

NARRATIVE REVIEW : ALASAN PENARIKAN VALSARTAN DARI PEREDERAN DAN KAITAN NYA TERHADAP PENGAWASAN MUTU

Ina Novianti^{1*}, Raden B. Indradi²

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

²Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

ina17002@mail.unpad.ac.id

diserahkan 28/03/2022, diterima 06/10/2022

ABSTRAK

Berdasarkan penjelasan BPOM RI pada Desember 2018 mengenai penarikan sutau produk obat antihipertensi di Indonesia yakni golongan angiotensin receptor blocker yaitu valsartan dikarenakan mengandung cemaran organik berupa N-Nitrosodimethylamine (NDMA) dan N-Nitrosodiethylamine (NDEA). Valsartan sendiri merupakan obat golongan Angiotensin Receptor Blocker yang memiliki indikasi sebagai antihipertensi. Penelitian ini bertujuan untuk mengaitkan alasan penarikan valsartan dari peredaran dengan pengawasan mutu nya. Metode yang digunakan yakni studi Pustaka dimana dilakukan pencarian data primer yang didapat dari website BPOM RI dan data sekunder dari hasil pencarian literatur sebagai sumber informasi yang relavan dengan identifikasi jurnal-jurnal penelitian internasional maupun nasional dan mengacu kepada pedoman standar terhadap pengawasan mutu nya. Hasil penelitian menunjukan bahwa pengawasan mutu pada valsartan yang ketat harus diiringi dengan instrumentasi analitik yang sensitif dan andal, hal ini diperlukan untuk mendeteksi dan kuantifikasi zat pengotor nya, dan metode yang disarankan oleh FDA ialah menggunakan *triple quadrupole GC-MS/MS*, karena memberikan keuntungan dari segi peningkatan sensitivitas deteksi (terutama untuk NDEA) dan selektivitas yang sangat baik dalam susunan matriks obat valsartan

Kata Kunci: BPOM, Valsartan, NDEA, NDMA

ABSTRACT

Based on the BPOM RI explanation in December 2018 regarding the withdrawal of antihypertensive drug products in Indonesia, namely the angiotensin receptor blocker (ARB) group, namely valsartan because it contains organic pollutants in the form of N-Nitrosodimethylamine (NDMA) and N-Nitrosodiethylamine (NDEA). Valsartan is an Angiotensin Receptor Blocker drug that has an indication as an antihypertensive. This study aims to relate the reasons for the withdrawal of valsartan from circulation with its quality control. The method used is the library study where primary data is searched from the BPOM RI website and secondary data from the literature search results as a source of information relevant to the identification of international and national research journals and refers to standard guidelines for quality control. The results show that strict quality control of valsartan must be accompanied by sensitive and reliable analytical instrumentation, this is necessary for the detection and quantification of impurities, and the method recommended by the FDA is to use triple quadrupole GC-MS/MS, because it provides advantages in terms of increased detection sensitivity (especially for NDEA) and excellent selectivity in the matrix composition of the drug valsartan

Keywords: BPOM, Valsartan, NDEA, NDMA

PENDAHULUAN

Berdasarkan penjelasan BPOM RI pada Desember 2018 mengenai penarikan suatu produk obat antihipertensi di Indonesia yaitu valsartan yang merupakan golongan *angiotensin receptor blocker* atau (ARB), hal ini dikarenakan valsartan mengandung cemaran organik berupa N-Nitrosodimethylamine (NDMA) dan cemaran N-Nitrosodiethylamine (NDEA).

