



FAKTOR – FAKTOR YANG MEMPENGARUHI DEGRADASI RANITIDIN MENJADI N-NITROSODIMETHYLAMINE (NDMA)

¹Muchtaridi*, ²Hanifahzin Khatami, ^{3,4}Chindiana Khutami

¹Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

²Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

³Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

⁴Program Studi Farmasi, Universitas Adiwangsa Jambi

Info Article

Submitted :

15 September 2022

Revised :

2 Februari 2023

Accepted :

17 Juli 2023

Corresponding Author :

Muchtaridi

Email :

muchtaridi@unpad.ac.id

ABSTRAK

Ranitidine adalah inhibitor kompetitif reseptor histamin H₂ yang berperan dalam pengurangan volume dan konsentrasi asam lambung. *Food and Drug Administration* (FDA) pada 13 September 2019 menemukan bahwa terdapat kontaminasi pada obat dengan kandungan ranitidine. Review ini bertujuan untuk membahas mengenai faktor-faktor yang berpengaruh terhadap degradasi ranitidin menjadi NDMA. Metode yang digunakan dalam review ini adalah studi literatur pada database "*google scholar*" dan "*science direct*" yang kemudian dilakukan skrining artikel sehingga didapatkan 10 artikel yang masuk kriteria inklusi. Berdasarkan hasil dari studi literatur diperoleh 4 faktor utama yang mempengaruhi degradasi ranitidin menjadi NDMA yaitu pH, kloraminasi, klorinasi dan ozonasi.

Kata kunci: ranitidine, N-Nitrosodimethylamine (NDMA), degradasi ranitidine

Access this article



ABSTRACT

Ranitidine is a competitive inhibitor of histamine H₂ receptors which plays a role in reducing the volume and concentration of gastric acid. The Food and Drug Administration (FDA) on September 13 2019 found contamination of drugs containing ranitidine. This review aims to discuss the factors that influence the degradation of ranitidine into NDMA. The method used in this review was a literature study on the "google scholar" and "science direct" databases, which were then filtered to obtain 10 articles that met the inclusion criteria. Based on the results of the literature study, it is known that there are 4 main factors that affect the degradation of ranitidine into NDMA, namely pH, chloramination, chlorination and ozonation.

Keywords: ranitidine, N-Nitrosodimethylamine (NDMA), ranitidine degradation

1. PENDAHULUAN

Ranitidine adalah inhibitor kompetitif reseptor histamin H₂. Penghambatan reversibel reseptor H₂ di sel parietal lambung menghasilkan pengurangan volume dan konsentrasi asam lambung. Efek penurunan asam dari Ranitidine lebih baik terhadap sekresi asam oleh lambung saat istirahat dan malam hari, daripada untuk sekresi asam yang dirangsang oleh makanan. Efek tidak langsung tambahan dari ranitidin adalah penurunan sekresi pepsin dan peningkatan flora bakteri pereduksi nitrat. Ranitidine disetujui *Food and Drug Administration* (FDA) untuk orang dewasa dan anak-anak berusia 1 bulan hingga 16 tahun (Morgan & Ahlawat, 2021).

Pada 13 September 2019, FDA AS menyatakan bahwa kadar *N-Nitrosodimethylamine* (NDMA) telah ditemukan pada beberapa produk Ranitidin dalam konsentrasi kecil. NDMA merupakan zat yang bersifat karsinogen bagi manusia (zat yang dapat memicu kanker). Berdasarkan hasil uji laboratorium, NDMA dikenal sebagai pencemar lingkungan yang dapat ditemukan pada air dan makanan, termasuk daging, susu, dan sayuran (Sitompul, 2021). Pada tanggal 1 April 2020, FDA mengumumkan bahwa mereka meminta produsen menarik semua obat ranitidine resep dan *over-the-counter* (OTC) dari pasar karena kontaminasi dengan NDMA-(Morgan & Ahlawat, 2021).

