ERUDITIO Vol. 4, No. 1, Desember 2023, pp. 33-42
P-ISSN: 2580-7722 | E-ISSN: 2807-6222

Validasi Metode Analisis Penetapan Kadar Bahan Baku Lapatinib Ditosylate secara KCKT-DAD

Neni Isnaeni[a,1*] dan Nely Suryani Nopi[b,2]

[a] Pusat Pengembangan Pengujian Obat dan Makanan Nasional, Badan Pengawas Obat dan Makanan, Jl. Percetakan Negara No.23, Jakarta Pusat, Indonesia, 10560, Indonesia
[b] Balai Besar POM di Bandar Lampung, Badan Pengawas Obat dan Makanan, Jl. Dokter Susilo No.105, Pahoman, Kota Bandar Lampung Lampung, Indonesia, 35228, Indonesia
[1]neni.isnaeni@pom.go.id*; [2]nely.suryani@pom.go.id
*corresponding author

ARTICLE INFO

Article history
Received:
October 31, 2023

Revised:
March 22, 2024

Accepted:
March 27, 2024

DOI:
https://doi.org/10.54384/eruditio.v4i1.178

ABSTRACT / ABSTRAK

Validasi metode penetapan kadar Lapatinib ditosylate penting dilakukan untuk meningkatkan kapabilitas dan kapasitas pengujian dalam rangka penguatan pengawasan obat yang beredar di wilayah Indonesia. Dalam melakukan pengujian tersebut diperlukan suatu metode uji yang cepat, tepat, akurat, valid, dan efisien. Penelitian penetapan kadar Lapatinib distosylate yang telah dilakukan sebelumnya umumnya menggunakan kolom C18, namun untuk efisiensi maka perlu juga dikembangkan suatu metode uji yang mampu menggunakan sumber daya yang ada di laboratorium, dimana dalam penelitian ini menggunakan jenis kolom yang berbeda, yaitu C8. Pada penelitian ini, pengembangan metode analisis penetapan kadar dilakukan pada bahan baku Lapatinib ditosylate menggunakan sistem Kromatografi Cair Kinerja Tinggi-Detektor Array Dioda (KCKT-DAD) yang dilengkapi dengan autosampler menggunakan kolom XBridge ® C8 (Waters); 250 x 4,6 mm i.d. 5 µm. Fase gerak isokratik terdiri dari pentane-1-sulfonic acid sodium salt 10 mM - asetonitril (65:35) dengan laju alir 0,6 mL/menit. Deteksi dilakukan pada panjang gelombang 222 nm. Validasi metode ditunjukkan dengan parameter uji: selektifitas, akurasi, presisi, linieritas, batas deteksi dan batas kuantifikasi. Metode penetapan kadar Lapatinib ditosylate secara KCKT- DAD menunjukkan waktu retensi 4,63 menit dengan hasil uji yang linier pada rentang konsentrasi 0,06 – 0,18 mg/mL dengan koefisien korelasi dan Vx0 berturut-turut 1,00000 dan 0,1%. Uji akurasi (% bias) diperoleh nilai sebesar 0,77% dan presisi (sistem, metode, dan intermediate) diperoleh kurang dari 2,0%. Batas deteksi dan kuantifikasi yang diperoleh secara berurutan yaitu 0,67 µg/mL dan 2,02 µg/mL. Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa metode yang dikembangkan memberikan performa yang cepat, akurat, dan valid.

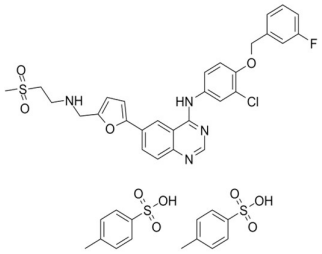
The validation analytical method of the Lapatinib ditosylate assay is crucial to increase testing capability and capacity in strengthening the supervision of post-marketing drugs in Indonesia. A fast, precise, accurate, valid, and efficient test method is needed to carry out the test. A previous study on determining Lapatinib ditosylate assay generally used a C18 column, yet for efficiency, it is also necessary to develop a test method that can use existing resources in the laboratory, where the research used a C8 column. In this study, an analytical method to determine the assay of Lapatinib ditosylate developed using a High-Performance-Liquid Chromatography-Diode Array Detector (HPLC-DAD) system equipped with an autosampler and XBridge ® C8 column (Waters); 250 x 4.6 mm i.d. 5 µm. The mobile phase consisted of pentane-1-sulfonic acid sodium salt 10 mM - acetonitrile (65:35) eluted isocratically at a 0.6 mL/min flow rate. Detection was carried out at a wavelength of 222 nm. The analytical method was validated with test parameters of selectivity, system suitability, accuracy, precision, linearity, detection limit and quantification limit. Results from the validation study demonstrated a retention time of 4.63 minutes, good linear in the concentration range of 0.06 – 0.18 mg/mL with a correlation coefficient and Vx0 of 1.00000 and 0.1%. Test accuracy (% bias) obtained a value of 0.77% with precision (system, method and intermediate) less than 2.0%. The detection and quantification limits were 0.67 µg/mL and 2.02 µg/mL. Based on the research results, it can be concluded that the method developed provides fast, accurate and valid performance. Validation of the Analytical Method for Determining Lapatinib Ditosylate Raw Material Contents using HPLC-DAD.

