

Artikel

by Faizal Alfaridz

Submission date: 07-Jan-2020 10:13PM (UTC+0700)

Submission ID: 1239787249

File name: REVIEW_JURNAL_Faizal_Alfaridz__Interaksi_API_Eksipien.docx (85.79K)

Word count: 2565

Character count: 16261

AMANKAH FORMULA ANDA? : REVIEW INTERAKSI ANTAR ZAT DI DALAM BENTUK SEDIAAN

Faizal Alfaridz, Ida Musfiroh

1

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat

Jl. Raya Bandung Sumedang Km. 21 Jatinangor 45363 Telp. / Fax. (022) 7796200

Email: faizal15003@unpad.mail.ac.id

Abstrak

Perkembangan formula pada sediaan farmasi semakin pesat terbukti dengan adanya bentuk sediaan baru serta campuran excipien pendukung yang rumit. Pengembangan suatu formula tidaklah mudah karena perlu bertahun-tahun agar mendapatkan hasil yang optimal. Salah satu permasalahan dalam pengembangan formula adalah interaksi yang terjadi pada formula tersebut, terutama pada zat aktif dengan excipien maupun degradannya. Interaksi yang terjadi dapat berupa interaksi fisika seperti pembentukan kompleks, adsorpsi dan dispersi solida ; sedangkan untuk interaksi kimia seperti reaksi Maillard, dan transesterifikasi. Pada studi pustaka ini akan dibahas bagaimana interaksi tersebut terjadi antara zat aktif-excipien pada sediaan farmasi.

Kata Kunci : Degradan, Interaksi Fisika, Interaksi Kimia.

Abstract

The development of formulas in pharmaceutical preparations is rapidly increase as the presence of new dosage forms and a complex mixture of excipients. Developing a formula is a long journey and it takes years to get optimal results. One of the problems in developing a formula is the interaction that occurs in the formula, especially the active substance with excipients or its degradant. Interactions that occur can be physical interactions such as complex formation, adsorption and solid dispersion; while for chemical interactions such as the Maillard reaction, and transesterification. This article will focusing on how these interactions occur between active-excipient substances in pharmaceutical preparations.

Keywords : Degradant, Physical Interactions, Chemical Interactions.

1. Pendahuluan

Obat adalah suatu bahan atau campuran bahan aktif yang digunakan dalam mendiagnosis, mengobati, mengurangi, dan menghilangkan suatu penyakit (DEPKES RI, 2018). Perkembangan obat sangat sekarang ini sangat pesat terbukti dengan banyaknya bentuk sediaan yang beredar di dunia seperti sirup, suspensi, tablet, emulsi, suspensi, injeksi dll yang masing-masing memiliki kelebihan. Perkembangan obat juga tidak hanya didukung dengan penemuan bentuk sediaan baru tapi juga dengan adanya eksipien-eksipien pendukung yang baru serta campurannya yang semakin rumit untuk mendapatkan formula yang baik (Allen, 2008).

Pengembangan suatu formula untuk mendapatkan formula yang baik dan aman tidaklah mudah dan perlu waktu bertahun-tahun untuk mengoptimasi formula tersebut (Horien and Yuan, 2017). Salah satu yang membuat pengembangan suatu formula sulit adalah interaksi dalam formula tersebut. Interaksi yang biasa terjadi adalah antara bahan aktif dengan eksipiennya, bahan aktif dengan bahan aktif atau eksipien dengan eksipiennya. Untuk itu kita perlu mengetahui sifat fisikokimia suatu bahan agar hal tersebut dapat dicegah dan tidak terjadi (Chadha and Bhandari, 2014).

Bahan tambahan atau eksipien pada dasarnya *inert* atau tidak menyebabkan interaksi, namun eksipien dapat menginisiasi, mempropagasi dan berpartisipasi dalam terjadinya interaksi baik secara kimia maupun fisika (Patel et al., 2015). Interaksi tersebut dapat terjadi karena ada gugus fungsional yang berinteraksi secara langsung dengan zat aktif. Selain itu, bahan pengotor atau residu, dan bahkan eksipien tersebut menghasilkan produk degradan yang dapat menyebabkan terjadinya interaksi. Oleh karenanya penting bagi suatu formulator memahami tiga aspek penting dalam formulasi yaitu :

1. Sifat fisikokimia zat aktif
2. Sifat fisikokimia eksipien
3. Kelebihan dan kekurangan metode pembuatan bentuk sediaan.