NDMA sebelumnya pernah dilaporkan mengontaminasi pada obat-obatan jenis angiotensin reseptor bloker (ARB) menjadi sebuah ancaman yang membahayakan karena berdasarkan

beberapa penelitian, zat ini mampu menimbulkan kerusakan hati, fibrosis sel dan juga merupakan zat karsinogen yang menyebabkan tumor pada beberapa organ tubuh hewan. Zat ini bukanlah zat yang sengaja ditambahkan untuk kepentingan obat melainkan hasil reaksi dari zat-zat yang mengandung alkilamin/dimetilamin dan nitrogen oksida, asam nitrat, garam nitrat, kloramin, bromamin, atau hipoklorit. Biasanya NDMA dihasilkan dari reaksi antara desinfektan air kloramin dengan senyawa kaya akan nitrogen dalam air (White, 2020).

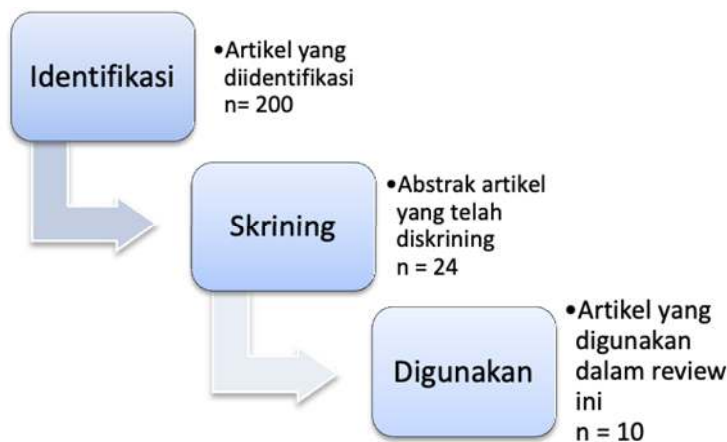
Pada obat khususnya ranitidin maupun obat-obatan ARB, terdapat 2 sumber bagaimana NDMA dapat mengkontaminasi obat. Pertama berasal dari bahan-bahan obat yang digunakan untuk produksi yang telah terkontaminasi NDMA, salah satu yang beresiko ialah bahan dengan peruntukan sebagai solven atau katalis. Kedua, NDMA terbentuk dari zat aktif obat itu sendiri, seperti pada ranitidin yang mengandung gugus nitrit dan dimethylamine lalu proses nitrosasi yang terjadi pada ranitidin terbukti secara *in vitro* mampu membentuk NDMA dengan kondisi pH pencernaan yang sesuai (Zeng & Mitch, 2019).

Tidak hanya proses nitrosasi pada ranitidin yang mampu membentuk zat NDMA, terdapat faktor lain yang dapat menimbulkan pembentukan NDMA pada sediaan ranitidin. Berdasarkan latar belakang diatas maka review ini bertujuan untuk membahas faktor – faktor apa saja yang mempengaruhi degradasi ranitidin menjadi NDMA.

2. METODE PENELITIAN

Studi literatur untuk mendapatkan bahan pembahasan dalam review ini menggunakan beberapa *database* yang berasal dari *Google Scholar* dan *Science Direct* dengan menggunakan beberapa kata kunci seperti "*Ranitidine degradation*", "*Ranitidine Contamination Drug*", "*Ranitidine*" dan "*N-Nitrosodimethylamine*". Kriteria eksklusi dalam review ini adalah artikel yang publish sebelum tahun 2011, artikel yang

tidak berbahasa inggris, artikel *closed access*, artikel review dan artikel yang tidak membahas detail mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi degradasi ranitidin menjadi NDMA. Adapun kriteria inklusi dalam review ini adalah artikel penelitian yang publish pada tahun 2011 keatas, artikel berbahasa inggris, artikel *open access*, *full article*, artikel hasil penelitian dan artikel yang membahas secara detail mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi degradasi ranitidin menjadi NDMA.



Gambar 1. Tahapan Literatur Review

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Ranitidine telah menjadi topik laporan media baru-baru ini. Temuan saat ini, dikonfirmasi oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan AS menunjukkan bahwa beberapa produk ranitidin mengandung zat yang mungkin bersifat karsinogenik (Wagner & Colombo, 2020). *N-nitrosodimethylamine* (NDMA), kemungkinan produk sampingan desinfeksi karsinogenik, dapat dibentuk dengan konsentrasi yang tinggi setelah *chloramination of ranitidine* (RNTD), antagonis reseptor histamin H2 (Zhao et al., 2021).

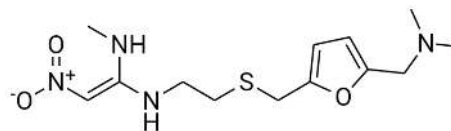
Peringatan tentang kontaminasi NDMA muncul dari penemuan karsinogen ini di beberapa anggota kelas sarten antihipertensi dan temuan serupa NDMA di ranitidine dan penghambat pompa asam terkait. NDMA dan nitrosoamine lainnya ditemukan di udara luar, air, dan tanah dalam jumlah kecil. Mereka dibentuk oleh interaksi kimia dari amina (sekunder atau tersier) tersubstitusi dan zat pengoksidasi, biasanya nitrit. Dalam makanan, agen nitrosating yang bertanggung jawab untuk membentuk NDMA biasanya *nitrous anhydride*, yang muncul dari nitrit dalam larutan asam, seperti di perut. Bir, daging yang diawetkan seperti bacon atau sosis, dan

bahkan air mengandung nitrosoamine dalam jumlah kecil. Tembakau (baik asap atau tanpa asap) mengandung nitrosoamines (Adamson & Chabner, 2020).

N-nitrosodimethylamine (NDMA) adalah agen hepatotoksik dan kontaminan karsinogen dalam obat-obatan yang umum digunakan seperti valsartan, losartan, irbesartan, dan ranitidine. NDMA dapat terbentuk selama proses pembuatan obat, kontaminasi dari tempat lain atau kontaminasi dari pelarut dan katalis yang digunakan. *Food and Drug Administration* telah menetapkan dosis maksimum NDMA yang diizinkan per tablet dan panduan untuk produsen. Namun, banyak pertanyaan yang belum terjawab tentang kontaminasi NDMA yang membutuhkan penyelidikan yang ketat (White, 2020).

Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya, bahwa ranitidine termasuk dalam golongan obat H-2 Bloker yang bekerja dengan cara menghambat reseptor H-2 sehingga dapat menekan sekresi asam lambung. Sekresi asam lambung dipengaruhi oleh pengikatan gastrin, asetilkolin dan histamin pada reseptor di permukaan sel parietal. Ranitidine dengan strukturnya mampu menghambat salah

satu dari reseptor di permukaan sel parietal dan jika dibandingkan dengan obat golongan H-2 bloker lain, ranitidine memiliki efektivitas 5 – 12 kali lebih baik dibanding yang lain ketika menghambat sekresi asam lambung pada manusia (Helman & Tim, 1983).



Gambar 2. Struktur Kimia Ranitidin

Selama pemakaian obat ranitidine ini, jarang sekali ditemukan laporan terkait efek samping yang membahayakan pasien selain diperlukannya perhatian yang lebih terhadap pasien yang memiliki kondisi khusus seperti gangguan ginjal, kehamilan dan menyusui (Roux et al., 2012). Kontaminasi NDMA pada ranitidine menyebabkan peningkatan bahaya konsumsi obat ini karena terdapat potensi timbulnya kanker pada tubuh. Penyebab kontaminasi NDMA pada ranitidine adalah degradasi yang disebabkan salah satunya oleh reaksi Ozonasi dan kloraminasi. Penjelasan lebih jelas berdasarkan hasil studi literatur akan dipaparkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Faktor – Faktor Penyebab Degradasi Ranitidine yang Berpotensi Menghasilkan NDMA

Faktor Resiko	Hasil	Referensi
pH	Ranitidin akan terdegradasi dan menghasilkan NDMA secara maksimum pada pH 8, namun ranitidine tidak terdegradasi secara total.	(Roux et al., 2012).
	Perubahan pH berpengaruh besar dalam pembentukan NDMA dengan degradasi precursor menggunakan penambahan Cl ₂ & ClO ₂	(Selbes et al., 2014).
	Pembentukan NDMA oleh degradasi ranitidine terjadi secara optimal ketika kondisi pH 7	(Shen & Andrews, 2013).

