. Reaksi warna.....	12
1.2. Pemeriksaan spektrofotometri inframerah.....	12
2. Penentuan panjang gelombang maksimum.....	14
3. Pembuatan kurva baku.....	15
4. Penetapan kadar sampel natrium sefotaksim.....	16
VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....	21
1. Kesimpulan.....	21
2. Saran.....	21
DAFTAR PUSTAKA.....	22

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Hasil uji reaksi warna natrium sefotaksim.....	12
2. Gugus fungsi pada spektra FTIR natrium sefotaksim	13
3. Penentuan panjang gelombang maksimum.....	14
4. Hubungan antara area dengan kadar natrium sefotaksim pada panjang gelombang maksimum (235 nm).....	15
5. Kadar tersisa sediaan injeksi natrium sefotaksim 10% setelah rekonstitusi dengan aqua pro injeksi, <i>normal saline</i> dan dekstrosa 5% yang telah mengalami penyimpanan pada suhu kamar.....	17
6. Kadar tersisa sediaan injeksi natrium sefotaksim 10% setelah rekonstitusi dengan aqua pro injeksi, <i>normal saline</i> dan dekstrosa 5% yang telah mengalami penyimpanan pada suhu <i>refrigerator</i>	17
7. Persen kadar tersisa sediaan injeksi natrium sefotaksim 10% setelah rekonstitusi dengan aqua pro injeksi, <i>normal saline</i> dan dekstrosa 5% yang telah mengalami penyimpanan pada suhu kamar.....	18
8. Persen kadar tersisa sediaan injeksi natrium sefotaksim 10% setelah rekonstitusi dengan aqua pro injeksi, <i>normal saline</i> dan dekstrosa 5% yang telah mengalami penyimpanan pada suhu <i>refrigerator</i>	18

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Spektra FTIR natrium sefotaksim.....	12
2. Spektra FTIR natrium sefotaksim dari pustaka.....	13
3. Spektra serapan dari baku natrium sefotaksim pada berbagai panjang gelombang pada kadar 5,0 µg/ml (A) dan 10,0 µg/ml (B)....	14
4. Kurva baku natrium sefotaksim.....	15
5. Kurva persen kadar tersisa (%) vs waktu penyimpanan (jam) Sefotaksim Na setelah rekonstitusi dengan aqua pro injeksi, <i>Normal saline</i> dan dekstrose 5% yang disimpan pada suhu kamar.....	16
6. Kurva persen kadar tersisa (%) vs waktu penyimpanan (hari) Sefotaksim Na setelah rekonstitusi dengan aqua pro injeksi, <i>Normal saline</i> dan dekstrose 5% yang disimpan pada <i>refrigerator</i>	19

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Sertifikat analisi natrium sefotaksim.....	23

BAB I PENDAHULUAN

1. Latar Belakang Masalah

Kejadian infeksi sering terjadi di bagian anak suatu rumah sakit, sehingga angka morbiditas dan mortalitas bagian tersebut masih tinggi. Oleh karena itu digunakan antibiotik yang merupakan terapi kausal infeksi yang ditujukan terhadap mikroorganisme dalam mengantisipasi hal tersebut.

Sampai saat ini antibiotik golongan betalaktam masih merupakan obat yang terbanyak digunakan, di RSUD. Dr. Soetomo Surabaya hampir mencapai 50% dari total penggunaan antibiotik (Kuntaman, 2003).

Salah satu antibiotik betalaktam yang sering digunakan di Lab / SMF Ilmu Kesehatan Anak adalah golongan sefalosforin generasi III. sefotaksim adalah salah satu golongan sefalosforin generasi III semisintetik, digunakan dalam bentuk sediaan injeksi kering dengan kemasan yang tersedia 500 mg, 1 gram dan 2 gram. Dosis yang diberikan 50 mg / kg setiap 12 jam diberikan selama 7 – 14 hari. Injeksi Cefotaxim setelah direkonstitusi stabil selama 1 hari pada suhu ruangan ($26^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$) dan 10 hari pada suhu refrigerator (4°C) pada konsentrasi 100 mg / ml (10%) (AHFS, 1997).

Injeksi sefotaksim yang sering digunakan adalah sediaan injeksi kering 500 mg dan 1 g, direkonstitusi dalam pelarut aqua pro injeksi, normal saline dan dextrose 5%, pH 4,5 – 6,5, aktifitas bakteri spektrum luas, pada pediatrik digunakan untuk terapi bacterial septicemia, meningitis, infeksi intra-abdominal, sedangkan rute pemberian secara intravena dan intramuskuler.

Berdasarkan hasil orientasi di Lab./SMF Ilmu Kesehatan Anak tentang pemakaian injeksi sefotaksim dimana sediaan ini biasanya setelah direkonstitusi tidak habis digunakan sehingga sisanya disimpan untuk pemakaian selanjutnya maka timbul keinginan untuk melakukan penelitian tentang uji stabilitas dari injeksi sefotaksim dengan menggunakan pelarut aqua pro injeksi, normal saline dan dextrose 5% pada suhu ruangan ($26^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$) dan suhu refrigerator (4°C) dengan variasi waktu penyimpanan, untuk suhu ruangan variasi penyimpanan

adalah 0, 3, 6, 12, 18, dan 24 jam setelah direkonstitusi dan suhu refrigerator dengan variasi penyimpanan 0, 1, 3, 5, 10, 14 dan 18 hari, sehingga dapat diketahui apakah terjadi degradasi bahan obat selama penyimpanan.

2. Permasalahan

Berdasarkan uraian tersebut di atas, maka permasalahan yang timbul adalah sejauh mana stabilitas kadar injeksi sefotaksim setelah direkonstitusi dalam larutan aqua pro injeksi, normal saline, dextrose 5% yang disimpan pada suhu ruangan ($26^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$) dengan variasi penyimpanan 0, 3, 6, 12, 18, dan 24 jam dan suhu refrigerator (4°C) dengan variasi waktu penyimpanan 0, 1, 3, 5, 10, 14 dan 18 hari. Apakah sediaan tersebut masih layak digunakan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1. Sefotaksim

Sefotaksim merupakan golongan antibiotik betalaktam, struktur kimia yang berada disekitar cincin betalaktam dapat dimodifikasi sehingga menjadi suatu derivat cefalosporin dengan aktifitas antibakteri yang spesifik. Aktifitasnya menghambat sintesis dinding sel bakteri dan spektrum aksinya luas. Keunggulannya dibandingkan dengan penisilin adalah ketahanannya terhadap penisilinase.