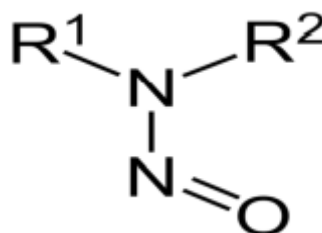
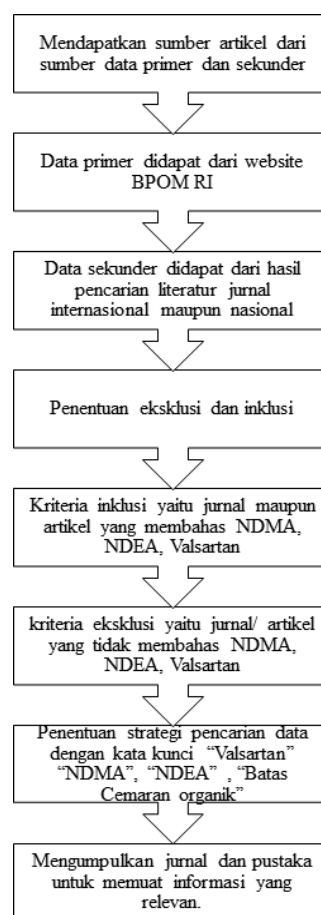
Valsartan sendiri termasuk kedalam obat golongan Angiotensin II reseptor blocker yang diekskresikan maupun dimetabolisme oleh rute non-ginjal (Siddiqui, et al., 2011). Valsartan sendiri memiliki salah satu nama IUPAC yaitu 3-methyl-2-[pentanoyl-[[4-[2-(2Htetrazoyl-5-yl) phenyl] phenyl] methyl] amino]- butanoic acid dengan rumus empiris nya ialah C₂₄H₂₉N₅O₃, dan merupakan suatu senyawa obat yang ditemukan pada tahun 2008 pertama kali oleh suatu perusahaan bernama Novartis. Valsartan sendiri sangat efektif dalam pengobatan hipertensi ringan hingga hipertensi sedang (Mistri, et al., 2006).

Cemaran organik NDMA dan NDEA ini ialah suatu zat kimia organik dan termasuk kedalam golongan bernama nitrosoamin. Nitrosamin sendiri merupakan senyawa yang berasal dari bentuk kimia R¹ NNOR.

Review ini dibuat karena cemaran NDMA dan NDEA ini bersifat karsinogenik bagi manusia dan perlu adanya peningkatan lebih dalam pengawasan mutunya. Cemaran organik NDMA dan NDEA dapat terbentuk melalui suatu reaksi

yang disebut reaksi nitrit, reaksi tersebut terbentuk dengan amina sekunder. Sifat keduanya ialah karsinogenik dan potensinya sangat bervariasi tergantung pada struktur molekul masing-masing. Tingkat karsinogenisitas senyawa-senyawa tersebut juga sangat bervariasi, dan jenis zat NDMA ini merupakan agen karsinogen yang sangat kuat, sementara cemaran NDEA merupakan suatu agen karsinogen yang paling kuat (Selin, 2011).

METODE



Gambar 1. Struktur kimia Senyawa Nitrosamin (Luan et al, 2005)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Alasan dibalik penarikan valsartan pada tahun 2018 ini adalah karena ditemukan pada produk obat valsartan ini yakni suatu zat yang disebut N-Nitrosodimethylamine (NDMA) dan N-Nitrosodiethylamine (NDEA) didalamnya.

NDMA dan NDEA dapat terbentuk dari berbagai proses biologi, kimia, dan fotokimia, sehingga dapat ditemukan pada air, udara, dan tanah. Atau bisa saja hasil dekomposisi atau uraian (degradasi) molekul zat aktif beberapa bahan obat dan menghasilkan suatu zat berbahaya yang karsinogenik.

N-nitrosodimethylamine atau (NDMA) merupakan agen karsinogen yang sangat kuat dan merupakan senyawa organik, salah satu bagian paling sederhana dari kelas N-nitrosamin. NDMA ini bentuknya berupa cairan mudah menguap, mudah terbakar, kuning, berminyak, rentan terhadap kerusakan cahaya atau fotolitik karena penyerapan sinar ultraviolet NDEA sendiri merupakan agen karsinogen yang sangat kuat (Selin, 2011).

N-Nitrosodiethylamine atau (NDEA) merupakan suatu minyak kuning yang terang dan sangat sensitif terhadap keberadaan cahaya, zat ini larut dalam air, lipid, dan juga larut pada pelarut organik lainnya dan sangat mudah menguap, NDEA biasanya digunakan sebagai agen stabilizer dan antioksidan untuk bahan-bahan di industri. Ketika zat NDEA dilakukan proses pemanasan hingga terjadi penguraian, maka zat tersebut akan mengeluarkan asap berupa gas nitrogen oksida yang sifatnya sangat beracun. NDEA dapat mempengaruhi integritas dari DNA dengan cara alkilasi dan NDEA sering digunakan dalam penelitian-penelitian eksperimental untuk menginduksi tumorigenesis hati (Selin, 2011).

