

OPTIMASI SENYAWA PENGENDAP PROTEIN PADA VALIDASI METODE BIOANALISIS KARBAMAZEPIN DAN METABOLIT AKTIFNYA KARBAMAZEPIN 10,11-EPOKSIDA DALAM *SPIKED-PLASMA* MENGGUNAKAN KROMATOGRAFI CAIR KINERJA TINGGI

AULIA FEBRIYANTI

PROGRAM STUDI FARMASI

INTISARI

Karbamazepin (CBZ) adalah obat antikonvulsan lini pertama yang di gunakan dalam terapi epilepsi. Karbamazepin termasuk obat yang di metabolisme oleh CYP3A dengan rentang terapi sempit yaitu 4-12 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Karbamazepin dapat berubah menjadi metabolit aktif yaitu karbamazepin 10,11-epoksida. Tujuan dari penelitian ini adalah mendapatkan metode bioanalisis CBZ dan CBZ-E yang sesuai dan dapat digunakan sebagai alternatif dalam aplikasi TDM di Indonesia. Metode yang digunakan adalah KCKT-DAD dengan parameter yang didasarkan pada kriteria *European Medicines Agency : Guideline on Bioanalytical Method Validation*. Sistem yang digunakan UHPLC-DAD dengan panjang gelombang 210 nm, fase diam kolom C18-RP (150 mm x 4,6 mm, 5 μm), fase gerak akuabidest dan metanol (40:60 v/v), laju alir 1 mL/menit dengan teknik elusi bersifat isokratik. Preparasi sampel dimulai dengan optimasi untuk mencari teknik ekstraksi terbaik agar didapatkan kadar yang maksimal didapatkan pengendap protein menggunakan asetonitril dan metode ekstaksi cair-cair menggunakan heksan. Hasil uji linearitas CBZ dan CBZE menunjukkan nilai $r = 0,998$ dan $0,9933$ dengan rentang kadar 3-40 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Hasil uji selektivitas CBZ dan CBZE menunjukkan nilai %diff yang didapatkan $\leq 19,04\%$ dan $\leq 19,74\%$ dengan nilai %CV 11,93% dan 13,42%. Nilai hasil uji akurasi (%diff) CBZ dan CBZE adalah $\leq 5,92\%$ dan $\leq 5,26\%$ dengan hasil presisi (%CV) dalam pengujian *within-run* diperoleh nilai $\leq 9,65\%$ dan $\leq 7,19\%$ serta *between-run* dengan nilai rerata %CV $\leq 13,36\%$ dan $\leq 10,90\%$. Hasil rerata perolehan kembali adalah $\geq 98,56\%$. Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa metode yang digunakan sesuai dengan kriteria EMA sehingga dapat digunakan sebagai alternatif dalam pelaksanaan TDM di Indonesia.

Kata kunci : Karbamazepin, Karbamazepin 10,11-epoksida, KCKT, validasi, analisis

OPTIMIZATION OF PRECIPITATE AGENT ON VALIDATION OF CARBAMAZEPIN BIOANALYSIS METHODS AND ACTIVE METABOLITS CARBAMAZEPIN 10,11-EPOXIDE IN SPIKED-PLASMA USING HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY

Aulia Febriyanti

DEPARTMENT OF PHARMACY

ABSTRACT

Carbamazepine (CBZ) is a first-line anticonvulsant drug used in the treatment of epilepsy. Carbamazepine is a drug metabolized by CYP3A with a narrow therapeutic range of 4-12 g/mL. Carbamazepine can be converted into an active metabolite, namely carbamazepine 10,11-epoxide. The purpose of this study was to obtain a suitable CBZ and CBZ-E bioanalysis method and could be used as an alternative in TDM applications in Indonesia. The method used is HPLC-DAD with parameters based on the criteria of the European Medicines Agency: Guideline on Bioanalytical Method Validation. The system used was UHPLC-DAD with a wavelength of 210 nm, C18-RP column stationary phase (150 mm x 4.6 mm, 5 m), aquabidest mobile phase and methanol (40:60 v/v), flow rate 1 mL/ minutes with an isocratic elution technique. Sample preparation begins with optimization to find the best extraction technique in order to obtain the maximum concentration obtained by protein deposition using acetonitrile and liquid-liquid extraction method using hexane. The results of the linearity test of CBZ and CBZE showed the values of $r = 0.998$ and 0.9933 with levels ranging from 3-40 g/mL. The results of the selectivity test for CBZ and CBZE showed the %diff values obtained were 19,04% and 19,74% with %CV values 11,93% and 13.42%, respectively. The value of the accuracy test results (%diff) of CBZ and CBZE are 5.92% and 5.26% with precision results (%CV) in the within-run test obtained values of 9.65% and 7.19% and between -run with an average value of %CV 13,36% and 10,90%. The mean recovery result was 98.56%. The results obtained indicate that the method used is in accordance with the EMA criteria so that it can be used as an alternative in the implementation of TDM in Indonesia.

Keyword: Carbamazepine, Carbamazepine 10,11-epoxide, HPLC, validation, analysis