Sefotaksim merupakan salah satu antibiotik semisintetik dari golongan cefalosporin generasi ketiga, dibandingkan dengan generasi kedua aktifitasnya lebih besar terutama terhadap bakteri gram negatif (BNF, 2001)

Penggunaan sefotaksim pada pengobatan infeksi saluran nafas bagian bawah, meningitis dan infeksi CNS, Sepsis, gonorrhea, pelvic inflammatory disesase dan demam typhoid

Rute pemberian sefotaksim adalah secara intravena dan intramuskuler, untuk pemberian secara injeksi IV intermitten langsung yaitu sebanyak 10 ml pelarut (aqua pro injeksi, normal salin atau dextrose 5%) dimasukkan ke dalam injeksi kering sefotaksim 500 mg, 1 g dan 2 gram. Selanjutnya pada pemberian secara infus IV continuous atau intermitten yaitu dengan pelarut sebanyak 50 ml atau 100 ml dimasukkan ke dalam botol infus yang mengandung 1 g atau 2 g sefotaksim. IM diberikan dengan menambahkan 2, 3 atau 5 ml pelarut kedalam vial yang berisi injeksi kering sefotaksim 500 mg atau 1 g (AHFS, 2002).

Dosis sefotaksim yang diberikan pada pediatrik dengan usia kurang dari 1 minggu ada diberikan 50 mg/kg setiap 12 jam dan usia 1 – 4 minggu 50 mg/kg setiap 8 jam. Untuk anak usia 1 bulan sampai 12 tahun dengan berat badan kurang dari 50 kg diberikan dosis 50 – 180 mg/kg/hari.

Sediaan sefotaksim dibuat dalam bentuk garam natrium yaitu berupa serbuk kristal berwarna putih atau sedikit kekuningan, tidak berbau, larut dalam air, sukar larut dalam alkohol dan kloroform, pH 4,5 – 6,5.

Stabilitas injeksi kering natrium sefotaksim , disimpan dalam suhu kurang dari 30°C . Apabila terjadi perubahan warna setelah direkonstitusi maka sefotaksim tersebut telah mengalami penurunan potensi. Sefotaksim setelah direkonstitusi dalam pelarut akan stabil pada suhu ruangan selama 24 jam, 10 hari pada suhu refrigerator (kurang dari 5°C) dan 13 minggu dapat stabil dalam lemari pembeku (frozen). Sedangkan jika injeksi sefotaksim setelah direkonstitusi disimpan ke dalam plastik syringe maka stabilitas injeksi sefotaksim dapat bertahan selama 24 jam pada suhu ruangan, 5 hari pada suhu refrigerator dan 13 minggu pada lemari pembeku (frozen). Injeksi sefotaksim secara kimia dan fisika dapat bercampur dalam pelarut aqua pro injeksi, normal saline dan dextrose 5%.

2. Air untuk injeksi

Air untuk injeksi adalah air destilasi yang steril dan bebas dari pirogen digunakan untuk pelarut injeksi, dikemas dengan cara yang cocok. Tidak mengandung bahan antimikroba atau bahan tambahan lainnya.

3. Natrium klorida 0,9%

Natrium klorida 0,9% adalah larutan normal saline yang berupa larutan steril, mengandung 0,9% natrium klorida dalam air untuk injeksi, jernih, tidak berwarna merupakan larutan fisiologis, tidak mengandung bahan antimikroba atau bahan tambahan lainnya, mengandung tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105% dari jumlah bahan yang tertera dilabel. Digunakan sebagai penambah atau pelengkap cairan dan elektrolit dan larutan pembawa isotonik, pH 4,5 – 7,0.

4. Dekstrose 5%

Dekstrose 5% adalah larutan steril yang mengandung dekstrose 5% dalam larutan air untuk injeksi, jernih, tidak berwarna, tidak mengandung bahan antimikroba dan bahan tambahan lainnya. Mengandung tidak kurang

dari 95% dan tidak lebih dari 105% dari jumlah bahan yang tertera dilabel, pH 3,2 – 6,5, digunakan sebagai penambah nutrisi dan cairan tubuh.

5. Stabilitas

Stabilitas sediaan farmasi merupakan suatu ketentuan yang harus dipenuhi dimana sediaan yang dihasilkan harus tahan terhadap perubahan kimia dan fisika. Keadaan sediaan harus tetap dan bila ada perubahan hanya dalam batas yang ditetapkan hingga batas waktu pakai. Sediaan farmasi dikatakan stabil apabila masih berada dalam batas yang dapat diterima selama periode waktu yang ditentukan, sehingga pada waktu digunakan atau selama penyimpanan masih menunjukkan sifat dan karakteristik yang sama seperti waktu pembuatan.

Ketidakstabilan suatu sediaan farmasi dapat ditunjukkan dari degradasi suatu obat. Ketidakstabilan merupakan suatu proses termodinamika alam dimana mengakibatkan suatu formulasi sediaan farmasi menjadi rusak, penampakan pada kemasan menjadi jelek. Demikian halnya kondisi penyimpanan dapat menyebabkan terjadinya ketidakstabilan suatu sediaan farmasi. Rhodes (1984) melaporkan ada 6 faktor yang dapat diakibatkan oleh ketidakstabilan suatu sediaan farmasi.

- a. Aktifitas obat berkurang akibat terjadi reaksi hidrolisis dan oksidasi
- b. Kurang mengandung bahan pembawa
- c. Kurang mengandung bahan yang dapat membuat suatu sediaan menjadi kompak
- d. Reduksi bioavailabilitas
- e. Menghasilkan bahan yang toksik

Beberapa kasus degradasi obat yang terjadi mengalami mekanisme lebih dari satu atau kelihatannya hasil dari satu mekanisme degradasi dapat dihasilkan oleh suatu mekanisme lain (Collett, 1990).

Oleh (Racz, 1989) mengenalkan lima bentuk stabilitas yang perlu diperhatikan dalam menyatakan bentuk sediaan farmasi yaitu :

a. Stabilitas kimia

Komponen kimia sediaan tidak berubah, setiap zat berkhasiat harus berada dalam batas – batas tertentu dan masih menunjukkan sifat kimiawai yang asli dan kadar atau potensi zat yang berkhasiat tersebut akan sesuai dengan yang dinyatakan pada etiket.

b. Stabilitas fisika

Sifat fisik zat asal termasuk bentuk luar , bentuk kristal, rasa, penampilan, keseragaman, waktu desintegrasi, disolusi harus tetap.

c. Stabilitas mikrobiologi

Sterilitas harus tetap terjaga, tidak ditumbuhi mikroba sesuai dengan syarat – syarat tertentu, jika mengandung pengawet seperti zat anti mikroba harus tetap efektif selama waktu penyimpanan yang telah ditetapkan.

d. Stabilitas terapeutik

Efek terapeutik harus tetap terjaga dan tidak menunjukkan perubahan

e. Stabilitas toksikologi

Tidak boleh menunjukkan adanya gejala kenaikan toksisitas.