(Fathima et al., 2011)

Review ini membahas tentang macam degradasi yang mungkin terjadi pada suatu bahan serta interaksi kimia dan fisika dan dapat terjadi di dalam suatu sediaan.

2. Pokok Bahasan

2.1. Dekomposisi Obat

Suatu bahan obat memiliki gugus fungsional yang berinteraksi dengan reseptor untuk menghasilkan efek terapi. Namun disisi lain gugus fungsional ini juga dapat berinteraksi

dengan komponen senyawa lain dalam gabungan suatu formula seperti hidrolisis, isomerasi, oksidasi, dan fotolisis (Kumar et al., 2011). Interaksi tersebut akan menghasilkan dekomposisi dari ekspien dan masing-masing dari dekomposisi tersebut akan diuraikan dibawah :

- Oksidasi

Merupakan proses degradasi obat yang berhubungan dengan mekanisme transfer elektron dimana akan membentuk anion dan kation yang reaktif. Gugus – gugus seperti sulfida, amina dan fenol rentan mengalami transfer elektron oksidasi yang akan menjadi *sulfones*, *sulfoxide*, *N-oxides* dan *hydroxylamine* (Blessy et al., 2014). Reaksi oksidasi juga dapat dipercepat dengan adanya ion logam berat, oksigen dan cahaya yang menyebabkan terbentuknya radikal bebas. Radikan bebas ini akan berinteraksi dengan oksigen dan membentuk peroksi radikal yang sangat reaktif dan menyebabkan oksidasi (Patel et al., 2015).

- Isomerisasi

Stereoisomer merupakan molekul yang identik secara konstitusi atom dan ikatan, namun berbeda pada konformasi tiga dimensinya (3D). Salah satu contoh peristiwanya adalah enantiomer yang merupakan bayangan kaca dari molekul yang identik namun sifatnya dapat berbeda

jauh (seperti Levo dan Dextro) (Chhabra et al., 2013).

Isomer dari suatu zat memiliki sifat fisikokimia yang identik seperti pKa, kelarutan, titik leleh, titik didih dll. Perbedaan yang mencolok dari isomer adalah rotasi dari zat tersebut akan berlawanan seperti cermin. Contohnya yaitu perbedaan farmakokinetik pada L-Metotreksat lebih baik dalam hal absorpsi dibandingkan D-Metotreksat, dan S-Warfarin lebih mudah terikat pada albumin dibandingkan R-Warfarin (Brunton et al., 2011).

- Hidrolisis

Hidrolisis merupakan proses pemecahan struktur kimia akibat adanya air. Hidrolisis ini cukup sering terjadi pada zat aktif maupun ekspien karena ketidakstabilan zat tersebut pada saat terkena air (Waterman et al., 2002). Obat-obat yang memiliki gugus fungsi seperti ester, amida, lakton rentan mengalami degradasi akibat hidrolisis. Hidrolisis sering terjadi pada sediaan farmasi karena banyak zat aktif yang memiliki gugus fungsi tersebut dan tidak kuat terhadap air (Patel et al., 2015).

- Fotolisis

Fotostabilitas merupakan respon yang ditimbulkan dari suatu zat saat dikenai paparan sinar UV atau cahaya tampak pada

waktu tertentu yang berujung pada perubahan secara kimia maupun fisika (Ahmad et al., 2016). Energi foton (cahaya) akan semakin besar pada panjang gelombang yang kecil dan sebaliknya. Degradasi umumnya terjadi akibat terpapar energi yang besar dengan panjang gelombang kecil (radiasi) yang menyebabkan perubahan kimia (warna) (Fathima et al., 2011).

Contoh obat-obatan yang rentan mengalami degradasi akibat peristiwa diatas dapat dilihat pada tabel berikut :

Hidrolisis	Oksidasi	Isomerisasi	Fotolisis
Metildopa	Kalsitonin	Tetrasiklin	Riboflavin
Penisilin	Isoprenalalin	Vitamin A	Nifedipin
Procaine	Vitamin C	Adrenaline	Asam folat

Tabel 1. Obat-obatan yang mengalami peristiwa degradasi (Patel et al., 2015).