Keywords: *Lapatinib ditosylate*, HPLC-DAD, *assay, validation*
Kata Kunci: *Lapatinib ditosylate*, KCKT-DAD, penetapan kadar, validasi

1. Pendahuluan

Lapatinib ditosylate (Gambar 1) merupakan agen antikanker yang memiliki rumus molekul $C_{29}H_{26}ClFN_4O_4S,2C_7H_8O_3S$ dengan nama kimia N-[3-kloro-4-[(3-fluorofenil) metoksi] fenil]-6-[5-[(2-metil sulfonil ethyl amino) metil] 2-furanyl]-4 quinazolinamine ditosylate, tersedia dalam bentuk serbuk berwarna kuning, dan berat molekul 943,5 g/mol (monohidrat) (Government of India Ministry of Health, 2018).

Lapatinib memiliki sifat kelarutan dalam air yang sangat rendah setara 0,007 mg/mL dengan nilai koefisien partisi dalam sistem oktanol-air pada 25 °C adalah 6,0 (Ivaturi et al., 2017). Lapatinib ditosylate telah disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI) pada Maret 2016 dalam bentuk sediaan tablet salut selaput dengan kekuatan sediaan 250 mg. Lapatinib ditosylate diindikasikan untuk pengobatan kanker payudara dan tumor padat lainnya (https://cekbpom.pom.go.id/, diakses pada 20 April 2022).



Gambar 1. Struktur kimia Lapatinib ditosylate
(Sumber: *https://www.medchemexpress.com/Lapatinib-ditosylate.html, diakses pada 21 April 2022*)

Lapatinib ditosylate merupakan inhibitor tirosin kinase EGFR (*epidermal growth factor receptor*) dan HER2. Mekanisme kerjanya dengan menghambat pertumbuhan tumor dan menyebabkan apoptosis *EGFR*- dan *HER2-dependent tumor cell lines*. Selain itu, terapi dengan Lapatinib ditosylate dapat mengurangi secara signifikan fosforilasi tirosin EGFR dan HER2 dan menghambat aktivasi Erk1/2 dan Akt, *downstream effector* proliferasi xenograf tumor manusia (Maung & O'Shaughnessy, 2004).

Beberapa penelitian terkait analisis kualitatif dan kuantitatif Lapatinib ditosylate dalam bahan baku maupun sediaan farmasi telah dilaporkan (Tabel 1). Metode kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) merupakan metode yang paling banyak digunakan untuk analisis Lapatinib. Metode ini sederhana, sensitif, dan murah. Namun, pada penelitian sebelumnya terbatas pada penggunaan kolom C18. Dalam rangka efisiensi penggunaan sumber daya yang ada di laboratorium maka perlu dilakukan pengembangan metode analisis menggunakan jenis kolom yang berbeda sebagai alternatif. Komposisi asetonitril dalam fase gerak yang cukup besar, laju alir yang tinggi, dan waktu analisa yang lama (Biswal & Mondal, 2019; Ivaturi et al., 2017; Kumar et al., 2012; Saadat et al., 2015), serta penggunaan internal standar memberikan dampak pada peningkatan biaya pengujian.

Mempertimbangkan hal tersebut, maka pada penelitian ini dikembangkan suatu metode analisis yang sederhana, cepat, efisien namun tetap akurat dan selektif melalui modifikasi komposisi fase gerak asetonitril, laju alir dan pemakaian jenis kolom yang berbeda. Pengembangan metode analisis dilakukan pada bahan baku Lapatinib yang kemudian divalidasi dengan parameter uji selektifitas, akurasi, presisi, linearitas, penetapan batas deteksi dan batas kuantifikasi sesuai pedoman *International Conference on Harmonization* (ICH).