Kestabilan suatu sediaan farmasi, baik komponen yang terapeutik aktif maupun non aktif, dipengaruhi oleh faktor lingkungan seperti temperatur, radiasi, cahaya, udara (oksigen, karbondioksida, uap air) dan kelembaban. Selain itu ukuran partikel, polimorfisme, pH, sifat air atau pelarut lain yang dipakai terdapat zat asing, sebagai akibat terjadinya pengotoran ataupun pencampuran berbagai komponen.

BAB III

TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

1. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui stabilitas injeksi sefotaksim dalam larutan aqua pro injeksi, normal saline dan dextrose 5% setelah direkonstitusi pada penyimpanan suhu ruangan (26°C - 30°C) dengan variasi penyimpanan 0, 3, 6, 12, 18, dan 24 jam dan suhu refrigerator (4°C) dengan variasi waktu penyimpanan 0, 1, 3, 5, 10, 14 dan 18 hari.

2. Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi rumah sakit dalam hal :

1. Memberikan gambaran stabilitas dari injeksi sefotaksim setelah direkonstitusi dalam pelarut aqua pro injeksi, normal saline, dextrose 5% pada suhu ruangan (26°C - 30°C) dengan variasi penyimpanan 0, 3, 6, 12, 18, dan 24 jam dan suhu refrigerator (4°C) dengan variasi waktu penyimpanan 0, 1, 3, 5, 10, 14 dan 18 hari.
2. Memberikan masukan kepada Lab / SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD. Dr. Soetomo Surabaya tentang stabilitas injeksi sefotaksim setelah direkonstitusi.
3. Dapat digunakan sebagai acuan rumah sakit lain dalam penggunaan injeksi sefotaksim setelah direkonstitusi.

BAB IV METODE PENELITIAN

1. Bahan-bahan Penelitian

- Injeksi Sefotaksim (PT. Dexa Medica)
- Tembaga (II) Sulfat p.a (E. Merck)
- Dinatrium hidrogen fosfat p.a (E. Merck)
- Asam sitrat p.a (E. Merck)
- Aqua pro injeksi (Otsuka)
- Natrium klorida 0,9% (Otsuka)
- Dextrose 5% (Otsuka)
- Metanol pro chromatography (Riedel de Haen),
- Natrium hidroksida p.a (E. Merck)
- Asam sulfat p.a. (E. Merck)
- Asam nitrat p.a. (E. Merck)
- Asam asetat p.a. (E. Merck)

2. Alat-alat yang digunakan

- HPLC Tipe LC-6A (Shimadzu)
- FTIR-5300 (Jasco)
- Spektrofotometer UV-VIS Shimadzu UV-160A
- Neraca analitik (Sartorius)
- Disposable syringe (Terumo)
- Labu ukur 10 ml, 50 ml, 100 ml (Pyrex)
- Refrigerator (National)
- Pipet volume 0,5 ml, 1,0 ml, 2,0 ml, 3,0 ml (Pyrex)
- pH Meter (Fisher Accument Type 230A)

3. Tahapan analisis

3.1. Rancangan penelitian.

Penelitian ini adalah analisis eksperimental laboratorium untuk mengetahui stabilitas sediaan natrium sefotaksim injeksi dengan pelarut air untuk injeksi, *normal saline* dan dextrose 5% dengan konsentrasi 10% pada suhu kamar dan *refrigerator*. Pengambilan sampel untuk sediaan yang disimpan pada suhu ruangan pada 0, 3, 6, 12, 18, dan 24 jam, sedangkan sampel yang disimpan pada *refrigerator*, pengambilan sampel pada 0, 1, 3, 5, 10, 14 dan 18 hari. Dari masing-masing variabel diatas dilakukan replikasi 3 kali dan dari tiap sampel ditentukan kadar natrium sefotaksim yang tersisa pada waktu-waktu tersebut.

3.2. Pengambilan sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sediaan natrium sefotaksim injeksi 1 produk generik yang beredar. Pengambilan sampel dilakukan secara random dari *batch* yang sama. Sediaan natrium sefotaksim 1 g generik, kemudian dilarutkan dalam 10,0 ml air untuk injeksi (100.000 ppm) dan masing-masing dibagi dalam 18 vial (replikasi 3 kali masing-masing pelarut pada dua suhu penyimpanan). Kemudian disimpan pada suhu kamar dan *refrigerator* dengan lama penyimpanan yang ditentukan. Penetapan kadar natrium sefotaksim dilakukan penetapan menurut cara yang tertera pada sefotaksim injeksi (USP 25, NF 20, 2002).

3.3. Pemeriksaan kualitatif natrium sefotaksim

3.3.1. Reaksi warna

- a. 5 mg bahan ditetesi dengan asam sulfat 80% yang mengandung asam nitrat 1% maka akan menghasilkan warna kuning.
- b. 5 mg bahan ditetesi dengan asam asetat glacial 1% kemudian tambahkan 2 tetes larutan tembaga sulfat dan tetesi dengan natrium hidroksida 2 M maka akan menghasilkan warna hijau pudar.

3.3.2. Spektra Infra merah

Ditimbang 5 mg sampel dan 95 mg KBR, masukkan ke dalam mortir gerus sampai homogen. Campuran tersebut lalu ditekan diantara dua sekrup memakai kunci, kemudian kedua sekrupnya dibuka dan pellet cuplikan tipis diletakkan di tempat sel spektrofotometer infra merah dengan lubang mengarah ke sumber radiasi (Florey, 1982, FI IV 1995).

3.4. Penentuan kadar injeksi Sefotaksim

3.4.1. Pembuatan larutan baku induk

Dibuat larutan baku induk 1000 $\mu\text{g/ml}$, dengan menimbang 50 mg Natrium Sefotaksim dilarutkan dengan aqua pro injeksi. Kemudian dipindahkan secara kuantitatif ke dalam labu ukur 50,0 ml dan ditambahkan dengan aqua pro injeksi sampai tanda.