Food Drugs Administration (FDA) Amerika Serikat pertama kali mengumumkan

supaya para produsen menarik secara sukarela produk-produk valsartan yang terkontaminasi NDMA karena berpotensi menyebabkan kanker. Beberapa produk telah tercemar NDMA dalam kadar yang berbeda-beda selama 4 tahun. Produk valsartan yang tercemar oleh zat NDMA dan NDEA ini ditarik dari peredaran di sebanyak dua puluh dua negara termasuk di negara Indonesia sendiri (FDA,2019).

Berdasarkan hasil penelusuran yang dilakukan oleh pihak Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, zat NDMA dan NDEA ini ditemukan pada bahan baku valsartan yang bahan baku tersebut dikirim dari salah satu perusahaan di Cina alias diimport ke Indonesia, yaitu dari PT. Zhejiang Huahai Pharmaceuticals. Dan berikut merupakan obat-obatan yang terdaftar di Indonesia yang mengandung zat aktif valsartan yang diproduksi oleh Zhejiang Huahai Pharmaceuticals, Linhai, China, yaitu : Valesco Kaplet Salut Selaput dengan dosis masing-masing 40 mg, 80 mg dan 160 mg yang berasal dari industri PT. Dipa Pharmalab Intersains, lalu, Varten Tablet dengan dosis 80 mg dan 160 mg yang dibuat di PT. Actavis Indonesia dan kesemua produk obat valsartan ini secara sukarela ditarik dari peredaran karena alasan mengandung cemaran berbahaya tersebut.

Menurut Farmakope Indonesia edisi VI menyatakan bahwa batas kandungan nitrosamine jenis NDMA pada valsartan yang diperbolehkan ialah tidak lebih dari 0.3 bpj, dan batas kandungan nitrosamine jenis NDEA pada valsartan yang diperbolehkan ialah tidak lebih dari 0,083 bpj, dan Menurut *International Agency for Research on Cancer* atau (IARC). Dari lembar data yang dirilis oleh *US FDA* dan *EMA*, batas yang dapat diterima untuk NDMA dan NDEA dalam Bahan Aktif Farmasi Valsartan masing-masing tidak lebih dari 0,3 ppm dan 0,08 ppm juga, yang

jauh di bawah ambang toksikologis (TTC) dari pengotor genotoksik yang paling umum (TTC 1,5 ppm), namun pada kenyataannya bahan baku valsartan yang diproduksi oleh PT. Zhejiang Huahai Pharmaceuticals ini terbukti memiliki kandungan NDMA dan NDEA yang melebihi batas. Pengonsumsi cemaran jenis NDMA dan NDEA ini jika berlebihan akan menimbulkan efek karsinogen yang sangat berbahaya (FDA, 2019)

Suatu penelitian pada hewan uji berupa hamster yang berikan NDMA dan NDEA secara intratekal, yang telah dilakukan oleh Tanaka et al, hasilnya diketahui dan disimpulkan bahwa zat NDEA yang diberikan kepada hewan uji secara intratekal lebih jauh berpotensi menyebabkan kanker pada sistem pernafasan hewan uji tersebut dibandingkan dengan zat NDMA, Namun pemberian NDMA sendiri menyebabkan karsinogenik pada hati hewan uji yaitu hamster pada total dosis 1,5 mg (Tanaka et al, 1988).

Beberapa penelitian sebelumnya pun menyebutkan NDMA merupakan salah satu senyawa karsinogenik, mutagenik, dan teratogenik yang terdeteksi dalam makanan, air minum, kosmetik, bahan baku obat, dan rokok. NDMA sangat berbahaya bagi organ hati baik pada hewan maupun manusia. Hewan Uji coba yang secara sengaja diracuni dengan NDMA dalam frekuensi satu atau beberapa kali dengan kadar NDMA yang tidak diketahui dalam minuman atau makanan meninggal karena kerusakan hati berat dan disertai dengan perdarahan dalam. Paparan NDMA kadar tinggi periode singkat ataupun kadar rendah periode lebih panjang yang menyebabkan kerusakan hati non-kanker atau kanker pada hewan juga dapat memicu perdarahan organ dalam hingga menyebabkan kasus kematian. Walaupun belum ada laporan spesifik dan detail mengenai NDMA yang menyebabkan kanker secara langsung pada

tubuh manusia, hal ini dibuktikan kuat dengan alasan bila terdapat hipotesis bahwa paparan NDMA dari makanan, minuman, dan udara yang terkontaminasi dapat menyebabkan kanker pada manusia (Terracini, 1996).