Hasil penelitian diharapkan dapat menghasilkan metode yang cepat, akurat, valid dan dapat dijadikan referensi untuk pengujian *pre* maupun *post market* tablet salut selaput Lapatinib ditosylate yang beredar di wilayah Indonesia. Selain itu, metode ini bertujuan meningkatkan kapabilitas dan kapasitas pengujian dalam rangka penguatan pengawasan obat dan makanan serta untuk perkembangan ilmu pengetahuan (*for science*).

Tabel 1. Penelitian pengembangan metode analisa Lapatinib yang telah dilakukan sebelumnya

Studi	Sistem	Kolom	Fase Gerak	Laju Alir	Waktu retensi	λ	Internal Standard
Haribabu *et al*, 2011	RP-KCKT	C18	Metanol : KH_2PO_4 0,01 M : Tetrahidrofuran (60:35:5) pH 6,2	1,0 mL/menit	6,5 menit	253 nm	- -
Kumar *et al*, 2012	RP-KCKT	C18	Asetonitril : Air (50:50)	1,0 mL/menit	4,25 menit	232 nm	Gemcitabine
Saadat *et al*, 2015	KCKT-DAD	C18	Asetonitril : Air (70:30)	1,5 mL/menit	3,7 menit	227 nm	-
Ivaturi *et al*, 2017	RP-KCKT	C18	Asetonitril : Amonium format 10 mM pH 5,2 (35 menit, gradient, 40:60)	1,0 mL/menit	15,2 menit	261 nm	-
Chiva *et al*, 2018	KCKT-DAD	C18	0.07 M natrium dodesil sulfat : *1-pentanol* 6,0% v/v, buffer pH 7	1,0 mL/menit	12,5 menit	260 nm	-
Biswal & Mondal, 2019	UPLC	BHEL UPLC Column	Asetonitril : 0,1% *ortho phosphoric acid buffer solution* pH 3 (70:30)	0,25 mL/menit	0,516 menit	309 nm	-

2. Metodologi Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Baku Pembanding, Pusat Pengembangan Pengujian Obat dan Makanan Nasional, BPOM pada bulan Februari sampai dengan April 2022.

2.1 Bahan dan Peralatan

Bahan-bahan yang digunakan antara lain baku primer Lapatinib ditosylate TRC Lot. 15-ABY-20-1 dengan kadar 98%, bahan baku Lapatinib ditosylate yang diperoleh dari Betapharma (Shanghai, China) sebagai sampel, natrium pentan sulfonat, asetonitril derajat KCKT (Merck, Jerman) dan air bebas mineral yang diperoleh dari *purifyer water system* Milli-Q (18,2 MΩcm). Instrumen yang digunakan adalah timbangan mikro XS3DU (Mettler Toledo, Amerika Serikat) dan seperangkat alat KCKT Shimadzu LC-20AD Prominence yang dilengkapi dengan detektor DAD (Shimadzu, Jepang).

2.2 Metode Analisis Penetapan Kadar Lapatinib Ditosylate

2.2.1 Metode Analisis

Larutan blanko, larutan baku dan uji disiapkan sebagai berikut. Larutan blanko: pelarut yang terdiri dari campuran air-asetonitril (70:30). Larutan baku: ditimbang 2 mg baku primer

Lapatinib ditosylate TRC Lot. 15-ABY-20-1 dimasukkan ke dalam labu ukur 20-mL, dilarutkan dan diencerkan dengan pelarut sampai tanda. Larutan uji : ditimbang 2 mg bahan baku dimasukkan ke dalam labu ukur 20-mL, dilarutkan dan diencerkan dengan pelarut sampai tanda.

Larutan uji dan baku disuntikkan ke dalam kromatograf dengan kondisi sistem: KCKT Shimadzu LC-20AD Prominence detektor DAD yang dilengkapi dengan autosampler, kolom Waters Xbridge® C8, 250 x 4,6 mm i.d. 5 µm, volume penyuntikan 10 µL, fase gerak yaitu campuran larutan natrium pentan sulfonat 10 mM - asetonitril (65 : 35) yang dialirkan secara isokratik dengan laju alir 0,6 mL/menit selama 7 menit, dan deteksi dilakukan pada panjang gelombang 222 nm.

2.2.2 Validasi Metode Penetapan kadar secara KCKT

Parameter validasi yang ditetapkan adalah selektifitas, akurasi, linearitas, rentang, batas deteksi dan kuantifikasi serta presisi (ripitabilitas dan presisi antara).

- ***Selektifitas/spesifisitas***

Larutan baku: ditimbang 2 mg baku primer Lapatinib ditosylate TRC Lot. 15-ABY-20-1 dimasukkan ke dalam labu ukur 20-mL, dilarutkan dan diencerkan dengan pelarut sampai tanda. Larutan uji: ditimbang 2 mg bahan baku dimasukkan ke dalam labu ukur 20-mL, dilarutkan dan diencerkan dengan dengan pelarut sampai tanda. Blanko (pelarut), larutan baku dan uji masing-masing disuntikkan ke dalam KCKT dengan kondisi sistem seperti pada uji karakterisasi secara KCKT.

- ***Akurasi***

Larutan baku disiapkan seperti pada pembuatan larutan baku pada uji selektivitas/spesifisitas. Dibuat dua larutan baku dengan konsentrasi 0,12 mg/mL(konsentrasi 100%) dan masing-masing disuntikkan ke dalam KCKT sebanyak 6 (enam) kali dengan kondisi sistem seperti tercantum pada uji identifikasi secara KCKT.

Perhitungan akurasi menggunakan rumus berikut (ICH, 2022):

$$Kadar\ sebenarnya\ (\%) = \frac{r_2}{r_1} x \frac{C_1}{C_2} x\ Kadar\ baku\ (\%) \qquad (1)$$

Akurasi dinyatakan sebagai % bias, dihitung dengan rumus berikut:

$$Akurasi\ (\%) = \left| \frac{Kadar\ sebenarnya - kada\ \ baku}{Kadar\ baku} \right| x\ 100\% \qquad (2)$$

Keterangan:

r_1	=	Rataan area puncak larutan baku 1
r_2	=	Rataan area puncak larutan baku 2
C_1	=	Konsentrasi larutan baku 1 (%)
C_2	=	Konsentrasi larutan baku 2 (%)
Kadar baku	=	Kadar baku primer yang tertera dalam etiket/sertifikat analisis

- ***Linearitas dan Rentang***

Larutan uji linearitas dibuat 5 tingkat konsentrasi masing-masing: 0,06; 0,08; 0,12; 0,15 dan 0,18 mg/mL. Masing-masing tingkat konsentrasi larutan uji disuntikkan ke dalam kromatograf sebanyak dua kali, diamati dan dicatat AUC (luas area di bawah puncak). Buat kurva kalibrasi

dan hitung persamaan garis regresi antara AUC terhadap konsentrasi. Linearitas kurva ditetapkan berdasarkan Vx0 dan koefisien korelasi garis regresi linear (*r*).

- ***Batas Deteksi (LOD) dan Batas Kuantifikasi (LOQ)***

Batas deteksi dan batas kuantifikasi dihitung secara statistik melalui regresi linier dari kurva kalibrasi pada uji linearitas sesuai dengan Pedoman ICH. LOD dan LOQ dihitung dengan persamaan di bawah ini (ICH, 2005; Singh, 2013).

$$LOD = \frac{3{,}3\ x\ SD}{slope\ (b)} \quad (3)$$

$$LOQ = \frac{10\ x\ SD}{slope\ (b)} \quad (4)$$

dengan

SD = Standar deviasi respon (*Y-intercept*)
$slope$ = Slope kurva kalibrasi

- ***Presisi***

Larutan baku dan uji seperti pada uji selektivitas/spesifisitas. Dilakukan penetapan keterulangan (ripitabilitas) dari 10 kali penetapan kadar larutan uji sesaat (waktu yang sama) dan presisi antara (*intermediate precision*) pada dua hari yang berbeda. Hitung RSD (simpangan baku) dari penetapan presisi tersebut. Kadar Lapatinib ditosylate dihitung dengan persamaan berikut:

$$Kadar\ (\%) = \frac{r_u}{r_b} x \frac{C_b}{C_u} x\ Kadar\ baku\ (\%) \quad (5)$$

Keterangan:

r_u = Rataan area puncak larutan uji
r_b = Rataan area puncak larutan baku
C_b = Konsentrasi larutan baku (%)
C_u = Konsentrasi larutan uji (%)
Kadar baku = Kadar baku primer yang tertera dalam etiket/sertifikat analisis

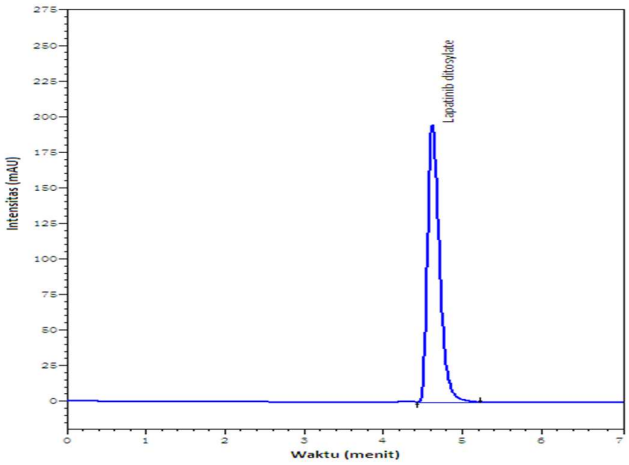
2.2.3 Analisis Data

Analisis statistik yang digunakan dalam mengolah data adalah regresi linier. Pada regresi linier, variable penjelas yang digunakan adalah "konsentrasi", sedangkan variabel terikatnya adalah "area".

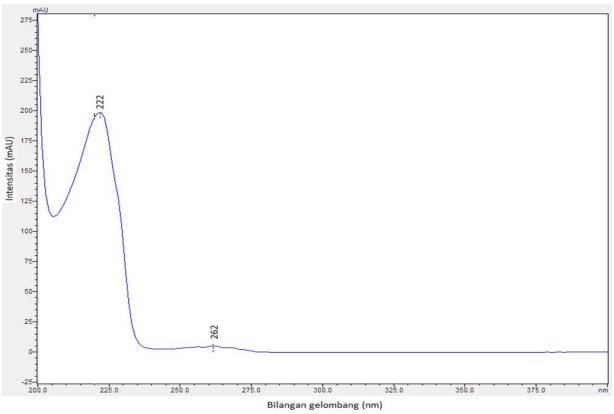
3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Karakterisasi secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)

Karakterisasi secara KCKT-DAD bertujuan untuk menentukan waktu retensi analit dan spektrum dari puncak. Hasil karakterisasi terlihat bahwa waktu retensi puncak utama Lapatinib ditosylate adalah 4,63 menit (Gambar 2) dan spektrum Lapatinib ditosylate pada kromatogram DAD menunjukkan serapan panjang gelombang maksimum pada 222 nm (Gambar 3). Waktu retensi dan pola spektrum UV pada kromatogram larutan uji sesuai dengan larutan baku. Hal ini membuktikan bahwa larutan uji terkonfirmasi sebagai Lapatinib ditosylate.



Gambar 2. Kromatogram KCKT-DAD Lapatinib ditosylate



Gambar 3. Profil spektrum kromatogram DAD Lapatinib ditosylate

3.2 Validasi Metode dan Penetapan Kadar

Validasi metode adalah suatu proses untuk mengkonfirmasi bahwa suatu metode mempunyai unjuk kerja yang konsisten dan sesuai dengan apa yang dikehendaki dalam penerapan metode yang akan dipakai (ICH, 2022). Validasi metode pada penelitian ini dilakukan untuk memastikan metode penetapan kadar Lapatinib ditosylate akurat dan valid secara KCKT-DAD.

Pada penelitian ini, kolom yang digunakan, yaitu kolom C8 berbeda dengan penelitian yang dila oleh Haribabu et al., 2011; Ivaturi et al., 2017; Kumar et al., 2012; Saadat et al., 2015 dimana kolom yang digunakan adalah C18. Hal ini dilakukan bertujuan untuk memberikan alternatif penggunaan kolom dan efisiensi sumber daya laboratorium. Kolom C8 memiliki 8 atom karbon yang terikat pada silika sedangkan C18 memiliki 18 atom karbon. Dengan rantai karbon yang lebih pendek, maka hidrofobisitas kolom C8 lebih rendah dibandingkan C18 sehingga senyawa nonpolar akan terelusi lebih cepat (Choudhary, 2019). Dengan demikian, akan menghasilkan waktu analisis yang lebih singkat dibandingkan dengan menggunakan kolom C18.

Selain itu, fase gerak yang digunakan pada penelitian ini menggunakan komposisi asetonitril lebih sedikitdaripada penelitian sebelumnya (Ivaturi et al., 2017; Kumar et al., 2012; Saadat et al., 2015). Fase gerak dieluasi secara isokratik dengan laju alir yang lebih rendah

sehingga dapat menghemat penggunaan fase gerak. Waktu analisa yang dihasilkan juga lebih cepat yaitu 4 menit daripada yang dilaporkan oleh peneliti sebelumnya 8 menit (Kumar et al. 2018), 10 menit (Haribabu et al., 2011) 18 menit (Chiva et al., 2018), dan 35 menit (Ivaturi et al., 2017). Dengan demikian, metode analisis ini mampu menghemat waktu dan biaya pengujian.

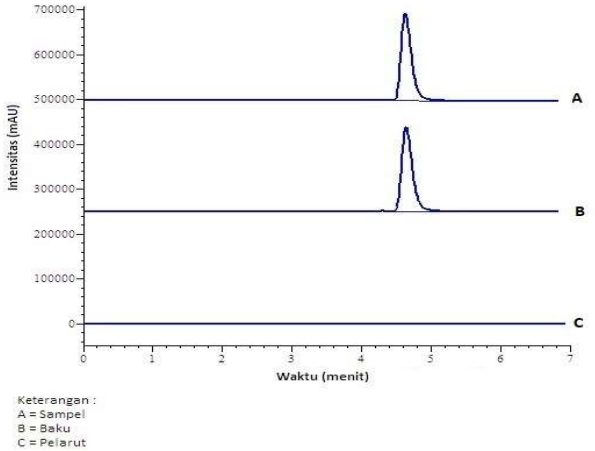
Fase gerak pada studi ini, tidak menggunakan pelarut tetrahidrofuran, seperti yang dilakukan oleh Haribabu et al., 2011 dan seperti yang tercantum pada monografi Farmakope India, 2018. Hal ini dilakukan untuk membatasi penggunaan pelarut tetrahidrofuran karena sifatnya yang toksik dan dapat beresiko terhadap kesehatan (ICH, 2021).

Hasil kesesuaian sistem menunjukkan bahwa sistem memenuhi syarat validasi metode analisis dan memiliki presisi keberulangan yang sangat baik. Pada uji kesesuaian sistem yang diamati adalah parameter kromatografi seperti faktor ikutan, lempeng teoritis dan presisi sistem. Presisi sistem menunjukkan RSD area 0,10%, sedangkan faktor ikutan puncak Lapatinib ditosylate adalah 1,49 dan lempeng teoritis 4395,33.

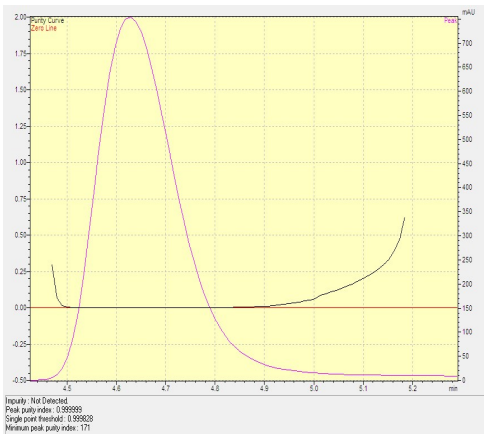
Tabel 2. Uji kesesuaian sistem Lapatinib ditosylate

Parameter	Hasil	Kriteria
Faktor ikutan	1,49	≤ 2,0
Lempeng teoritis	4395,33	≥ 2000
RSD area (%)	0,10	≤ 2,0 %
RSD waku retensi (%)	0,11	≤ 2,0 %

Pada Gambar 4 terlihat tidak terdeteksi puncak pada kromatogram larutan blanko dan puncak utama pada kromatogram sampel dan baku Lapatinib ditosylate memiliki waktu retensi yang sama. Berdasarkan hasil uji spesifisitas ini, pelarut tidak mempengaruhi hasil pengujian sehingga pada waktu retensi analit yang akan terdeteksi adalah hanya luas area dari puncak kromatogram senyawa yang akan dianalisis. Selain itu, kurva kemurnian kromatogram DAD (Gambar 5) memberikan informasi cemaran tidak terdeteksi dengan *peak purity index* 0,999999. Hal ini berarti bahwa kurva kemurnian berada pada titik nol ketika awal dan akhir puncak, yang menggambarkan bahwa tidak ada cemaran/senyawa lain pada waktu retensi analit tersebut. Dengan demikian, metode yang digunakan selektif dan spesifik untuk analisis Lapatinib ditosylate secara KCKT-DAD.



Gambar 4. Kromatogram KCKT-DAD blanko (pelarut), sampel dan baku Lapatinib ditosylate



Gambar 5. Kurva kemurnian kromatogram DAD Lapatinib ditosylate

Akurasi metode dilakukan dengan menetapkan % bias larutan baku Lapatinib ditosylate yang diperoleh dibandingkan dengan kadar sebenarnya yang tertera pada sertifikat. Nilai akurasi metode yang diperoleh rata-rata 0,77% seperti yang terlihat pada Tabel 2. Kriteria akurasi (% bias) ≤ 2,0% (Ahuja, 2005). Hal ini menunjukkan metode yang digunakan akurat dan valid untuk kuantifikasi sampel Lapatinib ditosylate.