2.2. Mekanisme Interaksi Zat Aktif dengan Eksipien

Interaksi dapat terjadi pada sediaan farmasi terutama yang memiliki formula yang kompleks. Umumnya interaksi pada sediaan farmasi dapat dibagi menjadi dua yaitu interaksi fisika dan interaksi kimia (Fathima et al., 2011).

2.2.1. Interaksi Fisika

Interaksi fisika merupakan interaksi yang cukup umum terjadi pada sediaan farmasi, interaksi fisika dapat mempengaruhi interaksi kimia. Interaksi yang umum terjadi biasanya melibatkan perubahan laju disolusi atau perubahan warna (Fathima et al., 2011). Contoh interaksi fisika adalah pembentukan kompleks, adsorpsi dan dispersi solida (Patel et al., 2015).

• Pembentukan Kompleks

Reaksi ini terjadi antara agen pembuat kompleks dengan zat aktif. Biasanya ikatan yang terjadi dapat bersifat reversibel maupun ireversibel. Dampak yang ditimbulkan dari pembentukan kompleks ini adalah penurunan laju disolusi dan pengurangan absorpsi obat. Contoh dari peristiwa tersebut adalah kalsium karbonat yang dapat membentuk kompleks dengan tetrasiklin yang menyebabkan penurunan laju disolusi dan pengurangan absorpsi obat dan gugus fungsi fenol yang dapat membentuk kompleks dengan logam-logam berat dan menyebabkan pembentukan kompleks tidak larut. Reaksi pembentukan kompleks disini tidak selalu berdampak negatif, namun juga dapat berdampak positif karena dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan bioavailabilitas pada obat-obat yang kurang larut dalam air seperti

eksipien siklodekstrin yang dapat meningkatkan bioavailabilitas pada obat-obat yang kurang larut dalam air (Bharate et al., 2010; Patel et al., 2015).

- Adsorpsi

Merupakan peristiwa penempelan satu zat pada zat lain dimana dapat berdampak negatif maupun positif. Untuk negatif dapat menyebabkan penurunan bioavailabilitas karena zat aktif menempel pada zat eksipien dan tidak terdisolusi, sedangkan untuk hal positif adsorpsi dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan luas permukaan dari zat aktif untuk lebih mudah terdisolusi dan meningkatkan bioavailabilitas. Contoh dari adsorpsi adalah obat NSAID (Aspirin, Indometasin, dan Ibuprofen) dapat ditingkatkan laju disolusinya dengan menggunakan kaolin sebagai adsorben dan meningkatkan bioavailabilitas obat (Fathima et al., 2011; Patel et al., 2015).

- Dispersi Solida

Interaksi ini sering dimanfaatkan untuk meningkatkan bioavailabilitas dari obat-obat yang bersifat hidrofobik, tapi tidak jarang juga interaksi ini dapat menurunkan disolusi dari obat. Contohnya adalah Ibuprofen, Nifedipin, dan Piroksikam yang meningkatkan laju disolusinya saat diformulasikan dispersi padat dengan polietilene glikol. Sedangkan untuk Povidon saat berinteraksi dengan

asam stearat pada kapsul justru menurunkan laju disolusinya (Patel et al., 2015).

2.2.2. Interaksi Kimia

Interaksi yang melibatkan serangkaian reaksi kimia antara zat aktif dengan eksipien atau zat aktif dengan residu yang ditimbulkan dari eksipien tersebut. Reaksi kimia umumnya bersifat merugikan karena dapat menghasilkan produk degradan yang tidak diinginkan (Hotha et al., 2016). Adapun degradan yang mungkin terbentuk dari beberapa eksipien yaitu :

Eksipien	Degradan
Povidon, crospovidone	Peroksida
Lactose	Aldehid, gula pereduksi
Talkum	Logam berat
Kanji (<i>Starch</i>)	Formaldehid
Hydroxy propil metil/ etil selulosa	Glyoxal
Benzil alkohol	Benzaldehid
Mikrokristalin selulosa	Lignin, hemiselulosa

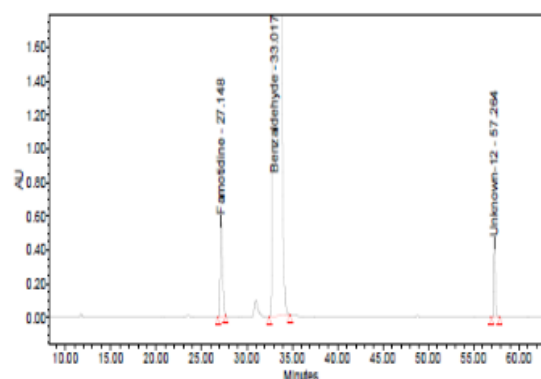
Tabel 2. Eksipien dan Degradannya
(Baertschi et al., 2011).

