

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

Aldhi Anarta, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20493726&lokasi=lokal>

---

## Abstrak

Doksorubisin merupakan obat antikanker golongan antrasklin yang digunakan sebagai lini pertama pengobatan kanker payudara. Doksorubisin akan dimetabolisme dalam tubuh membentuk doxorubisinol sebagai metabolit utama. Berdasarkan penelitian yang ada, akumulasi doxorubisinol dalam tubuh dapat menimbulkan kardiotoxikitas. Oleh sebab itu, diperlukan suatu metode analisis yang mampu mengukur kadar doxorubisin dan doxorubisinol di dalam darah. Sejauh ini metode analisis yang telah dikembangkan masih menggunakan sampel plasma yang pengambilannya bersifat invasif. Dewasa ini, telah dikembangkan suatu metode *biosampling* baru yaitu *dried blood spot* dengan berbagai kelebihan yaitu tidak invasif, lebih mudah dilaksanakan, dan kestabilan sampel yang lebih baik. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh kondisi metode analisis doxorubisin dan doxorubisinol secara simultan dalam *dried blood spot* yang optimum dan tervalidasi menggunakan heksametilfosforamid sebagai baku dalam. Preparasi sampel menggunakan pengendapan protein dengan air dan metanol. Pemisahan dilakukan secara kromatografi fase terbalik menggunakan kolom Acquity<sup>Å</sup> UPLC BEH C<sub>18</sub> (2,1 × 100 mm; 1,7  $\mu$ m), dengan laju alir 0,15 mL/menit, dan elusi gradien menggunakan fase gerak asam asetat 0,1% dan asetronitril selama 7 menit. Analisis kuantitatif analit dilakukan menggunakan spektrometri massa *triple quadrupole* dengan *electrospray ionization* (ESI) mode ion positif. Nilai *multiple reaction monitoring* (MRM) diatur pada *m/z* 544,22>397,06 untuk doxorubisin; *m/z* 546,22>363,05 untuk doxorubisinol; dan *m/z* 180,03>135,16 untuk heksametilfosforamid. Rentang konsentrasi diperoleh sebesar 10–200 ng/mL untuk doxorubisin dan 4–100 ng/mL untuk doxorubisinol. Metode ini telah berhasil memenuhi persyaratan validasi yang mengacu pada EMEA (2011) dan FDA (2018).

.....Doxorubicin is an anthracycline anticancer drug which is used as the first line therapy of breast cancer. Doxorubicin will be metabolized to the main metabolite named doxorubicinol. According to some studies, doxorubicinol that accumulates in human body could increase the risk of cardiotoxicity. Therefore, an analysis method is needed to determine doxorubicin and doxorubicinol concentration. Nowadays, there is one biosampling technique known as dried blood spot (DBS) which is being developed because some advantages of this technique such as less invasive, easier procedure, and better stability. This study aims to develop validated analysis method of doxorubicin hydrochloride and doxorubicinol simultaneously in dried blood spot with hexamethylphosphoramide as the internal standard. Sample preparation was performed by protein precipitation using water and methanol. The separation was performed on UPLC Class BEH C<sub>18</sub> Acquity<sup>Å</sup> UPLC BEH C<sub>18</sub> (2.1 × 100 mm; 1.7  $\mu$ m), with 0.15 mL/menit flow rate and using acetic acid 0.1% and acetonitrile as mobile phase in gradient elution for 7 minutes. Quantification analysis

was performed by a triple quadrupole mass spectrometry with electrospray ionization (ESI) in positive ion mode. The multiple reaction monitoring (MRM) was set at  $m/z$  544.22 > 397.06 for doxorubicin hydrochloride;  $m/z$  546.22 > 361.05 for doxorubicinol; and  $m/z$  180.03 > 135.16 for hexamethylphosphoramide. Concentration range acquired is 10–200 ng/mL for doxorubicin and 4–100 ng/mL for doxorubicinol. This method successfully fulfilled validation requirement refers to EMEA (2011) and FDA (2018)