Faktor – Faktor Yang Mempengaruhi Degradasi Ranitidin...

	NDMA yang terbentuk karena reaksi kloraminasi ranitidine membutuhkan pH 7 dan 9 untuk mencapai hasil yang maksimal.	(Le Roux et al., 2011).
	Pembentukan NDMA dari degradasi ranitidine tidak terjadi optimal ketika pH < 5	(Lv et al., 2017).
Kloraminasi (penambahan Kloramin) & Klorinasi (Penambahan Klorin)	Ranitidin akan terdegradasi secara total diikuti terbentuknya NDMA dengan penambahan konsentrasi NH ₂ Cl sebanyak 1 mM	(Roux et al., 2012).
	Pembentukan NDMA terbanyak dihasilkan oleh ranitidine ketika direaksikan dengan menggunakan NH ₂ Cl setelah 7 hari.	(Shen & Andrews, 2011).
	Ranitidin memiliki reaktifitas yang lebih tinggi dibandingkan doxylamine dan chlorphenamine untuk membentuk NDMA melalui proses kloraminasi (persentasi reaktifitas 60 – 95 %, 5 – 7 %, 2 – 4 %)	(Liu et al., 2014).
	Reaksi klorinasi ranitidine dengan ClO ₂ mendapatkan hasil yang paling optimal dalam membentuk NDMA dibanding dengan CPM & CTC	(Zhang et al., 2014).
Ozonasi	Ranitidin dapat terdegradasi dan membentuk NDMA lebih cepat ketika Ozonasi dengan kondisi pH diatas 7	(Wang et al., 2015).
	Degradasi yang terjadi pada ranitidine dan membentuk NDMA terjadi lebih maksimal ketika dosis O ₃ tinggi.	(Zou et al., 2018).

Pada tabel telah dijelaskan beberapa faktor yang mempengaruhi pembentukan NDMA oleh prekursor ranitidine. Ranitidine sering kali digunakan menjadi salah satu bahan untuk menguji jalur sintesis dari NDMA karena reaktifitasnya yang baik dan juga cepat. Namun, perubahan ranitidine menjadi NDMA tidak diinginkan ketika dalam bentuk sediaan farmasi yang akan didistribusikan kepada pasien (Zeng & Mitch, 2019). Untuk menghadapi kekhawatiran pasien yang sering kali menggunakan ranitidine sebagai obat tukak lambung dan tukak usus. FDA telah mengumumkan bahwa terdapat obat-obat alternatif yang dapat menggantikan ranitidine ini seperti cimetidine, famotidine, omeprazole, lansoprazole, dan esomoprazol. Semua obat tersebut telah dikaji dan diteliti oleh FDA dan mendapatkan izin edar karena tidak ditemukan kontaminasi oleh NDMA.

N-nitrosodimethylamine (NDMA) adalah produk sampingan desinfeksi yang terbentuk selama desinfeksi air dengan adanya prekursor berbasis amina. Ranitidine, sebagai salah satu jenis obat-obatan berbasis amina, telah diidentifikasi sebagai prekursor NDMA dengan konversi molar NDMA yang tinggi selama kloraminasi. *Dimethylamine* (DMA) dan NDMA dihasilkan karena oksidasi ranitidin. Nilai pH yang tinggi menyebabkan akumulasi NDMA lebih banyak. Pembentukan NDMA dihambat dalam kondisi asam (pH 5) terutama karena protonasi amina (Lv et al., 2017).

Pembentukan NDMA terutama ditentukan oleh spesiasi kloramin dan gugus amina prekursor, yang keduanya sangat bergantung pada pH. Hasilnya menunjukkan bahwa pH mempengaruhi baik pembentukan NDMA akhir maupun

kinetika reaksi. Pembentukan NDMA maksimum biasanya terjadi pada kisaran pH 7-8. Pada pH yang lebih rendah, reaksi terbatas karena kurangnya amina yang tidak terprotonasi. Pada pH yang lebih tinggi, meskipun reaksi awal ditingkatkan dengan meningkatnya jumlah amina yang tidak terprotonasi, pembentukan NDMA akhir terbatas karena kurangnya dikloramin (Shen & Andrews, 2013).

Berdasarkan penelitian oleh Abe *et al.*, 2020, dilaporkan bahwa pembentukan NDMA yang bergantung pada suhu dapat terjadi selama penyimpanan tablet ranitidine dan bubuk reagen. Paparan atmosfer dan nitrit yang dihasilkan oleh dekomposisi ranitidine sendiri mungkin telah berkontribusi pada pembentukan NDMA selama penyimpanan. Meskipun tidak sepenuhnya dipahami apa dan bagaimana produk ranitidin yang membusuk sendiri (termasuk nitrit) berkontribusi pada pembentukan NDMA dalam reaksi kimia, pembentukan NDMA yang diamati selama penyimpanan tablet ranitidin memerlukan penggunaan langkah-langkah tambahan untuk mengontrol stabilitas- pengotor nitrosamin terkait untuk mengurangi risiko keamanan produk ini sepanjang siklus hidupnya (Abe et al., 2020).

Metabolisme NDMA di hati menghasilkan pembentukan metildiazonium, sebuah molekul yang siap mengkelat DNA dan makromolekul lain dengan keluarga sitokrom P450 CYP2E dan CYP2A yang diyakini sebagai mediator kunci dalam pembentukan metabolit ini. Data metabolisme in vitro dari sampel hati manusia menunjukkan bahwa pembentukan metabolit metildiazonium

sebanding dengan hewan laboratorium, dan dengan demikian NDMA juga dapat menjadi prokarsinogen pada manusia (Wagner et al., 2021).

4. KESIMPULAN

Ranitidin yang pada tahun 2019 ini memberikan kejutan karena kontaminasinya dengan NDMA telah ditindaklanjuti oleh pihak yang berwenang. Beberapa produk ranitidine di Indonesia juga telah ditarik dari peredarannya dan ada juga produk yang masih mendapatkan izin edar karena tidak terkonaminasi oleh NDMA. Kontaminasi NDMA dapat membahayakan pasien sebab sifatnya yaitu karsinogen. Pembentukan NDMA pada ranitidine atau sediaan obat terjadi karena dua kemungkinan yaitu terjadinya kontaminasi pada bahan tambahan obat dan bisa jadi terbentuk karena reaksi zat aktif obat. NDMA yang terbentuk oleh reaksi degradasi ranitidin dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu pH, reaksinya dengan kloramin (NH_2Cl) dan kloramin dioksida (ClO_2) serta reaksi ozonasi.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Rektor Universitas Padjadjaran yang telah memberikan suport untuk review ini.

DAFTAR PUSTAKA

Abe, Y., Yamamoto, E., Yoshida, H., Usui, A., Tomita, N., Kanno, H., Masada, S., Yokoo, H., Tsuji, G., Uchiyama, N., Hakamatsuka, T., Demizu, Y., Izutsu, K. I., Goda, Y., & Okuda, H. (2020). Temperature-Dependent Formation of N-Nitrosodimethylamine during the Storage of Ranitidine Reagent Powders and Tablets. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 68(10),

- 1008–1012.
<https://doi.org/10.1248/CPB.C20-00431>
- Adamson, R. H., & Chabner, B. A. (2020). The Finding of N-Nitrosodimethylamine in Common Medicines. *The Oncologist*, *25*(6), 460–462. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0142>
- Helman, C. A., & Tim, L. O. (1983). Pharmacology and Clinical Efficacy of Ranitidine, A New H₂-Receptor Antagonist. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, *3*(4), 185–191. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1983.tb03248.x>
- Le Roux, J., Gallard, H., & Croué, J. P. (2011). Chloramination of nitrogenous contaminants (pharmaceuticals and pesticides): NDMA and halogenated DBPs formation. *Water Research*, *45*(10), 3164–3174. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2011.03.035>
- Liu, Y. D., Selbes, M., Zeng, C., Zhong, R., & Karanfil, T. (2014). Formation mechanism of NDMA from ranitidine, trimethylamine, and other tertiary amines during chloramination: A computational study. *Environmental Science and Technology*, *48*(15), 8653–8663. <https://doi.org/10.1021/es500997e>
- Lv, J., Wang, L., & Li, Y. (2017). Characterization of N-nitrosodimethylamine formation from the ozonation of ranitidine. *Journal of Environmental Sciences (China)*, *58*, 116–126. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2017.05.028>
- Morgan, K. A., & Ahlawat, R. (2021). *Ranitidine In: StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532989/>
- Roux, J. Le, Gallard, H., Croué, J. P., Papot, S., & Deborde, M. (2012). NDMA formation by chloramination of ranitidine: Kinetics and mechanism. *Environmental Science and Technology*, *46*(20), 11095–11103. <https://doi.org/10.1021/es3023094>
- Selbes, M., Kim, D., & Karanfil, T. (2014). The effect of pre-oxidation on NDMA formation and the influence of pH. *Water Research*, *66*, 169–179. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.08.015>
- Shen, R., & Andrews, S. A. (2011). Demonstration of 20 pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) as nitrosamine precursors during chloramine disinfection. *Water Research*, *45*(2), 944–952. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.09.036>
- Shen, R., & Andrews, S. A. (2013). Formation of NDMA from ranitidine and sumatriptan: The role of pH. *Water Research*, *47*(2), 802–810. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2012.11.004>
- Sitompul, R. (2021). The Dilemma of Community Using Medicine and the Performance of BPOM in Medan. *Budapest International Research and Critics Institute (BIRCI-Journal): Humanities and Social Sciences*, *4*(2), 1656–1665. <https://doi.org/10.33258/birci.v4i2.1827>
- Wagner, J. A., & Colombo, J. M. (2020). Medicine and Media: The Ranitidine Debate. *Clinical and Translational Science*, *13*(4), 649–651. <https://doi.org/10.1111/cts.12753>
- Wagner, J. A., Dinh, J. C., Lightdale, J. R., Gold, B. D., & Colombo, J. M. (2021). Is this the end for ranitidine? NDMA presence continues to confound. *Clinical and Translational Science*, *14*(4), 1197–1200. <https://doi.org/10.1111/cts.12995>
- Wang, X., Yang, H., Zhou, B., Wang, X., & Xie, Y. (2015). Effect of oxidation on amine-based pharmaceutical degradation and N-Nitrosodimethylamine formation. *Water Research*, *87*, 403–411. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2015.07.045>
- White, C. M. (2020). Understanding and Preventing (N-

- Nitrosodimethylamine) NDMA Contamination of Medications. *Annals of Pharmacotherapy*, 54(6), 611–614.
<https://doi.org/10.1177/1060028019892222>
- Zeng, T., & Mitch, W. A. (2019). Oral Intake of Ranitidine Increases Urinary Excretion of N-Nitrosodimethylamine. *Carcinogenesis*, 37(6), 625–634.
- Zhang, A., Li, Y., Song, Y., Lv, J., & Yang, J. (2014). Characterization of pharmaceuticals and personal care products as N-nitrosodimethylamine precursors during disinfection processes using free chlorine and chlorine dioxide. *Journal of Hazardous Materials*, 276, 499–509.
<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.05.069>
- Zhao, B., Zhou, J., & Nakada, N. (2021). N-nitrosodimethylamine formation potential (NDMA-FP) of ranitidine remains after chlorination and/or photo-irradiation: Identification of transformation products in combination with NDMA-FP test. *Chemosphere*, 267.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.129200>
- Zou, R., Liao, X., Zhao, L., & Yuan, B. (2018). Reduction of N-nitrosodimethylamine formation from ranitidine by ozonation preceding chloramination: influencing factors and mechanisms. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(14), 13489–13498.
<https://doi.org/10.1007/s11356-018-1470-z>



Copyright © 2023 The author(s). You are free to **Share** — copy and redistribute the material in any medium or format. **Adapt** — remix, transform, and build upon the material. Under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use. **Non Commercial** — You may not use the material for commercial purposes. **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. **No additional restrictions** — You may not apply legal terms or technological measures that legally restrict others from doing anything the license permits.