Interaksi kimia yang terjadi antara degradan dari eksipien dengan zat aktif pada obat dapat disebabkan karena degradan tersebut

memiliki gugus-gugus fungsi tertentu dan menyebabkan beberapa proses seperti :

- Aldehid

Umumnya eksipien-eksipien pada sediaan farmasi mengandung residu aldehid. Residu ini terbentuk akibat degradasi dari eksipien, terutama karena adanya oksidasi. Walaupun dalam bentuk residu, aldehid dapat mempengaruhi stabilitas dan efikasi dari zat aktif dengan berinteraksi secara langsung. Contoh dari peristiwa tersebut adalah Famotidine yang berinteraksi dengan perasa ceri, dimana perasa ceri tersebut memiliki aldehid dan keton sebagai pembentuk rasa tersebut. Walaupun dengan jumlah yang kecil, interaksi dapat terjadi antara famotidine dengan benzaldehid yang merupakan residu dari perasa ceri. Interaksi tersebut menghasilkan zat yang belum diketahui dengan instrumen *Ultra Performance Liquid Chromatography* (UPLC). Interaksi tersebut terjadi karena zat aktif Famotidine memiliki gugus amin yang dapat berinteraksi dengan benzaldehid (Hotha et al., 2015). Adapun kromatogram dari interaksi antara Famotidine dan Benzaldehid dapat dilihat pada gambar dibawah berikut :

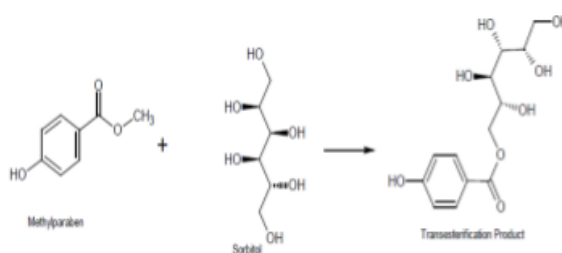


Gambar 1. Interaksi Famotidine dengan Benzaldehid pada Perasa Ceri pada UPLC (Hotha et al., 2015).

- Transesterifikasi

Transesterifikasi merupakan proses perubahan gugus fungsi pada gugus ester zat organik menjadi gugus alkohol. Reaksi ini dapat terjadi akibat adanya katalis seperti asam dan basa kuat yang dimana pada suasana asam akan mendonasikan proton pada gugus karbonil (lebih elektrofilik) sedangkan pada basa kuat akan menghilangkan proton pada gugus karbonil (lebih nukleofilik) (Meireles and Pereira, 2013). Contoh dari peristiwa transesterifikasi adalah reaksi antara sorbitol dengan paraben. Kedua zat ini sering digunakan pada sediaan farmasi terutama sediaan oral. Transesterifikasi dapat terjadi karena adanya perubahan gugus ester pada metil paraben yang dirubah menjadi gugus alkohol oleh penempelan sorbitol. Hal tersebut diteliti oleh Ma et al dimana formula yang

mengandung sorbitol dan metil paraben menghasilkan degradan sebanyak 1% pada penyimpanan selama 1 tahun pada suhu 30°C (Ma et al., 2002). Berikut merupakan reaksi antara sorbitol dengan metil paraben :



Gambar 2. Transesterifikasi antara Metilparaben dan Sorbitol

- Maillard

Reaksi Maillard pertama kali ditemukan oleh Louis Maillard pada tahun 80an dimana terjadi reaksi perubahan warna menjadi coklat antara gugus aldehid dengan gugus amin saat dipanaskan (Kumar and Banker, 2005). Gugus aldehid banyak terdapat pada gula terutama gula pereduksi yang dapat berinteraksi dengan zat aktif dan membentuk *Glycosylamine* (Hotha et al., 2016). Contoh peristiwa Maillard adalah dextrosa dengan zat aktif Setralin yang merupakan obat antidepresan golongan inhibitor selektif reuptake serotonin. Hal tersebut dapat terjadi karena dextrosa sebagai gula pereduksi dapat berinteraksi dengan gugus amin yang terdapat pada

setralin yang menyebabkan pembentukan *glycosylamine* pada penataulangan Amadori (Ghaderi et al., 2017).

