

Ultra-High Performance Liquid Chromatography (UHPLC) **for Quantification of Gabapentin in Granules and Capsules**

Ultra-High Performance Liquid Chromatography (UHPLC) **untuk Kuantifikasi Gabapentin dalam Granul dan Kapsul**

Rahmayati Rusneddy

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau

Email Coressponden: rahmayatikenedy@gmail.com

ABSTRACT

Ultra-High Performance Liquid Chromatography (UHPLC) has become the modern standard HPLC platform in recent years. UHPLC as an ideal separation tool for the analysis of complex mixtures with a shorter analysis time is very suitable to be used as a fast and precise method. This study aims to determine the quantitative determination of gabapentin in the form of intermediate products, namely granules and finished products, namely capsules from 1 production batch using the UHPLC method. The results of the quantitative examination of the average content (% recovery) of gabapentin in granule and capsule samples quantified by the UHPLC method met the compendial requirements and internal specifications compared to the standard gabapentin recovery values. The % recovery obtained is 98.254% for gabapentin granules and 97.784% for gabapentin capsules, which means it is still in the 95%-105% range. While the %RSD value is 0.735 for granules and 0.839 for capsules, which means it has an RSD value of <2%. % precision of gabapentin granules was 99.558% with %RSD 0.407, and % intermediate precision gabapentin capsules was obtained 98.845% with %RSD 0.678. In conclusion, based on the quantitative results obtained meet the expected specifications, so it can be considered for use for routine analysis and quality control of medicinal ingredients, in the inspection of intermediate products and other finished drug products in the pharmaceutical industry quickly and accurately.

Keywords: *Ultra-High Performance Liquid Chromatography (UHPLC)*, gabapentin, persen recovery, RSD

ABSTRAK

Ultra-High Performance Liquid Chromatography (UHPLC) telah menjadi platform HPLC standar modern diberapaa tahun terakhir. UHPLC sebagai alat pemisahan yang ideal untuk analisis campuran kompleks dengan waktu analisis yang lebih pendek sangat cocok untuk digunakan sebagai metode yang cepat dan tepat. Penelitian ini bertujuan untuk penentuan kuantitatif gabapentin dalam bentuk produk antara yakni granul dan produk jadi yakni kapsul dari 1 batch produksi dengan menggunakan metode UHPLC. Hasil pemeriksaan kuantitatif kadar rata-rata (persen *recovery*) gabapentin sampel granul dan kapsul yang dikuantifikasi dengan metode UHPLC memenuhi persyaratan kompendial dan spesifikasi internal dengan dibandingkan nilai perolehan gabapentin standar. Diperoleh persen *recovery* yakni 98,254% untuk gabapentin granul dan 97,784% untuk gabapentin kapsul yang artinya masih dalam range 95%-105%. Sedangkan nilai persen RSD 0,735 untuk granul dan 0,839 untuk kapsul yang artinya memiliki nilai RSD <2%. Persen presisi gabapentin granul diperoleh 99,558% dengan persen RSD 0,407, dan persen intermediate presisi gabapentin kapsul diperoleh 98,845% dengan persen RSD 0,678. Kesimpulan, berdasarkan hasil kuantitatif yang diperoleh memenuhi spesifikasi yang diharapkan, sehingga dapat dipertimbangkan untuk digunakan untuk analisis rutin dan pengendalian mutu bahan obat, dalam pemeriksaan produk antara dan produk jadi obat lainnya di industri farmasi secara cepat dan akurat.

Kata kunci: *Ultra-High Performance Liquid Chromatography (UHPLC)*, gabapentin, persen recovery, RSD

PENDAHULUAN

Seiring berkembangnya zaman, perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi telah menuntut kita untuk bekerja secara efektif dan efisien dalam segala hal, tidak terkecuali dalam hal kecepatan waktu analisis dari suatu metode yang digunakan di industri farmasi. Salah satu aspek esensial dalam pelaksanaan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) di Industri farmasi adalah pengawasan mutu (BPOM, 2018). Tugas pengawasan mutu (*Quality Control*) berkaitan erat dengan analisis/ pemeriksaan terhadap sampel bahan baku, produk antara, produk ruahan, maupun produk jadi. Oleh karena itu, laboratorium *Quality Control* harus memiliki target waktu (*lead time*) untuk menghasilkan keputusan menyetujui rilis ataupun menolak rilis suatu bahan baku atau produk. Hal itu dapat dilakukan, salah satunya dengan cara menggunakan instrument yang mempengaruhi efektivitas dan efisiensi analisis/pemeriksaan tersebut.

Proses persiapan instrumen memerlukan sejumlah waktu sehingga pengelolaan waktu dalam keseluruhan analisa harus dilaksanakan dengan baik. Selain itu, proses operasional instrument untuk analisa sampel berkontribusi pada total waktu untuk melakukan analisa. Oleh karena itu, perbandingan metode analisa dalam hal faktor kecepatan instrument untuk menganalisa sampel dan keakuratan hasil yang didapatkan menjadi salah satu pertimbangan laboratorium QC dalam melakukan pengawasan mutu yang lebih efektif dan efisien.

Beberapa tahun terakhir, *Ultra-High Performance Liquid Chromatography* (UHPLC) telah sering digunakan karena lebih menguntungkan dengan memperkenalkan pendekatan ramah lingkungan untuk analisis obat yang diperoleh dengan mengurangi penggunaan pelarut. Metode ini juga menawarkan resolusi kromatografi yang lebih besar dan sensitivitas yang lebih tinggi serta membutuhkan lebih sedikit waktu karena analisis yang lebih cepat. Sistem UHPLC pertama yang tersedia secara komersial diperkenalkan pada tahun 2004. Lebih dari lima belas tahun terakhir frekuensi penggunaan UHPLC untuk menganalisis obat-obatan dan biofarmasi telah meningkat secara signifikan, yang menunjukkan bahwa UHPLC dapat dialihkan dari HPLC. Sistem UHPLC lebih unggul dari sistem HPLC karena sistem UHPLC beroperasi pada tekanan tinggi hingga 1000 bar atau lebih dari itu, tetapi sistem HPLC konvensional tekanan hingga 400 bar dan mengalami masalah seperti fase gerak menelan dan meningkatkan waktu analisis. Aplikasi UHPLC diantaranya untuk analisis hasil alam dan jamu tradisional, identifikasi metabolit, studi tentang metabonomik/metablomik, analisis studi bioekivalensi, manufaktur/QA/QC, mendeteksi profil pengotor, Studi degradasi dan pelepasan zat aktif obat serta studi toksisitas (Judyta, C. P., *et al*, 2013; Pooja, P. N., Gauri, S. M., 2022).

UHPLC telah menjadi pendekatan pemisahan yang matang dan diadopsi secara luas di banyak bidang aplikasi. Efisiensi tinggi, resolusi tinggi, kecepatan analisis, ketahanan, keandalan, dan ketersediaan komersial dari berbagai instrumen UHPLC dan fase diam berdasarkan partikel < 2 µm adalah fitur penting yang menarik perhatian praktisi karena dapat menggunakan partikel yang lebih kecil dari ukuran yang biasanya digunakan dalam kromatografi cair kinerja tinggi/ *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) (Lucie *et al.*, 2017). Penggunaan ukuran partikel yang lebih kecil menunjukkan resolusi puncak yang lebih baik, melakukan analisis yang lebih cepat, lebih tajam, dan puncak yang lebih tinggi (Pooja, P. N., Gauri, S. M., 2022). Run-time yang lebih pendek dari metode UHPLC menghasilkan pengurangan volume pelarut organik dan seluruh waktu analisis, tanpa mengurangi sensitivitas dan resolusi determinasi. Selain itu, staf laboratorium kurang terkena agen beracun dan solvolisis analit yang disebabkan oleh adanya pelarut organik terbatas. Mempertimbangkan keuntungan yang disebutkan di atas, metode UHPLC dapat direkomendasikan untuk studi yang mengadopsi pendekatan *green analytical chemistry* untuk analisis farmasi (Judyta, C. P., *et al*, 2013).

Saat ini, penggunaan UHPLC memberikan manfaat penuh dari aplikasi kromatografi untuk pemisahan menggunakan kolom yang lebih pendek, dan laju aliran yang unggul untuk kecepatan yang ditingkatkan, dengan resolusi dan sensitivitas yang lebih besar. Dalam literatur, ada beberapa metode yang dilaporkan untuk analisis obat menggunakan UHPLC yang dikategorikan utama pada obat-obatan seperti antidiabetik, antikanker, antibiotik, kardiovaskular, antivirus, obat antiinflamasi

nonsteroid (NSAID), antiepilepsi, sedative (benzodiazepine) dan lain-lain (Chawla, G., and Ranjan, C., 2016).

Gabapentin [1-(aminomethyl) cyclohexaneacetic acid] adalah obat antiepilepsi yang secara struktural terkait dengan neurotransmitter gammaaminobutyric acid (GABA yang merupakan obat antiepilepsi efektif generasi baru untuk serangan epilepsi parsial dengan atau tanpa generalisasi sekunder pada orang dewasa dengan epilepsi dan untuk pengelolaan neuralgia postherpetic (Wattananat, T., and Akarawut, W., 2009; Rachel, K. B., *et al*, 2015;). Gabapentin terbukti bermanfaat dalam pengobatan nyeri neuropatik serta nyeri pasca operasi setelah operasi tulang belakang dan histerektomi (Christopher, W. G., and Allan, S. B., 2017). Gabapentin dalam model nyeri neuropatik mencegah allodynia mekanik dan termal dan hiperalgesia mekanik. Meskipun mekanisme kerja gabapentin dalam pengobatan nyeri neuropatik belum jelas, tidak mempengaruhi jalur yang sama seperti opioid atau depresan trisiklik. Bukti saat ini menunjukkan bahwa gabapentin mempengaruhi saluran kalsium voltage-gated di SSP (M. A. Rose and P. C. Kam., 2002; Connie, Y. C., *et al* 2014), dapat secara aktif diangkut melintasi sawar darah otak dan usus melalui asam amino sistem-L transporter, yang mengenali L-isoleusin, L-leusin, L-fenilalanin dan L-valin (Stewart, B. H., *et al*, 1993). Beberapa tindakan seluler telah dijelaskan tetapi kemungkinan terkait dengan beberapa tindakan yang bergantung pada konsentrasi yang mengakibatkan kontrol kejang (McLean, M. J., 1999).

Penelitian ini bertujuan untuk penentuan kuantitatif gabapentin dalam bentuk produk antara yakni granul dan produk jadi yakni kapsul dengan menggunakan metode UHPLC, sehingga diharapkan dapat dipertimbangkan untuk digunakan untuk analisis rutin dan pengendalian mutu bahan obat, dalam pemeriksaan produk antara dan produk jadi obat lainnya di industri farmasi secara cepat dan akurat.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Gabapentin standar (USP), gabapentin produk antara (granul) dan gabapentin produk jadi (kapsul) dari salah satu batch produksi dan reagen yang diperlukan.

Alat

Acquity UHPLC BEH kolom 1.8 μ m (2.1mm \times 50 mm), timbangan analitik, alat-alat gelas, mikrofilter PVDF 0,45 μ m dan sonicate (Glenn, Z., *et al*, 2021).

Metode UHPLC

1. Persiapan alat

Ultra-High Performance Liquid Chromatography (UHPLC) menggunakan kolom Acquity UHPLC BEH kolom 1.8 μ m (2.1mm \times 50 mm). Suhu pendingin sampel dan suhu kolom diatur pada 25°C. Senyawa dipisahkan secara isokratik dengan komposisi fase gerak yakni air dan acetonitril (40:60 v/v), memiliki laju alir 0,1mL/menit dengan volume injeksi 0,8 μ L. Deteksi panjang gelombang diatur pada 220 nm (Zammit *et al*, 2021).

2. Persiapan standar dan sampel

Timbang gabapentin standard: standar 120%; 100% dan 80%. Masing standar dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan larutkan dengan pelarut hingga tanda batas, sonicate selama 10 menit, kocok homogen, kemudian disarig dengan mikrofilter PVDF 0,45 μ m. Sedangkan persiapan sampel dilakukan dengan cara gerus isi kapsul atau granul, timbang sampel setara dengan 1/3 bobot teoritis untuk sediaan kapsul gabapentin (330 mg), masukkan ke dalam labu ukur 25 mL dan larutkan dengan pelarut hingga tanda batas, sonicate selama 10 menit, kocok homogen, kemudian disarig dengan mikrofilter PVDF 0,45 μ m.

3. Prosedur injeksi

Kolom UHPLC dibiarkan seimbang dengan fase gerak, dan blank run awalnya diinjeksikan, lalu diikuti oleh injeksi gabapentin 'larutan standar'. Larutan gabapentin dari produk antara (granul) dan produk jadi (kapsul) diinjeksikan pada kolom sesudahnya. Injeksi dari 3 sampel secara berurutan dari variasi konsentrasi digunakan untuk menentukan nilai kadar sampel tersebut dan persen RSD.

Data Analisis

Selanjutnya dari data kromatogram yang terbentuk nilai peubah berupa faktor ikutan (*tailing factor*) dicatat. Nilai peubah perlakuan yang sesuai dengan rekomendasi U.S *Federal Drug Administration* (FDA) (1994) dan memiliki standar deviasi relatif (*relative standard deviation/ RSD*) ≤ 2 akan dipilih sebagai sistem yang selanjutnya dapat divalidasi dan digunakan. Nilai RSD yang dihasilkan dari pembacaan nilai area kromatogram yang dibentuk dari injeksi standar gabapentin disebut sebagai nilai presisi pembacaan instrumen. Selain itu, nilai presisi metode dihitung berdasarkan pembacaan nilai area kromatogram gabapentin dari injeksi sampel larutan uji. Nilai area yang dihasilkan selanjutnya dihitung nilai RSD-nya untuk setiap sampel gabapentin produk antara (granul) dan produk jadi (kapsul) yang mewakili batch produksi. RSD yang dapat diterima adalah $\leq 2\%$ dan semakin kecil nilai RSD-nya semakin baik (FDA 1994).

Selanjutnya hasil larutan sampel diinjeksi ke UHPLC dan dihitung persentase perolehan kembali (persen recovery) yang dinyatakan sebagai akurasi. Persentase perolehan kembali yang direkomendasikan pada sampel uji yaitu $> 95\% -105\%$ (berdasarkan spesifikasi internal dan USP 2012).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini, telah menggunakan metode UHPLC untuk mengukur kadar gabapentin dari suatu batch produksi, berupa gabapentin produk antara (granul) an produk jadi (kapsul). Studi menunjukkan bahwa ini mungkin merupakan cara yang layak untuk industri farmasi, mengingat meningkatnya penekanan pada tanggung jawab terhadap lingkungan (ramah lingkungan) dan penggunaan sumber daya yang efisien dan hemat biaya. Studi validasi metode baru ini dilakukan sesuai dengan pedoman ICH 1996 dan USP 2012. *Ultra-High Performance Liquid Chromatography* (UHPLC) memiliki potensi untuk menggantikan teknik analisis yang kurang ramah lingkungan asalkan metode berdasarkan jenis kromatografi ini telah divalidasi dengan benar. Berikut tabel 1. memperlihatkan perbedaan antara UHPLC dan HPLC, yang dapat menjelaskan keuntungan/kelebihan dari metode UHPLC ini.

Tabel 1. Perbedaan antara UHPLC dan HPLC (Pooja, P. N., Gauri, S. M., 2022; Safira, A., *et al.*, 2020)

Parameter Perbedaan	UHPLC	HPLC
Kolom	Acquity UHPLC BEH kolom C1.8µm (2.1 mm × 50 mm)	Kolom C-18 (250 mm x 4,6 mm)
Ukuran partikel (Particle sizes) fase diam	2 µm atau kurang	berkisar antara 3-5 µm
Dimensi kolom (Column dimensions)	berdiameter internal 2,1 mm atau kurang dan jauh lebih pendek, misalnya 100 mm.	berdiameter internal 4,6 mm dan panjang 250 mm
Laju alir (flow rat)	0,2 –0,7 ml/menit	1-3 ml/menit
Tekanan balik (Backpressure)	1000-1500 bar	400-600 bar
Total run time	1,5 menit	10 menit
Volume injeksi	<1 µL atau sampai 3-5 µL	20 µL
Plate count	7500	2000

Dengan mengikuti semua peraturan dan mencapai hasil sesuai standar yang ditetapkan dalam pedoman spesifikasi internal dan USP (kompensial). Standar deviasi relatif (RSD) larutan gabapentin 'standar' yang diinjeksikan pada kolom UHPLC dan gabapentin produk antara (granul) dan produk jadi (kapsul) memiliki nilai RSD<2% dan pada perolehan kembali (*recovery*) kadar sampel antara >95,0 dan 105,0%.

Linearitas

Linearitas ditentukan dengan menginjeksikan serangkaian 3 konsentrasi larutan standar yang konsentrasinya 120%; 100% dan 80%. Koefisien korelasi (R) dapat ditentukan. Semua nilai sesuai dengan pedoman ICH dan USP. Nilai koefisien korelasi yang mendekati satu menunjukkan linearitas yang baik dan menunjukkan bahwa metode UHPLC yang dikembangkan memiliki sensitivitas yang tinggi.

Tabel 2. Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan ICH guidelines, 1996.

Parameter	ICH Guidelines Limit	Result
Correlation coefficient (R)	>0.999 / mendekati 1	0.9963
Distribusikan secara acak dan tidak menunjukkan bias	Sesuai, didistribusikan dan tidak menunjukkan bias	

Ketepatan/ Keakuratan (*Accuracy*)

Keakuratan metode ditentukan dengan melakukan percobaan pemulihan. Tingkat konsentrasi dan persiapan dilakukan sesuai dengan pedoman ICH dan USP. Untuk kadar konsentrasi 80% dan 120% dilakukan untuk 3 sediaan sampel uji yang diinjeksikan, dan untuk kadar konsentrasi 100% dibuat 5 sediaan dan diinjeksikan. Persentase *recovery* yaitu konsentrasi sebenarnya dibagi dengan konsentrasi teoritis dikalikan dengan 100 dihitung. Persentase *recovery* setiap sampel uji harus > 95,0% dan %RSD ditentukan untuk setiap tingkat konsentrasi di mana batasnya adalah <2,0%. Tak satu pun dari sampel uji kurang dari 95,0% dan %RSD ditemukan kurang dari 2,0% untuk semua tingkat konsentrasi. Ini menunjukkan pengulangan dan keandalan yang baik dari metode UHPLC yang digunakan.

Tabel 3. Ketepatan/keakuratan (*accuracy*) rentang persen *recovery* dan rentang nilai RSD gabapentin standar

Level Konsentrasi	% Recovery	%Mean	SD	%RSD
Accuracy 80% S1	99,539	99,499	0,215	0,216
Accuracy 80% S2	99,266			
Accuracy 80% S3	99,691			
Accuracy 100% S1	99,359	99,455	0,161	0,162
Accuracy 100% S2	99,521			
Accuracy 100% S3	99,226			
Accuracy 100% S4	99,633			
Accuracy 100% S5	99,536			
Accuracy 120% S1	99,336	99,169	0,158	0,159
Accuracy 120% S2	99,147			
Accuracy 120% S3	99,023			

Tabel 4. Ketepatan/ keakuratan (*accuracy*) rentang persen *recovery* dan rentang nilai RSD gabapentin granul

Level Konsentrasi	% Recovery	%Mean	SD	%RSD
Accuracy S1 replikasi 1	97,213	98,355	1,016	1,033
Accuracy S1 replikasi 2	99,160			
Accuracy S1 replikasi 3	98,691			
Accuracy S2 replikasi 1	99,126	99,201	0,513	0,521
Accuracy S2 replikasi 2	98,215			

Accuracy S2 replikasi 3	98,262			
Accuracy S3 replikasi 1	98,361	99,026	0,637	0,651
Accuracy S3 replikasi 2	97,152			
Accuracy S3 replikasi 3	98,104			
Rata-rata		98,254	0,722	0,735

Tabel 5. Ketepatan/ keakuratan (*accuracy*) rentang persen *recovery* dan rentang nilai RSD gabapentin kapsul

Level Konsentrasi	% Recovery	%Mean	SD	%RSD
Accuracy S1 replikasi 1	98,321	98,168	0,836	0,851
Accuracy S1 replikasi 2	99,266			
Accuracy S1 replikasi 3	98,916			
Accuracy S2 replikasi 1	99,359	97,848	0,446	0,456
Accuracy S2 replikasi 2	98,532			
Accuracy S2 replikasi 3	98,654			
Accuracy S3 replikasi 1	98,633	97,336	1,177	1,209
Accuracy S3 replikasi 2	99,039			
Accuracy S3 replikasi 3	99,336			
Rata-rata		97,784	0,820	0,839

Akurasi diartikan sebagai ukuran yang menunjukkan derajat kedekatan hasil analisis sampel secara keseluruhan dengan kadar analit yang sebenarnya di dalam matriks sampel. Akurasi dinyatakan dengan persentase perolehan kembali (persen *recovery*) (Betz *et al*, 2011).

Presisi dan Presisi Menengah (*Intermediate Precision*)

Pengujian presisi dilakukan dengan menginjeksikan lima sampel yang ditentukan dari suatu batch pada tingkat konsentrasi 100%. Sangat penting bahwa batas presisi untuk menilai individu memperoleh konsentrasi sediaan uji antara > 95,0 sampai 105,0% dari jumlah yang tertera pada label dan %RSD pada lima injeksi harus memiliki nilai <2,0%. Uji presisi menengah dilakukan oleh analisa yang berbeda, pada peralatan yang berbeda dan pada hari yang berbeda. Hasil ini dikumpulkan dari 5 injeksi presisi dan 5 gabungan antara. Batas presisi menengah adalah <2,0%. Presisi dapat diartikan sebagai kedekatan antar data hasil dari beberapa kali pengukuran pada kondisi analisis yang sama (FDA 1994). Nilai presisi biasanya terdiri dari nilai keterulangan.

Tabel 6. Hasil presisi gabapentin standar

Precision	%Assay	%Mean	SD	%RSD untuk 5 sampel
Precision S1	99,913	99,558	0,405	0,407
Precision S2	99,965			
Precision S3	98,986			
Precision S4	99,561			
Precision S5	99,363			
Intermediate Precision S1	98,618	98,845	0,671	0,678
Intermediate Precision S2	99,860			
Intermediate Precision S3	99,163			
Intermediate Precision S4	98,246			
Intermediate Precision S5	98,338			

Tabel 7. Hasil presisi gabapentin granul

Precision	%Assay	%Mean	SD	%RSD untuk 5 sampel
Precision S1	96,348	97,520	0,828	0,849
Precision S2	97,340			
Precision S3	97,984			
Precision S4	98,567			
Precision S5	97,362			
Intermediate Precision S1	98,616	97,446	1,004	1,030
Intermediate Precision S2	96,863			
Intermediate Precision S3	97,168			
Intermediate Precision S4	96,242			
Intermediate Precision S5	98,339			

Tabel 8. Hasil presisi gabapentin kapsul

Precision	%Assay	%Mean	SD	%RSD untuk 5 sampel
Precision S1	96,145	97,304	1,050	1,079
Precision S2	96,231			
Precision S3	97,902			
Precision S4	98,452			
Precision S5	97,790			
Intermediate Precision S1	98,045	97,687	1,274	1,305
Intermediate Precision S2	97,782			
Intermediate Precision S3	96,263			
Intermediate Precision S4	99,561			
Intermediate Precision S5	96,782			

Dari hasil yang diperoleh terbukti manfaat yang banyak dalam penerapan UHPLC dalam analisis farmasi dapat dianggap sebagai jalur *green chemistry analysis* untuk kromatografi cair, sangat signifikan untuk analisis obat dalam bidang farmasi. UHPLC juga dapat diterapkan dalam studi stabilitas, ketika jumlah penentuan yang diperlukan sangat tinggi, dengan keuntungan mengurangi jumlah pelarut organik dan konsentrasi analit.