3.4.2. Pembuatan larutan baku kerja

Dari larutan baku induk ini dipipet masing-masing 0,5 ; 1,0 ; 2,0 ; 3,0 dan 4,0 ml kemudian masing-masing ditambahkan dengan aqua bidestilata steril sampai 100,0 ml hingga diperoleh larutan 5, 10, 20, 30 dan 40 $\mu\text{g/ml}$

3.4.3. Penentuan panjang gelombang maksimum

Untuk menentukan panjang gelombang maksimum dipilih dua macam kadar larutan baku kerja yaitu 5 dan 10 $\mu\text{g/ml}$. Kemudian menetapkan panjang gelombang maksimum antara kadar larutan baku vs serapan pada daerah serapan 210 – 400 nm, panjang gelombang yang memberikan serapan maksimal merupakan panjang gelombang maksimum yang akan digunakan pada analisis Kromatografi Cair Kinerja Tinggi.

3.4.4. Pembuatan kurva baku

Kurva hubungan antara kadar dan area dengan cara mengukur area kromatogram Sefotaksim Natrium. Kadar yang digunakan adalah 5, 10, 20, 30 dan 40 $\mu\text{g/ml}$. Setiap kadar larutan disuntikkan pada *loop valve* Kromatografi Cair Kinerja Tinggi sebanyak 20 μl dan dielusi dengan fase gerak terpilih. Dari data yang diperoleh dibuat kurva hubungan antara kadar (x) dan area (y) kemudian ditentukan persamaan garis regresinya.

3.4.5. Pembuatan larutan uji

Sefotaksim Natrium dengan *batch* yang sama masing-masing dilarutkan dengan aqua pro injeksi, *normal saline* dan dekstrose 5% sampai 10 ml, kemudian dicampur untuk homogenitas larutan uji. Selanjutnya disimpan di suhu kamar dengan lama penyimpanan 0, 3, 6, 12, 18, dan 24 jam dan *refrigerator* dengan lama penyimpanan 0, 1, 3, 5, 10, 14 dan 18 hari. Diambil 0,5 ml sampel injeksi Sefotaksim Na (kadar 10%, 100.000 µg/ml) dari masing-masing vial kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 50 ml, cukupkan volumenya dengan pelarut yang sesuai hingga 50,0 ml (1000 µg/ml). Dipipet 0,5 ml larutan tersebut kemudian diencerkan dengan pelarut yang sesuai sampai 50,0 ml, sehingga kadar injeksi Sefotaksim Na yang akan ditetapkan kadarnya 10 µg/ml. Pembuatan larutan uji dilakukan untuk masing-masing kondisi penyimpanan.

3.4.6. Penetapan kadar larutan uji

Setiap kondisi penyimpanan larutan uji sebelum dilakukan pengukuran dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi terlebih dahulu dicek pH larutan uji, kemudian larutan uji disuntikkan ke dalam *loop valve* Kromatografi Cair Kinerja Tinggi sebanyak 20 µl dan dielusi dengan fase gerak dapar fosfat pH 6,2 : Metanol (85 : 15) dengan laju alir 1 ml/menit. Penetapan kadar larutan uji untuk setiap kondisi penyimpanan dilakukan pengulangan pengukuran tiga kali.

4. Analisis data

Data yang diperoleh dari hasil penetapan kadar injeksi Sefotaksim Na dikelompokkan sesuai kelompok perlakuan dan kondisi waktu penyimpanan, dibuat tabel data pengamatan injeksi Sefotaksim Natrium yang diperoleh yaitu kadar tersisa dan persen kadar tersisa dari masing-masing kelompok kondisi penyimpanan di *refrigerator* dan suhu kamar, serta dibuat kurva profil stabilitas injeksi Sefotaksim Natrium antara kadar tersisa vs waktu penyimpanan dan persen kadar tersisa vs waktu penyimpanan.

BAB V

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

1. Pemeriksaan kualitatif natrium sefotaksim

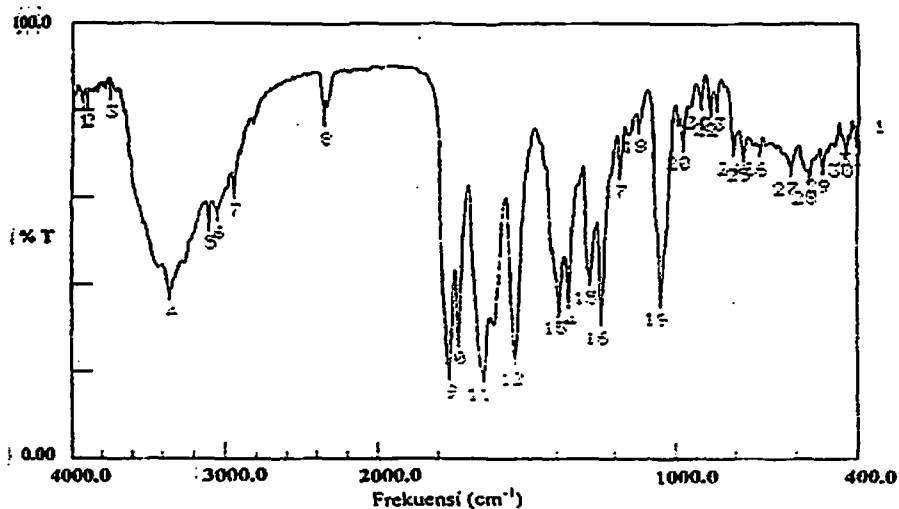
1.1. Reaksi warna

Tabel 1. Hasil uji reaksi warna natrium sefotaksim

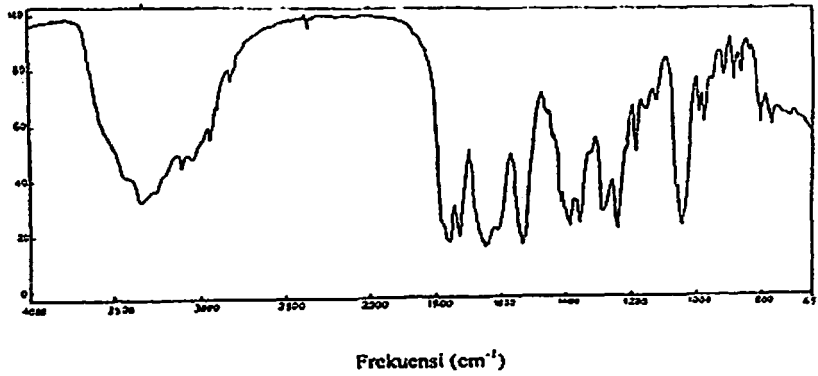
No.	Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka (Florey, K, 1982)
1.	5 mg bahan + H ₂ SO ₄ 80% + HNO ₃ 1%	Kuning	Kuning
2.	5 mg bahan + asetat glacial 1% + CuSO ₄ + NaOH 2M	Warna hijau pudar	Warna hijau pudar

Pada uji kualitatif, reaksi warna natrium sefotaksim dengan pereaksi yang spesifik menghasilkan warna yang menunjukkan bahwa natrium sefotaksim sesuai dengan pustaka (Florey, 1982) (Tabel 1).