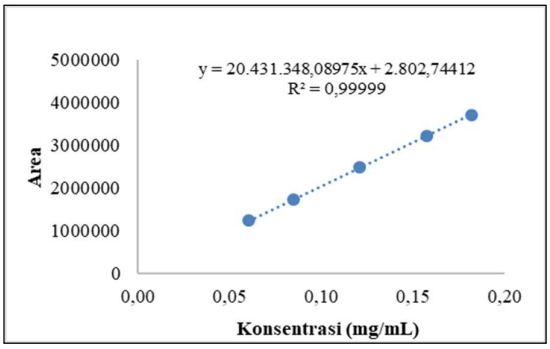
Tabel 3 Akurasi metode penetapan kadar Lapatinib ditosylate secara KCKT-DAD

Seri	I	II
Akurasi (%)	0,71	0,83
Rata-rata (%)	0,77	

Uji linearitas penetapan kadar Lapatinib ditosylate secara KCKT-DAD ditunjukkan pada kurva kalibrasi pada Gambar 6 di bawah ini. Kurva kalibrasi Lapatinib ditosylate linier pada rentang konsentrasi 0,06 – 0,18 mg/mL dengan persamaan garis regresi, y = 20.431.348,08975x + 2.802,74412. Nilai R dan Vx0 yang diperoleh berturut-turut yaitu 1,00000 dan 0,1% memenuhi kriteria keberterimaan yaitu R ≥ 0,995 dan Vx0 ≤ 2,0% (AOAC, 2002). Rentang analisis ini untuk melihat bahwa pengujian Lapatinib ditosylate memberikan presisi, akurasi dan linearitas yang dapat diterima ketika diterapkan pada sampel yang mengandung analit pada konsentrasi ekstrim yang berada pada rentang tersebut (ICH, 2022; Singh, 2013).

Dari kurva kalibrasi pada uji linearitas, dihitung batas deteksi dan kuantifikasi sesuai dengan ICH, 2022, dengan batas deteksi dan kuantifikasi yang diperoleh secara berurutan 0,67 µg/mL dan 2,02 µg/mL. Hal ini menunjukkan sensitivitas metode yang dikembangkan cukup tinggi dibandingkan dengan penelitian yang telah dilaporkan sebelumnya.

Presisi merupakan ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji individual, diukur melalui penyebaran hasil individual dari rata-rata jika prosedur ditetapkan terhadap replikasi sampel yang diambil dari campuran yang homogen (ICH, 2022). Presisi dapat menghasilkan nilai rata-rata yang sangat dekat dengan nilai yang sebenarnya dengan simpangan baku (SD) atau simpangan baku relatif (RSD) sebagai parameter ukur (ICH, 2022). Parameter presisi yang dilakukan pada penelitian ini meliputi presisi sistem, metode dan intermediet yang dilakukan pada dua hari yang berbeda. Presisi sistem diperoleh dari penyuntikan larutan baku secara berulang menunjukkan RSD area kurang dari 2,0%. Presisi metode (ripitabilitas) pada dua hari yang berbeda pada penelitian ini adalah 0,73% dan 0,42%, sedangkan presisi intermediet sebesar 0,60%. Nilai RSD < 2% menunjukkan bahwa parameter presisi memberikan keterulangan yang dapat diterima dengan baik.



Gambar 6. Kurva linieritas Lapatinib ditosylate

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian diatas dapat disimpulkan bahwa metode yang dikembangkan pada bahan baku Lapatinib memberikan performa yang cepat dengan waktu analisa yang pendek, akurat, dan memenuhi semua parameter validasi. Selain itu, pengembangan metode ini juga dapat meningkatkan kapabilitas dan kapasitas pengujian dalam rangka penguatan pengawasan obat dan makanan yang beredar di Indonesia.

Saran

Metode ini dapat dijadikan acuan bagi laboratorium pengujian dalam pengembangan metode analisis penetapan kadar Lapatinib dalam sediaan obat. Metode ini juga berpotensi digunakan untuk menganalisis kadar zat aktif obat antikanker lain yang memiliki karakteristik senyawa yang sama.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Pimpinan dan staf Pusat Pengembangan Pengujian Obat dan Makanan Nasional, BPOM atas segala kontribusi yang diberikan sehingga penelitian ini dapat dilakukan dengan baik. Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada Ibu Dr. Yuliar, M.Eng selaku pembimbing dalam penyusunan karya tulis ini.

Daftar Pustaka

Albiol-Chiva, J., Esteve-Romero, J., & Peris-Vicente, J. (2018). Development of a method to determine axitinib, lapatinib and afatinib in plasma by micellar liquid chromatography and validation by the European Medicines Agency guidelines. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, *1074–1075*(January), 61–69. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.12.034

AOAC. (2002). AOAC Guidelines for Single Laboratory Validation of Chemical Methods for Dietary Supplements and Botanicals. *AOAC*.

AOAC. (2019). Appendix K, AOAC Official Methods of Analysis: Guidelines for Dietary Supplements and Botanical. *AOAC International*, 1–9.

Biswal, S., & Mondal, S. (2019). Analytical Method Validation Report for Assay of Lapatinib by UPLC. *Pharmaceutical Methods*, *10*(1), 09–14. https://doi.org/10.5530/phm.2019.1.2

Choudhary, A. (2019). *Difference between C8 and C18 Columns Used in HPLC System*. https://www.pharmaguideline.com/

Government of India Ministry of Health. (2018). *The Indian Pharmacopoeia* (8th ed.). Indian Pharmacopoeia Commission.

Haribabu, B., Krishna, K. B. M., & Krishnaveni, P. R. (2011). Development and Validation of HPLC Method for the Estimation of Lapatinib in Bulk Drugs and Pharmaceutical Formulations. *International Journal of Research and Reviews in Pharmacy and Applied Sicences*, *1*(4), 207–214.

https://www.medchemexpress.com/Lapatinib-ditosylate.html, diakses pada 21 April 2022.

https://cekbpom.pom.go.id/, diakses pada 20 April 2022.

ICH. (2021). ICH Harmonised Guideline - Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R8). April, 1–43.

ICH. (2022). ICH Guideline Q2(R2) on Validation of Analytical Procedures Step 2b. 2(0).

ICH. (2005). Validation of Analytical Procedures : Text and Methodology Q2(R1). ICH Harmonised Tripartite Guideline, 1–13. https://doi.org/10.1002/9781118532331.ch23

Ivaturi, R., Sastry, T. M., & Sunkara, S. (2017). Development and Validation of Stability Indicating HPLC Method for the Determination of Lapatinib Impurities in Bulk and Finished Formulation. *International Journal Pharmaceutical Sciences and Research*, *8*(7), 3081–3091. https://doi.org/10.2174/1573412914666180914163419

Kanat, O., Ertas, H., & Caner, B. (2018). Dual HER2 inhibition strategies in the management of treatment-refractory metastatic colorectal cancer: History and status. *World Journal of Clinical Cases*, *6*(11), 418–425. https://doi.org/10.12998/WJCC.V6.I11.418

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Farmakope Indonesia V*.

Kumar, K. K., Venkata Nadh, R., & Nagoji, K. E. V. (2012). A Validated RP-HPLC Method for the Estimation of Lapatinib in Tablet Dosage form using Gemcitabine Hydrochloride as an Internal Standard. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, *74*(6), 580–583.

Linsinger, T. P. J., Pauwels, J., Van Der Veen, A. M. H., Schimmel, H., & Lamberty, A. (2001). Homogeneity and stability of reference materials. *Accreditation and Quality Assurance*, *6*(1), 20–25. https://doi.org/10.1007/s007690000261

Maung, K., & O'Shaughnessy, J. A. (2004). Inhibition of ErbB1 and ErbB2 by lapatinib ditosylate, a dual kinase inhibitor: Promising activity in pretreated advanced breast cancer. *Clinical Breast Cancer*, *4*(6), 398–400. https://doi.org/10.1016/S1526-8209(11)70826-6

National Cancer Institute. (2020). Lapatinib Ditosylate. *Definitions*, 32388. https://doi.org/10.32388/iaxws7

Saadat, E., Kelishady, P. D., Ravar, F., Kobarfard, F., & Dorkoosh, F. A. (2015). Development and Validation of Rapid Stability-Indicating RP-HPLC-DAD Method for the Quantification of Lapatinib and Mass Spectrometry Analysis of Degraded Products. *Journal of Chromatographic Science*, *53*(6), 932–939. https://doi.org/10.1093/chromsci/bmu150

Shprakh, Z. S., Poskedova, Y. A., & Ramenskaya, G. V. (2022). Modern Instrumental Methods for Qualitative and Quantitative Analysis of Lapatinib in Biological Fluids and Dosage Forms (Review). *International Journal of Applied Pharmaceutics*, *14*(1), 7–12. https://doi.org/10.22159/ijap.2022v14i1.42992

Singh, R. (2013). Hplc Method Development and Validation: an Overview. *J Pharm Educ Res*, *4*(1), 26–33.