KESIMPULAN

Kadar rata-rata gabapentin sampel yang dikuantifikasi dengan metode *Ultra-high performance liquid chromatography* (UHPLC) memenuhi persyaratan kompendial (USP) dan spesifikasi internal yaitu memiliki nilai *recovery* yang masih dalam range 95%-105% dan memiliki nilai RSD <2%. Penggunaan metode ini lebih efisien dalam segi biaya dan waktu dan ramah lingkungan dibandingkan dengan penggunaan metode HPLC konvensional atau bahkan metode spektrometri UV sederhana. Berdasarkan hasil pemeriksaan kadar dan % RSD yang telah dilakukan menggunakan metode tersebut, hasil yang diperoleh memenuhi spesifikasi yang diharapkan, sehingga dapat dipertimbangkan untuk digunakan dalam pemeriksaan produk antara atau produk jadi obat-obatan di industri farmasi. Analisis UHPLC memiliki resolusi kromatografi yang unggul yakni

sensitivitas yang ditingkatkan, waktu analisis yang lebih pendek dan penggunaan fase gerak yang lebih sedikit dan lebih nyaman serta efisien.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada bagian *Quality Control (QC)* PT Novell Pharmaceutical Laboratories, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melaksanakan kegiatan PKPA (Praktik Kerja Profesi Apoteker) bidang industri sehingga menginspirasi penulis untuk membuat jurnal terkait tugas PKPA yang telah dilaksanakan.

REFERENSI

- Betz, J.M., P.N. Brown & M.C. Roman. (2011). Accuracy, Precision, and Reliability of Chemical Measurements in Natural Products Research. *Fitoterapia*, 82(1), 44–52
- BPOM. (2018). *Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Chawla, G., Ranjan, C. (2016). Principle, Instrumentation, and Applications of UHPLC: A novel Technique of Liquid Chromatography. *Open Chemistry Journal* , 3, 1–16
- Christopher, W. G., & Allan, S, B. (2017). Gabapentin and Pregabalin for Pain—Is Increased Prescribing a Cause for Concern?. *The New England Journal of Medicine (N Engl J Med)*, 377(5), 411–414
- Connie, Y. C., Chaitanya K. C., Janki S., & Jean D. E. (2014). Gabapentin in Acute Postoperative Pain Management. *BioMed Research International*, 1-7
- Food and Drug Administration/Center for Drug Evaluation and Research [FDA/CDER] US. (1994). *Reviewer Guidance - Validation of Chromatographic Methods, CMC 3*. Maryland, United States.
- Glenn, Z., Ralph, C.,¹ & Mark, P. (2021). Quantification of Captopril Using Ultra High Performance Liquid Chromatography. *Physics.ins-det.* , 1-9
- ICH-International Conference on Harmonization. 1996. *Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Validation of analytical procedures*: Text.
- Judyta, C. P., Przemysław, Z., Anna, J., & Piotr, G. (2013). UHPLC: The Greening Face of Liquid Chromatography. *Chromatographia*, 76(21), 1429–1437.
- Lucie, N ., Pavel, S., & Jakub, P. (2017). Liquid Chromatography (Second Edition)-Ultra-high performance liquid chromatography, *Elsevier Inc*. All rights reserved. 719-769
- M. A. Rose & P. C. Kam. (2002) Gabapentin: Pharmacology and Its Use in Pain Management. *Anaesthesia*, 57(5), 451–462
- McLean, M. J. (1999). Gabapentin in The Management of Convulsive Disorders. *Epilepsia* 40(6), 39-50

- Pooja, P. N., & Gauri, S. M. (2022). A Brief Review: UHPLC. *International Journal of Creative Research Thoughts (IJCRT)*, 10(9), 824-834
- Rachel, K. B., Paul, M. B., & Michael, D. P. (2015). Gabapent In Therapy In Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *Prim Care Companion CNS Disord*, 17(5)
- Safira, A., Ida, M., & Lina, I. (2020). Perbandingan Metode Analisis Instrumen HPLC dan UHPLC: Article Review. *Farmaka*, 17(3), 189-197.
- Stewart, B. H., Kagler, A.R., Thompson, P.R., & Bockbrader, H. N. (1993). A Saturable Transport Mechanism in The Intestinal Absorption of Gabapentin is The Underlying Cause of the Lack of Proportionality Between Increasing Dose and Drug Levels In Plasma. *Pharma Res*, 10(2), 276-281
- USP-The United States Pharmacopeia, U.S. Pharmacopeia. 35/The National Formulary, NF 30. 2012. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention.
- Wattananat, T., & Akarawut, W. (2009). Validated LC–MS–MS Method for the Determination of Gabapentin in Human Plasma: Application to a Bioequivalence Study. *J Chromatogr Sci*. 47(10), 868-871