1.2. Pemeriksaan spektrofotometri inframerah

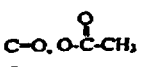
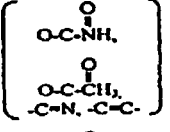



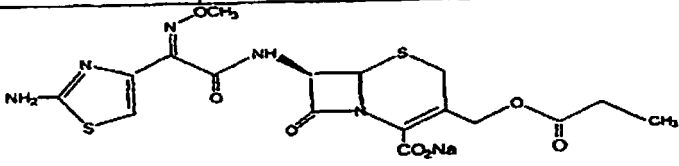
Gambar 1. Spektra FTIR natrium sefotaksim



Gambar 2. Spektra FTIR natrium sefotaksim dari pustaka

Tabel 2. Gugus fungsi pada spektra FTIR natrium sefotaksim

Gugus fungsi molekul	Bilangan gelombang (cm ⁻¹)	Bilangan gelombang(cm ⁻¹) (Florey, K, 1982)
-NH ₂ , -NH	3350,65	3340 - 3420
-S-CH ₂	2937,85	2940
-C=O laktam	1761,17	1760
	1730,30	1730
	1647,36	1620 - 1650
	1386,94	1440
-O-CO-CH ₂	1334,15	1355-1385
C=O	1184,40	1180
C-O	1047,44	1050



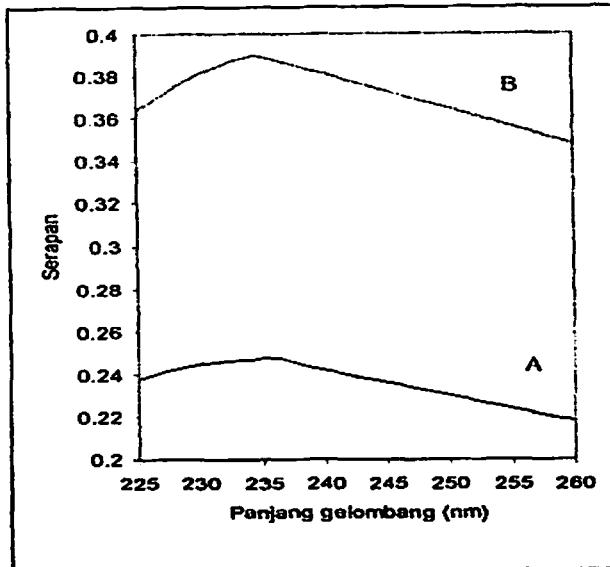
Struktur molekul Sefotaksim Natrium

Hasil uji kualitatif spektra infra merah untuk natrium sefotaksim menunjukkan bahwa serapan gugus-gugus fungsi pada puncak-puncak karakteristik identik dengan pustaka (Gambar 1,2 dan tabel 2).

Dari hasil uji kualitatif dapat dinyatakan bahwa sediaan injeksi natrium sefotaksim 1 g telah memenuhi persyaratan.

2. Penentuan panjang gelombang maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum dari natrium sefotaksim ditentukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis.



Gambar 3. Spektra serapan dari natrium sefotaksim pada berbagai panjang gelombang pada kadar 5,0 µg/ml (A) dan 10,0 µg/ml (B)

Tabel 3. Penentuan panjang gelombang maksimum

Panjang gelombang (nm)	Nilai serapan pada kadar (µg/ml)	
	4,97	9,94
210	0,246	0,365
225	0,235	0,361
230	0,240	0,377
234	0,243	0,386
235*	0,245	0,387
236	0,244	0,385
240	0,238	0,378
260	0,214	0,344
280	0,137	0,211

Keterangan : * : panjang gelombang maksimum.

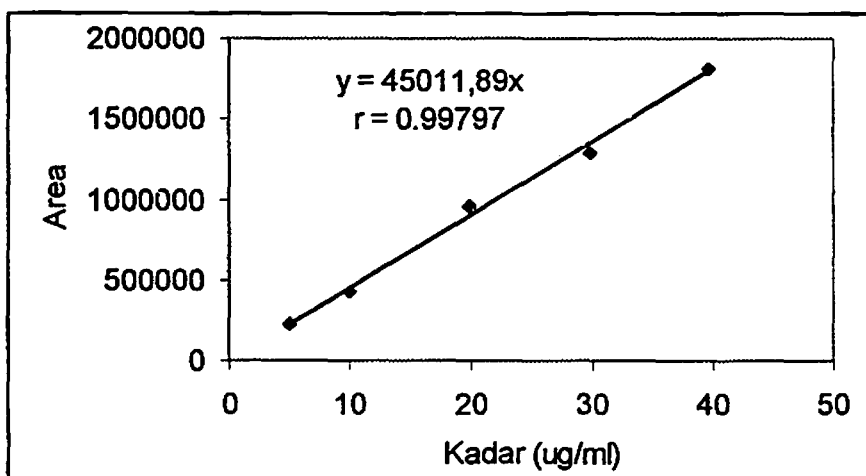
Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan menggunakan alat spektrofotometer dengan kadar larutan natrium sefotaksim 4,97 dan 9,94 $\mu\text{g/ml}$ dimana diperoleh serapan terbesar pada panjang gelombang 235 nm (Gambar 3 dan Tabel 3).

3. Pembuatan kurva baku

Tabel 4. Hubungan antara area dengan kadar natrium sefotaksim pada panjang gelombang maksimum (235 nm).

Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Area ($\lambda=235$ nm)
4,97	224867
9,94	429628
19,88	957949
29,82	1295692
39,76	1805726
$Y = 45011,89x + 3194,165 ; r = 0,99797$	

Koefisien korelasi antara x dan y diperoleh harga r hitung = 0,99797, harga r tabel pada $\alpha = 0,05$ dan db = 1 adalah 0,878, maka harga r hitung lebih besar dari r tabel maka ada korelasi antara kadar dan area.

