

Kajian Sistematis tentang Peptida Parenteral: Instabilitas, Mekanisme Degradasi, dan Strategi Formulasinya

Primawan Putra Nugrahadi¹, Christina Avanti^{1*}

Artikel Review

Abstract: *The trend of using peptides, short chains of amino acids, as therapeutic agents has been increasing in recent decades. Therapeutic peptides usually use the parenteral route as systemic delivery system, requiring an aqueous formulation. However, in aqueous formulation, peptides are often unstable. The most stable form of therapeutic peptide is a lyophilized powder. Unfortunately, for tropical and developing countries such as Indonesia, as well as from pharmaco-economic point of view, if stable, peptide formulations in aqueous solution are preferred. This systematic literature review provides the various degradation pathways potentially experienced by therapeutic peptides available in Indonesia in aqueous solution. Then present various known strategies to prevent peptide degradation based on recent research. Article were searched on the PubMed, ScienceDirect, Wiley Online Library, and Google Scholar databases. Search results with keywords: therapeutic peptide OR peptide drug AND stability OR stabilization AND degradation OR degradation pathway found 20 articles that met the inclusion and exclusion criteria. Results showed that aggregation is the most common degradation pathway, followed by deamidation, hydrolysis, β -elimination, and disulphide exchange. The main strategies to improve peptide stability in solution are buffer selection and/or pH adjustment, addition of antioxidants/preservatives, combination of buffer with divalent metal ions, avoiding light exposure, and storage in cold temperature.*

Keywords: *therapeutic peptides, degradation pathways, stabilization, systematic review.*

¹ Departemen Farmasetika,
Fakultas Farmasi,
Universitas Surabaya

Korespondensi:

Christina Avanti
christina.avanti@gmail.com



Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International License

Abstrak: Tren pemanfaatan peptida, suatu rantai pendek asam amino, sebagai terapi pengobatan terus meningkat dalam beberapa dekade terakhir. Peptida terapeutik biasanya menggunakan rute parenteral sebagai sistem penghantaran sistemik, sehingga dibutuhkan formulasi larutan. Akan tetapi, dalam formulasi larutan, peptida sering tidak stabil. Bentuk paling stabil dari peptida terapeutik adalah serbuk liofilisasi. Namun, untuk negara tropis dan berkembang seperti Indonesia, serta dari sudut pandang farmako-ekonomi, jika stabil, formulasi peptida dalam bentuk larutan lebih dipilih. Kajian pustaka sistematis ini mengulas berbagai jalur degradasi yang berpotensi dialami oleh peptida terapeutik yang beredar di Indonesia dalam formulasi larutan. Kemudian disajikan berbagai strategi yang diketahui untuk menghambat degradasi peptida berdasarkan penelitian terbaru. Penelusuran artikel dilakukan pada basis data *PubMed*, *ScienceDirect*, *Wiley Online Library*, dan *Google Scholar*. Hasil penelusuran dengan kata kunci *Therapeutic peptide OR peptide drug AND stability OR stabilization AND degradation OR degradation pathway* didapatkan 20 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari hasil kajian pustaka, dapat disimpulkan bahwa agregasi merupakan jalur degradasi yang paling sering terjadi, diikuti deamidasi, oksidasi, hidrolisis, β -eliminasi, dan pertukaran disulfida. Strategi utama untuk meningkatkan stabilitas peptida di dalam larutan yaitu pemilihan *buffer* dan/atau penyesuaian pH, penambahan antioksidan/pengawet, kombinasi *buffer* dengan ion logam divalen, menghindari paparan cahaya, serta penyimpanan pada suhu dingin.

Kata kunci: peptida terapeutik, jalur degradasi, stabilisasi, kajian sistematis.

Pendahuluan

Tren pemanfaatan peptida terapeutik sebagai terapi pengobatan terus meningkat seiring kemajuan di bidang bioteknologi. Sejak berhasilnya isolasi insulin oleh Dr. Frederick G. Banting (1) dan sintesis oksitosin oleh du Vigneaud (2), beberapa dekade berikutnya banyak sekali penemuan-penemuan peptida sebagai bahan aktif farmasi. Sampai dengan saat ini, pengembangan peptida terapeutik menjadi suatu strategi yang inovatif dalam mengembangkan obat baru. Tren ini diprediksi akan terus berlanjut dan meningkat di masa depan.

Meningkatnya tren penggunaan peptida sebagai terapi pengobatan dapat dilihat dari banyaknya produk peptida terapeutik yang telah beredar di pasaran maupun yang masih dalam tahap pengembangan. Saat ini terdapat lebih dari 70 bahan aktif peptida terapeutik telah disetujui di Amerika Serikat, Eropa, dan Jepang (3,4). Hampir sebanyak 5000 peptida sedang dalam pengujian klinis, 468 diantaranya telah memasuki uji klinis fase tiga (5). Di Indonesia, terdapat 19 jenis produk peptida terapeutik yang terdaftar di Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia dan telah beredar di pasaran dalam berbagai merek dagang dan bentuk sediaan (6). Dari segi nilai di pasaran, penjualan peptida terapeutik secara global diprediksi meningkat pesat dari US\$ 39,3 milyar pada tahun 2021 menjadi US\$ 91,3 milyar pada tahun 2031 (7).

Suatu peptida disusun oleh beberapa rangkaian asam amino sebagai komponen utamanya. Berbeda dengan protein, peptida memiliki rangkaian asam amino yang lebih pendek dan umumnya tidak memiliki struktur tersier dan kuaterner (struktur tiga dimensi). Secara fungsional, protein memiliki peran struktural dalam tubuh (sebagai enzim, hormon, dan lain-lain), sedangkan peptida memiliki peran fisiologis yang lebih luas, termasuk mengatur peran protein. Perbedaan yang jelas terkait panjang rantai asam amino antara peptida dan protein sulit dibuat, terdapat beberapa definisi tentang peptida. United States Food Drug Administration (US FDA) mendefinisikan peptida sebagai polimer asam amino dengan panjang tidak lebih dari 40 asam amino (8). Banga (9) menyebutkan bahwa peptida mengandung

kurang dari 20 asam amino. Sedangkan Lee (10) berpendapat bahwa peptida terbentuk dari asam amino yang berikatan bersama membentuk rangkaian kurang dari 50 asam amino.

Peptida terapeutik memiliki sejumlah tantangan bagi para ilmuwan farmasi terkait formulasi dan penghantarannya. Sensitivitas terhadap enzim pemecah (misalnya yang ada di saluran pencernaan) (11) dan buruknya kemampuan untuk menembus membran sering menghasilkan bioavailabilitas yang buruk setelah pemberian non-parenteral (12). Selain itu, rendahnya stabilitas fisika dan kimia dapat menyebabkan degradasi yang signifikan selama pemrosesan dan penyimpanan formula (larutan). Kurangnya efikasi produk oral peptida mendorong dilakukannya study pemberian produk peptida melalui rute lainnya. Beberapa rute sedang diteliti efisiensinya, diantaranya: rute bukal (13), rektal (14), vaginal (15), perkutan (16), ocular (17), transdermal (18), nasal (19), dan rute pulmonary (20).

Karena ketidakstabilannya, banyak produk peptida yang harus disimpan dan dikirimkan dalam suhu rendah. Hal ini berdampak besar terhadap ketersediaan produk peptida, terutama di daerah pedesaan dan daerah beriklim tropis yang tidak memiliki rantai dingin (cold chain) (21, 22). Indonesia merupakan negara tropis yang memiliki luas hampir 2 juta km² dengan lebih dari 16.000 pulau yang tersebar (23). Sebagai sebuah negara kepulauan dengan wilayah yang begitu luas, pemerataan persebaran produk peptida terapeutik di Indonesia sangatlah diperlukan.

Rendahnya tingkat penerapan Cara Distribusi Obat yang Baik (CDOB) (24,25), ditambah dengan tingginya angka prevalensi penyakit dimana terapi produk peptida digunakan seperti hipertensi (8,36%), jantung (1,50%), maupun kanker (1,79%) di Indonesia (26), maka dibutuhkan segera suatu strategi rasional untuk mengatasi masalah ketidak stabilan peptida, terutama untuk formula larutan injeksi yang lebih dipilih daripada formula liofilisasi. Walaupun liofilisasi dilaporkan sebagai strategi yang ideal untuk menjaga integritas struktur peptida (27), akan tetapi dari sudut pandang farmako-ekonomi, proses dari liofilisasi memerlukan waktu yang lama dan biaya yang besar. Terlebih

untuk negara-negara berkembang, produk liofilisasi mungkin berharga terlalu mahal. Selain itu, volume dan massa dari produk liofilisasi, termasuk botol/vial yang berisi serbuk hasil liofilisasi dan air steril untuk rekonstitusinya, berukuran hingga dua kali lebih besar jika dibandingkan dengan produk formula larutan, sehingga tentu memerlukan lebih banyak biaya untuk pengemasan, penyimpanan dan transportasi produk. Oleh karena itu, produk peptida dalam formulasi larutan, jika lebih stabil akan lebih diminati.

Stabilitas peptida dalam formulasi larutan merupakan faktor terpenting yang harus diperhatikan dalam membuat desain formulasi parenteral. Berkurangnya potensi dari suatu peptida dapat disebabkan oleh jalur degradasi kimia dan/atau degradasi fisika. Oleh karena itu, pemahaman yang mendalam tentang mekanisme yang mendasari ketidakstabilan peptida tertentu sangat penting untuk merancang strategi rasional yang dapat diselidiki selama proses pengembangan untuk mengoptimalkan stabilitas peptida dalam formulasi akhir. Dalam kajian ini akan dibahas berbagai jalur degradasi yang mungkin terjadi pada peptida terapan yang beredar di Indonesia dalam formula larutan dan strategi terbaru yang telah terbukti dapat meningkatkan stabilitas. Laporan dirangkum dan disajikan dalam suatu artikel hasil kajian pustaka.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode *systematic review* yang dimulai dengan merencanakan review, melakukan review, dan kemudian menyajikan hasil review terhadap beberapa hasil penelitian primer yang terkait mekanisme degradasi peptida terapan dalam formula larutan dan strategi yang dapat digunakan untuk meningkatkan stabilitasnya.

Kriteria inklusi yang digunakan dalam penelitian ini adalah: (i) Artikel merupakan penelitian primer berbahasa Inggris yang telah terbit di jurnal internasional; (ii) Artikel merupakan jurnal internasional bereputasi (terindeks Scopus minimal *quartile* tiga atau *Web of Science* dengan faktor dampak minimal 0,5); (iii) Artikel penelitian untuk mengetahui stabilitas dan/atau jalur degradasi peptida

terapan dalam formula larutan; (iv) Artikel diterbitkan dalam kurun waktu tahun 2012-2021. Adapun kriteria eksklusi yang digunakan, yaitu: (i) Artikel penelitian dengan data yang tidak lengkap / tidak sesuai dengan yang diharapkan.

Pada penelitian ini, sebanyak 71 artikel berhasil didapatkan dari basis data seperti: PubMed, ScienceDirect, Wiley Online Library, Google Scholar dengan kata kunci pencarian: "Therapeutic peptide OR peptide drug AND stability OR stabilization AND degradation OR degradation pathway", serta penelusuran pada daftar referensi artikel terpilih. Semua artikel tersebut dibaca secara lengkap atau parsial, kemudian dilakukan seleksi sesuai kriteria inklusi dan eksklusi hingga didapatkan 20 artikel yang memenuhi kriteria.

Hasil dan Diskusi

Berdasarkan hasil penelusuran, terdapat 19 jenis produk peptida terapan yang beredar di Indonesia (**Tabel 1**). Dari 19 jenis produk tersebut, 12 produk peptida (63%) tersedia dalam bentuk larutan injeksi, yaitu: Vasopressin, Oksitosin, Calcitonin (Salmon), Triptorelin, Goserelin, Octreotide, Atosiban, Carbetocin, Exenatide, Liraglutide, Lixisenatide, dan Dulaglutide.

Jalur-jalur degradasi yang berpotensi dialami oleh suatu produk peptida di dalam formula larutan yang diperoleh dari hasil kajian pustaka diantaranya oksidasi, hidrolisis, deamidasi, β -eliminasi, pertukaran disulfida, dan agregasi, dimerisasi/oligomerisasi (**Tabel 2**). Agregasi merupakan jalur degradasi yang paling sering muncul pada laporan, sebanyak 12 pustaka (60%) menyebutkan terbentuknya agregasi pada peptida yang diteliti. Agregasi dapat terjadi karena faktor intrinsik yang berkaitan dengan struktur, maupun karena faktor ekstrinsik terkait proses dan perubahan lingkungan (28). Agregasi dapat diinduksi oleh beberapa kondisi stress seperti pemanasan, pembekuan, atau pengadukan. Agregat dapat terbentuk baik melalui ikatan kovalen seperti ikatan disulfida, pembentukan dityrosine, ester, atau ikatan amida, atau ikatan non-kovalen yang terjadi melalui interaksi hidrofobik atau kompleksasi muatan (29).

Tabel 1. Daftar peptida terapeutik yang memiliki izin edar di Indonesia (6)

| Nama Peptida | Nama Dagang | Pabrikan | Bentuk Sediaan | Suhu Penyimpanan |
|---------------------|----------------------|---------------------------|----------------------------|------------------|
| Vasopressin | Farpresin | Pratapa Nirmala | Larutan injeksi | <25°C |
| Oxytocin | Induxin | Kalbe Farma | Larutan injeksi | 2-8°C |
| | Protocin | Meprofarm | Larutan injeksi | 2-8°C |
| | Decatosin | Harsen | Larutan injeksi | 2-8°C |
| | Oxyla | Novell Pharmaceutical Lab | Larutan injeksi | 2-8°C |
| | Pitogin | Ethica Industri Farmasi | Larutan injeksi | 2-8°C |
| | Syntocinon | Novartis Indonesia | Larutan injeksi | 2-8°C |
| | Tiacinon | Tunggal Idaman Abadi | Larutan injeksi | 2-8°C |
| | Santocyn | Sanbe Farma | Larutan injeksi | 2-8°C |
| Somatostatin | Cyntocin | Sunthi Sepuri | Larutan injeksi | 2-8°C |
| | Stilamin 3000 | Merck Tbk | Serbuk injeksi | <25°C |
| | Somanovell | Novell Pharmaceutical Lab | Serbuk dan pelarut injeksi | <25°C |
| Calcitonin (salmon) | Somatostatin-Lyomark | Combiphar | Serbuk injeksi | <25°C |
| | Miacalcic | Pyridam Farma Tbk | Larutan <i>spray</i> nasal | 2-8°C |
| | Miacalcic | Novartis Indonesia | Larutan injeksi | 2-8°C |
| Desmopressin | Miacalcic | Novartis Indonesia | Larutan <i>spray</i> nasal | 2-8°C |
| | Minirin Melt | Abbott Indonesia | Oral lyophilisate tablet | <30°C |
| | Minirin Melt | Ferring Pharmaceutical | Oral lyophilisate tablet | <30°C |
| | Minirin | Abbott Indonesia | Larutan <i>spray</i> nasal | <25°C |
| | Minirin | Ferring Pharmaceutical | Larutan <i>spray</i> nasal | <25°C |
| | Minirin | Abbott Indonesia | Oral tablet | <30°C |
| Terlipressin | Minirin | Ferring Pharmaceutical | Oral tablet | <30°C |
| | Terlipin | Dexa Medica | Serbuk injeksi | 2-8°C |
| | Glypressin | Abbott Indonesia | Serbuk dan pelarut injeksi | 2-8°C |

| Nama Peptida | Nama Dagang | Pabrikan | Bentuk Sediaan | Suhu Penyimpanan |
|---------------------|--------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|
| | Glypressin | Ferring Pharmaceutical | Serbuk dan pelarut injeksi | 2-8°C |
| Leuprorelin | Endrolin | Kalbe Farma | Serbuk dan pelarut injeksi | <25°C |
| | Divalin | Darya Varia | Serbuk dan pelarut injeksi | <25°C |
| | Eligard | Meprofarm | Serbuk dan pelarut injeksi | 2-8°C |
| | Tapros | Takeda Indonesia | Serbuk dan pelarut injeksi | <25°C |
| | Tapros | Takeda Indonesia | Serbuk injeksi | <25°C |
| | Tapros 3M Depot | Takeda Indonesia | Serbuk dan pelarut injeksi | <25°C |
| | Tapros 3M Depot | Takeda Indonesia | Serbuk injeksi | <25°C |
| Enalapril | Tenaten | Coronet Crown | Oral tablet | <25°C |
| | Tenazide | Combiphar | Oral tablet | <25°C |
| | Tenace | Combiphar | Oral tablet | <25°C |
| Triptorelin | Decapeptyl | Dipa Pharmalab Intersains | Larutan injeksi | <25°C |
| | Pamorelin | Dexa Medica | Serbuk dan pelarut injeksi | <30°C |
| | Pamorelin | Dexa Medica | Serbuk injeksi | <30°C |
| Goserelin | Zoladex LA | Astra Zeneca | Larutan injeksi | <30°C |
| | Zoladex | Astra Zeneca | Larutan injeksi | <25°C |
| Lisinopril | Lipril | Otto Pharm Industries | Oral tablet | <30°C |
| | Noperten | Dexa Medica | Oral tablet | <30°C |
| | Inhitril | Bernofarm | Oral tablet | <30°C |
| | Tensinop | Sanbe Farma | Oral tablet | <30°C |
| | Odace | Darya Varia | Oral tablet | <30°C |
| | Tensiphar | Actavis | Oral tablet | <30°C |
| | Interpril | Interbat | Oral tablet | <30°C |
| Octreotide | Sandostatin | Novartis Indonesia | Larutan injeksi | 2-8°C |
| | Sandostatin LAR | Novartis Indonesia | Serbuk dan pelarut injeksi | 2-8°C |

| Nama Peptida | Nama Dagang | Pabrikan | Bentuk Sediaan | Suhu Penyimpanan |
|---------------------|--------------------|-------------------|----------------------------|-------------------------|
| | Octide | Pratapa Nirmala | Larutan injeksi | 2-8°C |
| Cetrorelix | Cetrotide | Merck Tbk | Serbuk dan pelarut injeksi | 2-8°C |
| Atosiban | Tractocile | Abbott Indonesia | Larutan injeksi | 2-8°C |
| | Tractocile | Abbott Indonesia | Larutan konsentrat | 2-8°C |
| Carbetocin | Pabal | Abbott Indonesia | Larutan injeksi | <30°C |
| Exenatide | Byetta | Astra Zeneca | Larutan injeksi | 2-8°C |
| | Byetta Long | Astra Zeneca | Serbuk injeksi | 2-8°C |
| Liraglutide | Saxenda | Beta Pharmacon | Larutan injeksi | 2-8°C |
| | Xultophy* | Beta Pharmacon | Larutan injeksi | 2-8°C |
| | Victoza | Beta Pharmacon | Larutan injeksi | 2-8°C |
| Lixisenatide | Lyxumia | Aventis Pharma | Larutan injeksi | 2-8°C |
| | Soliqua* | Aventis Pharma | Larutan injeksi | 2-8°C |
| Dulaglutide | Trulicity | Pyridam Farma Tbk | Larutan injeksi | 2-8°C |

*kombinasi dengan insulin

Tabel 2. Jalur degradasi peptida dalam formulasi larutan

| Jalur Degradasi | Parameter Kritis | Referensi |
|---|--|--|
| Ketidakstabilan Kimia | | |
| Hidrolisis | pH, Suhu | (30, 31, 32) |
| Deamidasi | pH, Suhu | (30, 31, 33, 34, 35, 36, 37) |
| β-eliminasi | Stres panas, pH | (30, 32, 38, 39) |
| Oksidasi | Suhu, Oksigen | (31, 32, 33, 37, 40, 41) |
| Pertukaran Disulfida | Oksigen Cahaya Ion logam | (34, 39) |
| Ketidakstabilan Fisik | | |
| Aggregasi / Dimerisasi / Oligomerisasi | Stress mekanik Konsentrasi pH Ion logam (Cu ²⁺ , Zn ²⁺ , Al ³⁺) | (32, 33, 35, 37, 38, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48) |

Tabel 3. Jalur degradasi peptida terapeutik di Indonesia dan strategi stabilisasinya

| Peptida | Jumlah A.A. | Jalur Degradasi | Strategi Stabilisasi | A.A. terlibat | Pustaka |
|---------------------|-------------|--|--|--------------------------|----------------------------------|
| Oxytocin | 9 | Oksidasi β-eliminasi Agregasi Deamidasi Hidrolisis Dimerisasi | pH 4,5 Buffer Asetat Buffer Citrat Buffer Aspartat Ion logam divalen Hindari cahaya | Tyr Cys Cys-Cys | (30, 33, 34, 38, 39, 40, 41, 51) |
| Exenatide | 39 | Agregasi Oksidasi Deamidasi Dimerisasi Oligomerisasi | pH 4,5 Eksipien | Gly Met Asp Trp | (37, 43) |
| Liraglutide | 30 | Aggregasi Oligomerisasi | pH >7 | N/A | (47) |
| Calcitonin (Salmon) | 32 | Agregasi | pH 3,3 Suhu Hindari ion logam | Cys-Cys Cys-Ser | (42) |
| Carbetocin | 9 | Agregasi Deamidasi Oksidasi Rasemisasi | pH 5,5 Antioksidan Buffer Succinate Minimalkan interaksi permukaan | Glu Gly Tyr Asn | (32, 44) |

Berbagai strategi dapat digunakan untuk meningkatkan stabilitas peptida terapeutik dalam formula larutan yang beredar di Indonesia (Tabel 3). Pemilihan jenis *buffer* dan/atau penyesuaian pH larutan menjadi strategi paling utama dalam meningkatkan stabilitas peptida terapeutik dalam formulasi larutan. Jenis *buffer* dan nilai pH yang kurang tepat dapat mengkatalisis terjadinya degradasi produk. Formulasi larutan dengan pH 3 sampai 5 dilaporkan dapat meminimalkan deamidasi (49,50). Berbagai strategi lain yang dilaporkan diantaranya: kombinasi *buffer* dengan ion logam divalen, penambahan eksipien seperti antioksidan dan pengawet, menghindari paparan cahaya, serta penyimpanan pada suhu dingin. Urutan asam amino penyusun suatu peptida terapeutik juga dapat mempengaruhi terjadinya

degradasi. Pada oksitosin misalnya, jembatan disulfida Cys¹-Cys⁶ rentan mengalami oksidasi yang dikatalisis oleh adanya oksigen, cahaya, dan transisi ion logam (51).

Kesimpulan

Peptida lebih rentan mengalami degradasi dalam formulasi larutan karena memiliki ukuran yang lebih kecil dan struktur yang kurang kompleks dibandingkan dengan protein. Berbagai jalur degradasi berpotensi dialami oleh peptida terapeutik dalam formulasi larutan, diantaranya: agregasi, oksidasi, hidrolisis, deamidasi, β-eliminasi, pertukaran disulfida, dan dimerisasi/oligomerisasi. Agregasi menjadi jalur degradasi yang paling sering dilaporkan, sebanyak 12 pustaka (60%) menyebutkan

terbentuknya agregasi pada peptida yang diteliti. Berdasarkan pengetahuan terhadap struktur dan pemahaman jalur degradasi utama pada peptida, strategi dapat dikembangkan agar tercapai stabilisasi peptida yang memadai.

Hal terpenting dalam mendesain formulasi peptida terapeutik adalah memiliki pemahaman yang mendalam tentang urutan asam aminonya. Urutan asam amino penyusun suatu peptida dapat menggambarkan karakter dari peptida tersebut, sehingga potensi degradasi yang mungkin terjadi dapat diprediksi. Karena stabilitas peptida sangat dipengaruhi oleh nilai pH, strategi umum untuk menurunkan kecepatan degradasi peptida pada formulasi larutan bergantung pada pemilihan *buffer* untuk menjaga pH larutan yang dikehendaki. Secara umum, pH 3 sampai 5 paling optimal dalam menjaga stabilitas peptida. Strategi lain yang dapat digunakan untuk menurunkan tingkat degradasi peptida dalam formula larutan adalah dengan penambahan eksipien seperti antioksidan dan pengawet, kombinasi *buffer* dengan ion logam divalen, menghindari paparan cahaya, dan menyimpan pada suhu dingin.

Formulasi optimal untuk setiap peptida terapeutik harus dievaluasi dan disesuaikan dengan stres yang mungkin akan dihadapi peptida terapeutik saat proses produksi, distribusi dan penyimpanan. Dengan kemampuan para formulator dalam memprediksi jalur degradasi dan menyusun strategi meningkatkan stabilitas peptida terapeutik dalam formula larutan, diharapkan peptida terapeutik yang beredar di Indonesia dapat lebih stabil selama distribusi dan penyimpanan, hingga sampai kepada pasien.

Konflik Kepentingan

Para penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan.

Referensi

1. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med.* 1922;7(5).
2. Du Vigneaud V, Ressler C, Swan JM, Roberts CW, Katsoyannis PG. The Synthesis of Oxytocin. *J Am Chem Soc.* 1954;76(12).
3. Lau JL, Dunn MK. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorganic Med Chem.* 2018;26(10):2700-2707.
4. Wang L, Wang N, Zhang W, et al. Therapeutic peptides: current applications and future directions. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):48.
5. D'Aloisio V, Dognini P, Hutcheon GA, Coxon CR. PepTherDia: database and structural composition analysis of approved peptide therapeutics and diagnostics. *Drug Discov Today.* 2021;26(6):1409-1419.
6. BPOM. Cek Produk BPOM - BPOM RI. Accessed January 22, 2023. <http://cekbpom.pom.go.id/>
7. TMR. Peptide Therapeutics Market: Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends and Forecast 2019-2027. Transparency Market Research. Published 2022. Accessed January 16, 2023. www.transparencymarketresearch.com/peptide-therapeutics-market.html
8. US FDA. ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin: Guidance. Published online 2021. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/andas-certain-highly-purified-synthetic-peptide-drug-products-refer-listed-drugs-rdna-origin>
9. Banga AK. *Therapeutic Peptides and Proteins: Formulation, Processing, and Delivery Systems*, Third Edition.; 2015.
10. Lee VHL. *Peptide and Protein Drug Delivery*. Marcel Dekker, Inc.; 1991.
11. Kremsmayr T, Aljnabi A, Blanco-Canosa JB, Tran HN, Emidio NB, Muttenthaler M. On the Utility of Chemical Strategies to Improve Peptide Gut Stability. *Journal of Medicinal Chemistry.* 2022;65(8):6191-6206.
12. Papini AM. Peptide chemistry revolution. *Chimica Oggi/Chemistry Today.* 2012.
13. Jin L, Boyd BJ, White PJ, Pennington MW, Norton RS, Nicolazzo JA. Buccal mucosal delivery of a potent peptide leads to therapeutically-relevant plasma concentrations for the treatment of

- autoimmune diseases. *J Control Release*. 2015;199:37-44.
14. Chaudhuri P, Banerjee GB, Mandal A. Rectally administered misoprostol versus intravenous oxytocin infusion during cesarean delivery to reduce intraoperative and postoperative blood loss. *Int J Gynecol Obstet*. 2010;109(1):25-29.
 15. Marciello M, Rossi S, Caramella C, Remuñán-López C. Freeze-dried cylinders carrying chitosan nanoparticles for vaginal peptide delivery. *Carbohydr Polym*. 2017;170:43-51.
 16. Fujiyama T, Oze I, Yagi H, et al. Induction of cytotoxic T cells as a novel independent survival factor in malignant melanoma with percutaneous peptide immunization. *J Dermatol Sci*. 2014;75(1):43-48.
 17. Shankar S, Shah SG, Yadav S, Chugh A. Novel corneal targeting cell penetrating peptide as an efficient nanocarrier with an effective antimicrobial activity. *Eur J Pharm Biopharm*. 2021;166:216-226.
 18. Dillon C, Hughes H, O'Reilly NJ, McLoughlin P. Formulation and characterisation of dissolving microneedles for the transdermal delivery of therapeutic peptides. *Int J Pharm*. 2017;526(1-2):125-136.
 19. Kim Y, Hwang S, Khalmuratova R, et al. α -Helical cell-penetrating peptide-mediated nasal delivery of resveratrol for inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition. *J Control Release*. 2020;317:181-194.
 20. Andrade F, Neves J das, Gener P, et al. Biological assessment of self-assembled polymeric micelles for pulmonary administration of insulin. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*. 2015;11(7):1621-1631.
 21. US FDA. Lyophilization of Parenteral. 2014. Accessed December 16, 2022. <https://bit.ly/3HTGOLx>
 22. Hawe A, Poole R, Romeijn S, Kasper P, Van Der Heijden R, Jiskoot W. Towards heat-stable oxytocin formulations: Analysis of degradation kinetics and identification of degradation products. *Pharmaceutical Research*. 2009;26(7):1679-1688.
 23. BPS. Luas Daerah dan Jumlah Pulau Menurut Provinsi, 2019. Badan Pusat Statistik. Published 2019. