

Studi pengembangan bahan pembanding sekunder in situ anhidrotetrasiklin hidroklorida melalui transformasi tetrasiklin hidroklorida dengan asam hidroklorida serta validasi metode analisisnya
= Development of in situ secondary reference substance anhydrotetracycline hydrochloride by means of hydrochloride acid treatment on tetracycline hydrochloride transformation and its method validation

Fajar Kurniyati, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20403848&lokasi=lokal>

Abstrak

Parameter mutu dan keamanan obat seringkali dikaitkan dengan kandungan cemaran di dalamnya terutama terkait dengan cemaran yang bersifat racun atau karsinogenik. Dalam konteks pengawasan obat di Indonesia, analisis yang akurat dalam mendeteksi dan mengkuantisasi cemaran pada senyawa obat maupun produk obat perlu dilakukan. Namun demikian, ketersediaan bahan pembanding cemaran yang merupakan salah satu faktor penentu jaminan mutu hasil pengujian laboratorium, seringkali menjadi kendala karena sukar diperoleh dan cukup mahal harganya. Penelitian ini dimaksudkan untuk membuat bahan pembanding sekunder cemaran secara in situ dengan cara mengubah senyawa aktifnya dalam hal ini anhidrotetrasiklin hidroklorida yang dibuat melalui transformasi tetrasiklin hidroklorida dengan asam hidroklorida. Anhidrotetrasiklin hidroklorida merupakan cemaran pada senyawa antibiotik tetrasiklin hidroklorida yang bersifat racun dan keberadaannya dapat diterima jika tidak lebih dari 0,5%. Analisis kualitatif pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan LC-ESI-MS-MS dan HPLC yang dilengkapi detektor dioda array, sementara analisis kuantitatifnya dilakukan menggunakan HPLC UV-vis pada panjang gelombang 280 nm. Anhidrotetrasiklin hasil transformasi diuji stabilitasnya dengan microwave dan paparan sinar matahari dan hasilnya menunjukkan bahwa senyawa yang terbentuk bukan produk intermediat. Semua parameter validasi metode seperti spesifisitas/selektivitas, rentang, linearitas, presisi dan akurasi telah terpenuhi dengan nilai sangat baik. Untuk rentang dan linieritas dilakukan dengan memvariasikan penimbangan tetrasiklin hidroklorida mula-mula yaitu $\pm 0,25, 0,5, 0,75, 1,0$ dan $1,25$ mg dengan dan tanpa perlakuan dengan asam. Kedua kurva regresi yang diperoleh menunjukkan linieritas yang sangat baik dengan nilai $R=1,0000$. Hal ini menunjukkan konsentrasi tetrasiklin hidroklorida mula-mula proporsional terhadap respon puncak anhidrotetrasiklin hidroklorida yang terbentuk pada rentang yang diamati. Uji homogenitas juga dilakukan dan tetrasiklin hidroklorida yang diuji dapat dinyatakan homogen dalam hal pembentukan anhidrotetrasiklin hidroklorida. Nilai yang ditetapkan terhadap baku pembanding primer anhydrotetracycline hydrochloride EPRS adalah 102,11% ($n=20$, $SD=0,71\%$, $RSD=0,70\%$) tanpa data outlier. Nilai estimasi ketidakpastian pengukuran diperluas yaitu 3,19%.

.....

Quality and safety parameter of the drug substances are often connected to those content of impurities particularly related to the toxic or carcinogenic impurities. In the context of drug control in Indonesia, an accurate analysis in detecting and quantifying impurities in drug substance or drug product need to do. Nevertheless, the availability of impurity reference substance that is one of the factors determining quality assurance in analytical measurement of testing laboratory, are oftenly difficult to obtain and quite expensive.

This research is aimed to establish in situ secondary reference substance of impurity by changing an active substance i.e. anhydrotetracycline hydrochloride that is obtained by transforming tetracycline hydrochloride with hydrochloric acid. Anhydrotetracycline hydrochloride is toxic impurity in antibiotic substance tetracycline hydrochloride and its existence is acceptable if not more than 0,5%. The qualitative analysis in this study was conducted by using LC-ESI-MS-MS and high performance liquid chromatography (HPLC) supported with diode array detector while quantitative analysis was conducted by using HPLC supported UV-Vis detector at wavelength 280 nm. The anhydrotetracycline hydrochloride formed was tested its stability by using microwave and daylight exposure at certain various time and the result proved that the substance formed was not an intermediate product. The parameters of method validation such as specificity/selectivity, range, linearity, accuracy, precision were fulfilled excellently. Range and linearity testing were conducted by varying initial tetracycline weight i.e. $\pm 0,25, 0,5, 0,75, 1,0$ and $1,25$ mg with and without acid treatment. Either regression curve of tetracycline without acid treatment or those with acid treatment showed good linearity with R value = 1,0000. It indicated that the tetracycline concentration transformed is proportional with peak response of anhydrotetracycline hydrochloride formed at range observed. The homogeneity test was also assigned and the examined tetracycline hydrochloride can be declared homogeneous in term of anhydrotetracycline hydrochloride formation, with ratio value of Mean Squared Between (MSB) to Mean Squared Within (MSW) is less than F table value at degree of freedom of the data. The assigned value was 102,11% ($n=20$, $SD=0,71\%$, $RSD=0,70\%$) without outlier data, determined to anhydrotetracycline hydrochloride EPRS. Estimation of expanded uncertainty of the measurement was 3,19%.