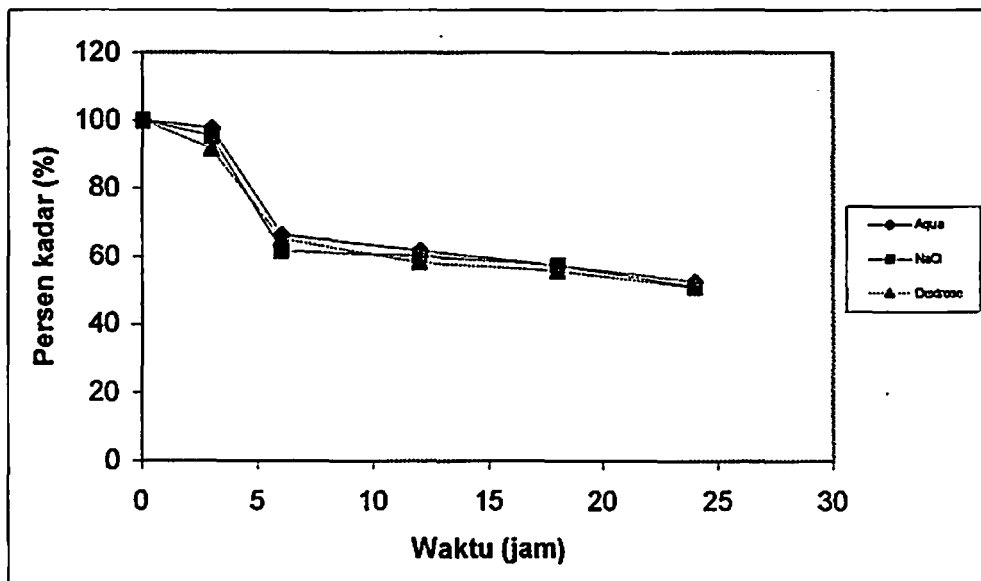


Gambar 4. Kurva baku natrium sefotaksim

Pembuatan kurva baku natrium sefotaksim menunjukkan adanya korrelasi linier antara kadar natrium sefotaksim dan area dalam rentang kadar 5,0 µg/ml sampai dengan 40,0 µg/ml (tabel 4 dan gambar 4). Persamaan kurva baku $Y = 45011,89x + 3194,165$ dengan harga r hitung 0,99797 (r tabel pada $\alpha = 0,05$ dan $db = 3$ adalah 0,8783).

4. Penetapan kadar sampel natrium sefotaksim

Dari data hasil pengujian stabilitas sediaan injeksi natrium sefotaksim 10% setelah rekonstitusi dengan aqua pro injeksi, *normal saline* dan dekstrose 5% menggunakan alat HPLC, kemudian ditentukan kadar (µg/ml) dan persen kadar tersisa selama waktu penyimpanan di suhu kamar dan refrigerator dapat dilihat pada gambar dan tabel berikut.



Gambar 5. Kurva persen kadar tersisa (%) vs waktu penyimpanan (jam) Sefotaksim Na setelah rekonstitusi dengan aqua pro injeksi, NaCl 0,9% dan dekstrose 5% yang disimpan pada suhu kamar.

Tabel 5. Kadar tersisa sediaan injeksi Sefotaksim Natrium 10% setelah rekonstitusi dengan aqua pro injeksi, *normal saline* dan dekstrose 5% yang telah mengalami penyimpanan pada suhu kamar.

Waktu (jam)	Kadar injeksi Sefotaksim Na 10% ($\mu\text{g/ml}$)											
	Aqua pro injeksi				NaCl 0,9%				Dekstrose 5%			
	1	2	3	Rata-rata	1	2	3	Rata-rata	1	2	3	Rata-rata
0	10,85	10,86	11,14	10,95	10,86	11,26	11,06	11,06	10,33	11,31	10,50	10,71
3	10,81	10,57	10,69	10,69	10,57	10,49	10,53	10,53	10,07	9,51	9,79	9,79
6	7,54	6,96	7,25	7,25	6,84	6,79	6,75	6,79	6,94	7,01	6,90	6,95
12	6,76	6,87	6,66	6,76	6,80	6,79	6,35	6,65	6,04	6,22	6,39	6,22
18	6,28	6,29	6,22	6,26	6,33	6,35	6,34	6,34	5,88	6,0	5,94	5,94
24	5,80	5,70	5,78	5,76	5,62	5,65	5,64	5,64	5,44	5,42	5,43	5,43

Tabel 6. Kadar tersisa sediaan injeksi Sefotaksim Natrium 10% setelah rekonstitusi dengan aqua pro injeksi, *normal saline* dan dekstrose 5% yang telah mengalami penyimpanan pada suhu *refrigerator*.

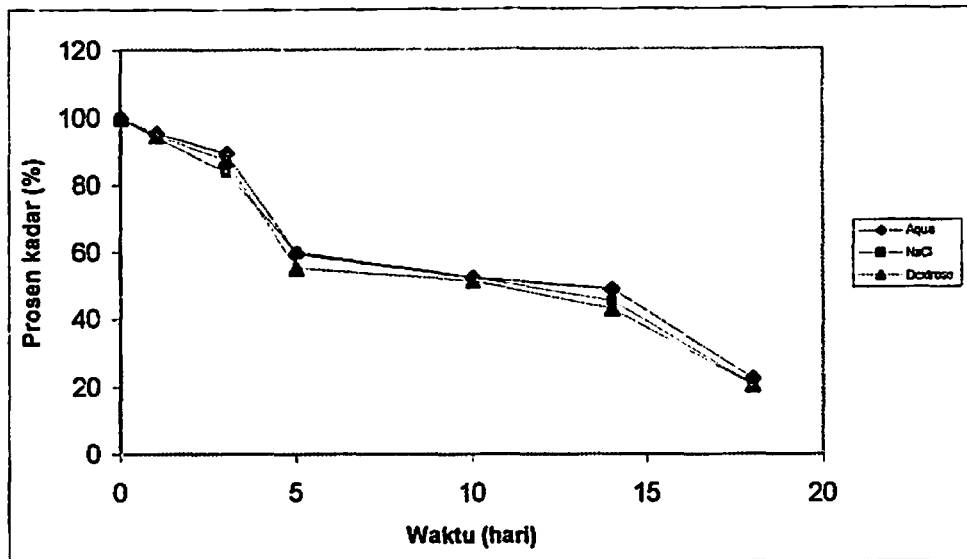
Waktu (hari)	Kadar injeksi Sefotaksim Na 10% ($\mu\text{g/ml}$)											
	Aqua pro injeksi				NaCl 0,9%				Dekstrose 5%			
	1	2	3	Rata-rata	1	2	3	Rata-rata	1	2	3	Rata-rata
0	10,66	10,44	10,77	10,62	10,57	10,78	10,68	10,68	10,69	10,79	10,55	10,67
1	9,97	10,10	10,30	10,12	9,72	10,24	10,14	10,03	10,10	10,18	10,03	10,10
3	9,37	9,47	9,64	9,49	9,15	8,94	8,73	8,94	9,44	9,33	9,27	9,35
5	6,17	6,39	6,32	6,29	6,34	6,52	6,33	6,39	6,02	5,58	6,06	5,88
10	5,63	5,47	5,55	5,55	5,43	5,73	5,58	5,58	5,59	5,37	5,46	5,47
14	5,30	5,20	5,10	5,20	4,90	4,78	4,88	4,85	4,75	4,76	4,29	4,60
18	2,20	2,53	2,37	2,37	2,20	2,19	2,17	2,19	2,16	2,18	2,19	2,18

Tabel 7. Prosen kadar tersisa sediaan injeksi Sefotaksim Natrium 10% setelah rekonstitusi dengan aqua pro injeksi, *normal saline* dan dekstrose 5% yang telah mengalami penyimpanan pada suhu kamar.

Waktu (jam)	Prosen kadar injeksi Sefotaksim Na 10% ($\mu\text{g/ml}$)											
	Aqua pro injeksi				NaCl 0,9%				Dekstrose 5%			
	1	2	3	Rata-rata	1	2	3	Rata-rata	1	2	3	Rata-rata
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
3	99,63	97,33	95,96	97,64	97,33	93,16	95,21	95,23	97,48	84,08	93,24	91,60
6	69,49	64,09	65,08	66,22	62,98	60,30	61,03	61,44	67,18	61,98	65,71	64,96
12	62,30	63,26	59,78	61,78	62,62	60,30	57,41	60,11	58,47	55,0	60,86	58,11
18	57,88	57,92	55,83	57,21	58,29	56,39	57,32	57,33	56,92	53,05	56,57	55,51
24	53,46	52,49	51,89	52,61	51,75	50,18	50,99	50,97	52,66	47,92	51,71	50,76

Tabel 8. Prosen kadar tersisa sediaan injeksi Sefotaksim Natrium 10% setelah rekonstitusi dengan aqua pro injeksi, *normal saline* dan dekstrose 5% yang telah mengalami penyimpanan pada suhu *refrigerator*.

Waktu (hari)	Prosen kadar injeksi Sefotaksim Na 10% ($\mu\text{g/ml}$)											
	Aqua pro injeksi				NaCl 0,9%				Dekstrose 5%			
	1	2	3	Rata-rata	1	2	3	Rata-rata	1	2	3	Rata-rata
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1	93,53	96,74	95,64	95,30	91,96	94,99	94,94	93,96	94,48	94,35	95,07	94,63
3	87,90	90,71	89,51	89,37	86,57	82,93	81,74	83,75	88,31	86,47	87,87	87,55
5	57,88	61,21	58,68	59,26	59,98	60,48	59,27	59,91	56,31	51,71	57,44	55,15
10	52,81	52,39	51,53	52,24	51,37	53,15	52,25	52,26	52,29	49,77	51,75	51,27
14	49,72	49,81	47,35	48,96	46,36	44,34	45,69	45,46	44,43	44,11	40,66	43,07
18	20,64	24,23	22,01	22,29	20,81	20,32	20,32	20,48	20,21	20,20	20,76	20,39



Gambar 5. Kurva persen kadar tersisa (%) vs waktu penyimpanan (hari) Natrium Sefotaksim setelah rekonstitusi dengan aqua pro injeksi, *normal saline* dan dekstrose 5% yang disimpan pada *refrigerator*.

Uji stabilitas dilakukan setelah injeksi natrium sefotaksim 1 g direkonstitusi dengan aqua pro injeksi, *normal saline* dan dekstrose 5% yang telah mengalami penyimpanan pada suhu kamar dan *refrigerator* kemudian dilakukan penetapan kadar dengan HPLC.

Kondisi HPLC yang digunakan untuk penetapan kadar adalah laju alir 1 ml/menit, panjang kolom 250 mm x 4,6 mm 5 μ , jenis kolom Hypersil[®] BDS, suhu 30°C, detektor spektrofotometer UV-Vis dan panjang gelombang 235 nm. Pemilihan fase gerak yang digunakan dalam penetapan kadar natrium sefotaksim adalah campuran dapar fosfat pH 6,2 dengan metanol perbandingan 85 : 15, perbandingan fase gerak terpilih ini dilakukan berdasarkan hasil orientasi dimana puncak yang muncul merupakan puncak dari natrium sefotaksim yang terpisah dengan degradannya, sehingga tidak mengganggu puncak natrium sefotaksim tersebut.

Waktu penyimpanan pada suhu kamar dilakukan dalam rentang waktu 0, 3, 6, 12, 18 dan 24 jam, sedangkan pada *refrigerator* dilakukan pada rentang waktu 0, 1, 3, 5, 10, 14 dan 18 hari. Variabel tersebut ditetapkan dengan melihat

stabilitas natrium sefotaksim setelah rekonstitusi adalah 1 hari pada suhu kamar ($26^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$) dan 10 hari pada *refrigerator* (4°C) pada konsentrasi 100 mg / ml (10%), dosis dan pemakaian setelah rekonstitusi (3-5 hari).

Penelitian stabilitas injeksi natrium sefotaksim meliputi penetapan kadar tersisa injeksi natrium sefotaksim dalam $\mu\text{g/ml}$ kemudian dilakukan penghitungan persen kadar tersisa injeksi natrium sefotaksim setelah mengalami penyimpanan pada kondisi waktu yang telah ditentukan. Dari analisis data diperoleh bahwa sediaan injeksi natrium sefotaksim setelah rekonstitusi dengan aqua pro injeksi, *normal saline* dan dekstrose 5% yang disimpan pada suhu kamar stabil sampai dengan 3 jam, sedangkan yang disimpan pada *refrigerator* sampai dengan 3 hari.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

1. Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa stabilitas larutan natrium sefotaksim injeksi sangat dipengaruhi oleh suhu dan waktu penyimpanan. tetapi tidak dipengaruhi oleh jenis pelarut. Pengaruh suhu terhadap stabilitas sediaan natrium sefotaksim injeksi menunjukkan bahwa pada suhu *refrigerator* lebih stabil dibanding pada suhu ruang. Dengan menggunakan batas kadar 90-115% dari yang tertera pada pustaka untuk sediaan natrium sefotaksim maka larutan natrium sefotaksim 10% dalam ketiga pelarut pada suhu kamar dapat digunakan sampai 3 jam, sedangkan pada suhu *refrigerator* dapat digunakan sampai 3 hari. Pengaruh lama penyimpanan terhadap stabilitas sediaan natrium sefotaksim injeksi menunjukkan bahwa proses degradasi semakin meningkat seiring dengan lamanya penyimpanan.