Manusia terpapar *N-nitroso compounds* (NOCs) dan NOCs endogen setiap harinya, Beberapa NOCs diklasifikasikan dalam kelompok potensial karsinogen bagi manusia, yaitu NDMA. Paparan NDMA pada manusia dari makanan dan minuman diprediksi dapat meningkatkan risiko kanker. Risiko kanker dari NDMA eksogen atau dari paparan luar nyatanya tampak lebih rendah dibandingkan risiko kanker dari NDMA endogen, yaitu yang terbentuk di dalam tubuh manusia itu sendiri yaitu yang terbentuk di dalam tubuh manusia (<1%) (Loh YH., et al, 2011)

Proses pembuatan obat tertentu seperti pembuatan valsartan ini menimbulkan risiko pembentukan pengotor genotoksik contohnya nitrosamin. NDMA ini yang merupakan salah satu contoh dari banyaknya turunan struktur yang serupa dengan nitrosamin, yang berpotensi karsinogenik bahkan pada tingkat kadar yang rendah sekalipun. Sehingga, nitrosamin harus dipantau secara ketat oleh regulator obat, dan diperlukan pengawasan mutu dan deteksi yang sensitive.

Pengawasan mutu valsartan yang ketat harus diiringi dengan instrumentasi analitik yang sensitif dan andal, hal ini diperlukan untuk mendeteksi dan kuantifikasi pengotor nitrosamin dalam valsartan ini. Deteksi NDMA dan NDEA di Farmakope Indonesia Edisi VI ini hanya dituliskan menggunakan metode yang sesuai. Namun pada US FDA merekomendasikan penetapan nitrosamine ini menggunakan *triple quadrupole GC-MS/MS*, karena memberikan keuntungan dari segi peningkatan sensitivitas deteksi (terutama untuk NDEA) dan selektivitas yang sangat baik

dalam susunan matriks obat valsartan, serta ini juga menjadi metode pilihan yang sangat mewakili untuk analisis nitrosamine dan khususnya NDMA dan NDEA. Tiga pendekatan instrumental yang direkomendasikan ialah GC-MS, HS-GC-MS, GC-MS/MS. Hasil kinerja analitik dari tiga konfigurasi tersebut terbukti memenuhi persyaratan peraturan dalam hal sensitivitas dan pengulangan, dengan batas control yang melebihi persyaratan. Metode analisis ini sudah di publikasi (*GC-MS Application for NDMA in Valsartan*) (FDA, 2019).

SIMPULAN

Valsartan merupakan obat antihipertensi yang pada 2018 lalu mengandung cemaran zat NDMA dan NDEA yang ditarik dari peredaran, karena dua zat yang terkandung tersebut bersifat karsinogenik yang bisa membahayakan manusia. Dalam meningkatkan pengawasan mutunya, ada beberapa rekomendasi yang bisa dilakukan, seperti harus diiringi dengan instrumentasi analitik yang sensitif dan andal, hal ini diperlukan untuk mendeteksi dan kuantifikasi pengotor nitrosamin dalam valsartan ini. tiap-tiap industri hendaknya melakukan pengawasan mutu tersebut supaya tidak meloloskan produk yang mengandung zat berbahaya seperti NDMA dan NDEA ini. Dan metode yang direkomendasikan oleh FDA ialah menggunakan *triple quadrupole GC-MS/MS*, karena memberikan keuntungan dari segi peningkatan sensitivitas deteksi (terutama untuk NDEA) dan selektivitas yang sangat baik dalam susunan matriks obat valsartan, serta ini juga menjadi metode pilihan yang sangat mewakili untuk analisis nitrosamine dan khususnya NDMA dan NDEA.

DAFTAR PUSTAKA

Badan Badan Pengawas Obat dan Makanan.