- Magnesium Stearat

Magnesium stearat merupakan komponen yang sering dipakai pada tablet sebagai lubrikan untuk mencegah penempelan pada *die* tablet. Kehadiran magnesium stearat pada formula tablet kadang dapat menyebabkan timbulnya degradan. Contohnya adalah pada tablet yang mengandung zat aktif Tacrolimus dan eksipien magnesium stearat. Reaksi antara tacrolimus dengan magnesium stearat menghasilkan asam alfa-hidroksi dimana reaksi tersebut terjadi akibat adanya logam kation bivalen ($+2$) pada pH yang tinggi (Rozman et al., 2015).

3. Kesimpulan

Berdasarkan pokok bahasan yang telah dibahas interaksi antar zat dapat terjadi dalam suatu formula. Baik antara zat aktif dengan eksipien, ataupun degradan dari eksipien dengan zat aktif. Interaksi tersebut dapat terjadi secara fisika maupun kimia yang dapat menguntungkan maupun merugikan.

Struktur dari zat aktif dan eksipien sebaiknya menjadi pertimbangan dalam formulasi untuk mencegah terjadinya interaksi yang merugikan. Diharapkan

artikel ini dapat memberi gambaran interaksi yang mungkin terjadi dalam suatu formula agar tidak terjadi permasalahan saat melakukan formulasi sediaan.

4. Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak adanya konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan, dan atau publikasi artikel ini.

5. Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Ibu Dr. Ida Musfiroh, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing yang telah membimbing dan membantu dalam proses pengerjaan review artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- 16 Ahmad, I., Ahmed, S., Anwar, Z., Sheraz, M.A., Sikorski, M., 2016. Photostability and Photostabilization of Drugs and Drug Products. *Int. J. Photoenergy* 1, 1–19.
- 6 Allen, L.V., 2008. Dosage Form Design and Development. *Clin. Ther.* 30, 2102–2111.
- 2 Baertschi, S.W., Alsante, K.M., Reed, R.A., 2011. *Pharmaceutical Stress Testing: Predicting Drug Degradation*, 2nd ed. Informa Health Care.
- 4 Bharate, S.S., Bharate, S.B., Bajaj, A.N., 2010. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. *J. Excip. Food Chem.* 1, 3–26.
- 21 Blessy, M., Ruchi, D.P., Prajesh N, P., Agrawal, Y.K., 2014. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs - A review. *J. Pharm. Anal.* 4, 159–165.
- 19 Brunton, L., Parker, K., Blumenthal, D., Buxton, I., 2011. *Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*, 12th ed. Mc Graw Hill Company, New York.
- 4 Chadha, R., Bhandari, S., 2014. Drug-excipient compatibility screening- Role of thermo analytical and spectroscopic techniques. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 87, 82–97.
- 15 Chhabra, N., Aseri, M.L., Padmanabhan, D., 2013. A review of drug isomerism and its significance. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* 3, 16–18.
- DEPKES RI, 2018. Cara Pembuatan Obat yang Baik. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- 14 Fathima, N., Tirunagari, M., Qureshi, H.K., Anitha, N., Rao, J.V., 2011. Drug-excipient interaction and its importance in dosage form development. *J. Appl. Pharm. Sci.* 01, 66–71.
- 9 Ghaderi, F., Nemari, M., Siahi-Shadbad, M.R., Valizadeh, H., Monajjemzadeh, F., 2017. Tracking of the Maillard reaction products in Pharmaceutical formulation of sertraline hydrochloride. *Int. J. Res. Appl. Basic Med. Sci.* 3, 1–10.
- 5 Horien, C., Yuan, P., 2017. Drug Development. *YALE J. Biol. Med.* 90, 1–3.
- 3 Hotha, K.K., Patel, T., Roychowdhury, S., Subramanian, V., 2015. Identification, Synthesis, and Characterization of Unknown Impurity in the Famotidine Powder for Oral Suspension Due to Excipient Interaction by UPLC-MS/MS and NMR. *J. Liq.*