2. Saran

Perlu dilakukan uji stabilitas natrium sefotaksim injeksi dengan konsentrasi berbeda dan berbentuk sediaan paten yang beredar di pasaran.

DAFTAR PUSTAKA.

- British National Formulary**, 2001, 42nd edition, British Medical Association, London, 263 – 265.
- Collett, D.M and Aulton, M.E, 1990, **Pharmaceutical Practice**, Educational Low-Priced Books Scheme, USA, 45.
- Florey, K., 1982, **Analytical Profiles of drug substaces**, volume 11, Academic Press, Inc., London, New York, 139 - 168
- Kuntaman, 2003, **Beta Lactam Resistance : What is The Issues**, Kongres Nasional Perdana, Perdalim, Lab/Smf Mikrobiologi Klinik RSUD. Dr. Soetomo, Surabaya, 71.
- McEvoy, G.K, 2002, **AHFS : Drug Information**, American Society of Health-System Pharmacists Inc, USA, 162 – 163.
- Morin, R.B dan Gorman, M, 1982, **Kimia dan Biologi Antibiotik β -Laktam**, Alih bahasa: Sri Mulayani, Volume 3: Biokimia, IKIP Semarang Press, Semarang, 165 – 166.
- Parfitt, K. 1999, **Martindale: The Complete Drug Reference**, 32nd edition, Pharmaceutical Press, USA, 1644.
- Racz, I, 1989, **Drug Formulation**, Semmelweis University Medical School, Medicina Könyvkiado, Budapest, Hungary, 28 – 37.
- Soemartina, S, 1998, **Evaluasi Pelatihan Pada Kemampuan Petugas Dalam Rekonstitusi Injeksi Kering Dalam Rangka Quality Assurance**, Tesis Program Pasca Sarjana Unair, Surabaya, 1 – 5.
- The United States Pharmacopeia 25, The National Formulary 20**, 2002, The official Compendia of Standars, United States Pharmacopeia Convention, Inc, USA, 540, 1579, 1809.
- Trissel A.L, 1996, **Pocket Guide to Injectable Drugs**, Comparison to Handbook on Injectable Drugs, Ninth edition, American Society of Healt-System Pharmacists, Inc, USA, 46 – 47.

Lampiran I
Sertifikat analisis natrium sefotaksim

 Hanmi Fine Chemical Company Ltd.

248-8, Chongwang-Dong, Shihung-City, Kyonggi-do, Korea

Tel : +82(31) 499-2541~5, Fax : +82(31)499-2510

Certificate of Analysis

We hereby certify that the undermentioned statements are true and correct.

Product : Sterile Cefotaxime Sodium ✓
Formula : $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$
M.W. : 477.46

Batch No. : 03CTX-OS02004 ✓
Mfg. Date : Jan. 2003
Exp. Date : Jan. 2006 ✓
Quantity : 20kg (Net) ✓

PHYSICAL & CHEMICAL PROPERTIES

TEST	SPECIFICATION	RESULT	REFERENCE
Characters	A white or slightly yellow powder	A slightly yellowish crystalline powder	Ph.Eur
Identification	IR HPLC Sodium	Positive Positive Positive	Ph.Eur. USP Ph.Eur.
Constituted solution	Absolutely clear without foreign particles	Passed	USP
Appearance of solution	1) To be clear 2) Not more than 0.20AU (10% soln., 430nm)	Clear 0.058	Ph.Eur. Ph.Eur.
pH	4.5~6.5	5.6	Ph.Eur.
Specific optical rotation	$[\alpha]_D^{20} = +58^{\circ} \sim +64^{\circ}$	+61.2°	Ph.Eur.
Absorbance	360~390	376	Ph.Eur.
Related substances(Total)	Not more than 3.0%	0.2%	Ph.Eur.
- Desacetylcefotaxime	Not more than 1.0%	0.0%	
- Desacetoxycefotaxime	Not more than 1.0%	0.1%	
- Cefotaxime lactone	Not more than 1.0%	0.1%	
- E-cefotaxime	Not more than 1.0%	0.0%	
Loss on drying	Not more than 3.0%	1.5%	Ph.Eur.
Sterility	Meets the requirements	Passed	Ph.Eur.
Bacterial endotoxins	Not more than 0.05 I.U. of endotoxin/mg	Passed	Ph.Eur.
Particulate matter	$\geq 10 \mu m$ Not more than 6,000 particles $\geq 25 \mu m$ Not more than 600 particles	Passed Passed	USP
Assay	916~964 $\mu g/mg$ (as $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$) 96.0~101.0% (as $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$)	948 $\mu g/mg$ 99.4%	USP Ph.Eur.
Bulk density	0.40 ~ 0.50 g/ml	0.49 g/ml	On request
Tapped density	0.60 ~ 0.70 g/ml	0.58 g/ml	On request

Packing and storage condition : Preserve in tight container.

Store below 25°C and protect from light.

Notice>

Hanmi does not use N,N-Dimethylaniline(N,N-DMA) and 2-Ethylhexanoic acid(2-EHA) in the manufacturing process. So, tests of N,N-DMA and 2-EHA are not carried out.

N-Formylcefotaxime Sodium is not present because Formic acid is not used in the synthesis of the Hanmi Cefotaxime Sodium.

Signature

 LAPORAN PENELITIAN

Uji Stabilitas Injeksi ...

Arie Sulistyarini, S.Si., Apt.



LAPORAN PENELITIAN
DOSEN MUDA TAHUN ANGGARAN 2004

**UJI STABILITAS INJEKSI SEFOTAKSIM 10% SETELAH
DIREKONSTITUSI DENGAN BEBERAPA
VARIASI WAKTU PENYIMPANAN**

Oleh:

Arie Sulistyarini, SSi., Apt.
I Nyoman Wijaya, SSi., Sp.FRS., Apt.
Yunita Nita, SSi., MPharm., Apt.

LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Dibiayai Oleh Proyek Peningkatan Penelitian Pendidikan Tinggi
DIP Nomor : 004/XXIII/I/--/2004 Tanggal 3 Januari 2004
Kontrak Nomor : 108/P4T/DPPM/DM,SKW/III/2004
Ditjen Dikti, Depdiknas

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
Oktober, 2004