- Penjelasan Badan Pom RI tentang perkembangan lebih lanjut penarikan produk ranitidin yang terkontaminasi N-Nitrosodimethylamine (NDMA). 2019 Tersedia online di : <https://www.pom.go.id/new/view/more/klarifikasi/103/PENJELASAN-BADAN-POM-RI--TENTANG-PERKEMBANGAN-LEBIH-LANJUT-PENARIKAN-PRODUK-RANITIDIN-YANG-TERKONTAMINASI-N-NITROSODIMETHYLAMINE--NDMA-.html> (Diakses 20 Desember 2021)
- BBPOM di Bandung. 2019. Laporan Tahunan 2018 Balai Besar POM di Bandung. Bandung : BBPOM di Bandung.
- BBPOM di Bandung. 2021. Laporan Tahunan 2020 Balai Besar POM di Bandung. Bandung : BBPOM di Bandung.
- Environmental Protection Agency (EPA). 2014. Technical Fact Sheet – N-Nitrosodimethylamine (NDMA). Tersedia di : https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-03/documents/ffrrofactsheet_contaminant_ndma_january2014_final.pdf
- Food and Drugs Administration. FDA updates and press announcements on angiotensin II receptor blocker (ARB) recalls (valsartan, losartan, and irbesartan). Drug safety and availability [Internet]. 2019. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan> [Diakses 23 Desember 2021]
- Food and Drugs Administration. GC/MS Headspace Method for Detection of NDMA in Valsartan Drug Substance and Drug Products. 2019. Tersedia Online di : <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/>

- DrugSafety/UCM618053.pdf [Diakses 22 Desember 2021]
- Food and Drugs Administration. Combined N-Nitrosodimethylamine (NDMA) and N-Nitrosodiethylamine (NDEA) Impurity Assay. 2019. Tersedia online di : <https://www.fda.gov/media/117843/download> [Diakses 22 Desember 2021]
- Loh YH, Jakszyn P, Luben RN, Mulligan AA, Mitrou NP, Khaw KT. N-nitroso compounds and cancer incidence: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)–Norfolk Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;93:1053–61
- Luan, F., R. Zhang, C. Zhao, X. Yao, M. Liu, Z. Hu, and B. Fan .2005. Classification of the carcinogenicity of N-nitroso compounds based on support vector machines and linear discriminant analysis, *Chemical research in toxicology*, 18(2), 198-203, doi:10.1021/tx049782q
- Minister of Public Works and Government Services Environment and Health Canada. Priority substances list assessment report: N-nitrosodimethylamine (NDMA) Tersedia online di : https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hcsc/ewhsemt/alt_formats/hecsesc/pdf/pubs/contaminants/psl2lsp2/nitrosodimethylamine/ndma-eng.pdf [Diakses 20 Desember 2021]
- Park, J. E., Seo, J. E., Lee, J. Y., & Kwon, H. 2015. Distribution of Seven N-Nitrosamines in Food. *Toxicological research*, 31(3), 279-88.
- Selin, N.E. 2011. Environmental Guidelines and Regulations for Nitrosamines: A Policy Summary. Tersedia online di : <http://www.tcmda.com/Global/Aminrapporter/MIT%20nitrosamines%20report%20final.pdf> [Diakses 20 Desember 2021].
- Tanaka A., Hisanaga A., Inamasu T., Hirata M., Ishinishi N. (1988) . A comparison of the carcinogenicity of N-nitrosodiethylamine and N-nitrosodimethylamine after intratracheal instillation into Syrian golden hamsters. *Food and Chemical Toxicology*, 26 (10) , pp. 847- 850
- Terracini B, Palestro G, Gigliardi MR, Montesano G, Montesano R. Carcinogenicity of dimethylnitrosamine in Swiss mice. *Br J Cancer* 1996;20:871–6
- United States Environmental Protection Agency (EPA). Technical Fact Sheet – N-Nitrosodimethylamine (NDMA). Tersedia online di : https://www.epa.gov/sites/production/files/201403/documents/ffrrofactsheet_contaminant_ndma_january2014_final.pdf [Diakses 22 Desember 2021]
- World Health Organization (WHO). N-Nitrosodimethylamine. Geneva, World Health Organization, Guidelines for Drinking-Water Quality (3rd edition including 1st and 2nd addenda). 2008 Tersedia online di : https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/ndmasummary_2ndadd.pdf?ua=1 [Diakses 22 Desember 2021].