- Chromatogr. Relat. Technol. 38, 977–985.
- ² Hotha, K.K., Roychowdhury, S., Subramanian, V., 2016. Drug-Excipient Interactions: Case Studies and Overview of Drug Degradation Pathways. Am. J. Anal. Chem. 7, 120–140.
- Kumar, B., Sahu, R., Rammamuthy, K., Rao, S., Ramu, B., 2011. A review on mechanism, importance and methods of compatibility testing in the formulation of dosage forms. J. Chem. Pharm. Sci. 4, 141–151.
- ¹⁸ Kumar, V., Banker, G.S., 2005. Maillard Reaction and Drug Stability. Woodhead Publ. Ser. Food Sci. Technol. Nutr. 20–27.
- ² Ma, M., DiLollo, A., Mercuri, R., Lee, T., Bundang, M., Kwong, E., 2002. HPLC and LC-MS Studies of the Transesterification Reaction of Methylparaben with Twelve 3- to 6-carbon Sugar Alcohols and Propylene Glycol and the Isomerization of the Reaction Products by Acyl Migration. J. Chromatogr. Sci. 40, 170–177.
- ² Meireles, B.A., Pereira, V.L.P., 2013. Synthesis of Bio-Additives: Transesterification of Ethyl Acetate with Glycerol Using Homogeneous or Heterogeneous Acid Catalysts. J. Braz. Chem. Soc. 24, 17–25.
- ¹² Patel, P., Ahir, K., Patel, V., Manani, L., Patel, C., 2015. Drug-Excipient compatibility studies: First step for dosage form development. Pharma Innov. 4, 14–20.
- Rozman, P.T., Grahek, R., Hren, J., Bastarda, A., Bergles, J., Urleb, U., 2015. Solid State Compatibility Study and Characterization of a Novel Degradation Product of Tacrolimus in Formulation. J. Pharm. Biomed. Anal. 110, 67–75.
- ¹⁷ Waterman, K.C., Adami, R.C., Rebecca, C., Hong, J., Landis, M.S., Lombardo, F., Shah, J.C., Shalae, E., Smith, W., Wang, H., 2002. Hydrolysis in Pharmaceutical Formulations. Pharm. Dev. Technol. 7, 113–146.

Artikel

ORIGINALITY REPORT

11%

SIMILARITY INDEX

9%

INTERNET SOURCES

8%

PUBLICATIONS

10%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

Submitted to Padjadjaran University

Student Paper

2%

2

m.scrip.org

Internet Source

1%

3

fjps.springeropen.com

Internet Source

1%

4

pbc.gda.pl

Internet Source

1%

5

Submitted to University of East London

Student Paper

1%

6

hdl.handle.net

Internet Source

1%

7

anzdoc.com

Internet Source

<1%

8

www.scribd.com

Internet Source

<1%

9

parc-fa.tbzmed.ac.ir

Internet Source

<1%

10

Submitted to Surabaya University

Student Paper

<1 %

11

tel.archives-ouvertes.fr

Internet Source

<1 %

12

eprints.ugd.edu.mk

Internet Source

<1 %

13

pt.scribd.com

Internet Source

<1 %

14

Submitted to Trinity College Dublin

Student Paper

<1 %

15

creativecommons.org

Internet Source

<1 %

16

econtent.hogrefe.com

Internet Source

<1 %

17

Mark H. Kleinman, Steven W. Baertschi, Karen M. Alsante, Darren L. Reid et al. "In Silico Prediction of Pharmaceutical Degradation Pathways: A Benchmarking Study", Molecular Pharmaceutics, 2014

Publication

<1 %

18

Waterman, K.C.. "Accelerated aging: Prediction of chemical stability of pharmaceuticals", International Journal of Pharmaceutics, 20050411

Publication

<1 %

19	dspace.c3sl.ufpr.br Internet Source	<1 %
20	www.mdpi.com Internet Source	<1 %
21	Submitted to Universita' di Siena Student Paper	<1 %

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On