

# Pengembangan dan validasi metode analisis doxorubisin hidroklorida dan doxorubisinol dalam plasma menggunakan kromatografi cair kinerja ultra tinggi-tandem spektrometri massa = Development and validation of analysis method of doxorubicin hydrochloride and doxorubicinol in plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry

Agatha Corintias Winarti, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20494937&lokasi=lokal>

---

## Abstrak

Doxorubisin adalah antibiotik spektrum luas anthracycline glicoside yang dimilikinya aktivitas antineoplastik. Agen kemoterapi ini adalah agen yang paling banyak diberikan untuk mengobati tumor padat pada orang dewasa termasuk paru-paru, ovarium, dan kanker payudara juga limfoma ganas. Penggunaan jangka panjang dari agen kemoterapi ini terbatas karena pengembangan kardiomiopati tergantung dosis progresif yang berkembang secara ireversibel menuju gagal jantung kongestif. Efek kardiotosik dari doxorubicin sangat tinggi ditentukan oleh akumulasi metabolit utamanya, doxorubicinol. Tujuan dari ini Penelitian adalah untuk mendapatkan metode analisis doxorubicin dan doxorubicinol yang divalidasi secara bersamaan dalam plasma dengan hexamethylphosphoramide sebagai standar internal menggunakan kromatografi cair-tandem spektrometri massa, oleh karena itu optimasi dan penuh validasi dilakukan dalam penelitian ini. Persiapan sampel dilakukan oleh protein presipitasi menggunakan metanol. Pemisahan dilakukan dengan menggunakan UPLC C-18 BEH (2.1 x 100 mm), kolom 1,7 µm, kolom suhu 450C. Fase seluler terdiri dari 0,1% asam asetat (eluen A) dan asetonitril (eluen B) pada 0,15 ml / menit dengan gradien elusi. Deteksi massa dilakukan pada Waters Xevo TQD menggunakan ESI positif (+) jenis MRM untuk doxorubicin, doxorubicinol, dan hexamethylphosphoramide dengan nilai m / z: 544,22 > 361,05; 546,22 > 363,05; dan 180,03 > 135,16, masing-masing. Ini Metode linier dalam kisaran konsentrasi 1-100 ng / mL untuk doxorubicin dengan nilai r = 0,9963; 0,5-50 ng / mL untuk doxorubicinol dengan nilai r = 0,9977. % diff dan % CV dari uji kurang dari 20% untuk LLOQ dan kurang dari 15% untuk konsentrasi lainnya. LLOQ untuk doxorubicin dan doxorubicinol masing-masing 1,0 ng / mL dan 0,5 ng / mL. Metode ini telah berhasil memenuhi persyaratan validasi mengacu pada EMEA Guidelines (2011) dan Pedoman FDA (2018).

<hr>

Doxorubicin is a broad-spectrum anthracycline glycoside antibiotic that has antineoplastic activity. This chemotherapy agent is the agent most given for treat solid tumors in adults including lung, ovary, and breast cancer as well as malignant lymphoma. The long-term use of this chemotherapy agent is limited because the development of cardiomyopathy depends on progressive doses that develop irreversibly towards congestive heart failure. The cardiotoxic effect of doxorubicin is very high determined by the accumulation of its main metabolite, doxorubicinol. The purpose of this study was to obtain the doxorubicin and doxorubicinol analysis methods that were validated simultaneously in plasma with hexamethylphosphoramide as an internal standard using liquid chromatography-tandem mass spectrometry, therefore optimization and full validation were carried out in this study. Sample preparation was carried out by precipitation proteins using methanol. Separation was

carried out using UPLC C-18 BEH (2.1 x 100 mm), column 1.7  $\mu$ m, column temperature 45°C. The cellular phase consists of 0.1% acetic acid (eluent A) and acetonitrile (eluent B) at 0.15 ml / min with an elution gradient. Mass detection was carried out on Waters Xevo TQD using positive ESI (+) type MRM for doxorubicin, doxorubicinol, and hexamethylphosphoramide with m / z values: 544.22 > 361.05; 546.22 > 363.05; and 180.03 > 135.16, respectively. This linear method is in the concentration range of 1-100 ng / mL for doxorubicin with a value of r = 0.9963; 0.5-50 ng / mL for doxorubicinol with a value of r = 0.9977. The % diff and % CV of the test are less than 20% for LLOQ and less than 15% for other concentrations. LLOQ for doxorubicin and doxorubicinol are 1.0 ng / mL and 0.5 ng / mL, respectively. This method has successfully met the validation requirements according to the EMEA Guidelines (2011) and FDA Guidelines (2018).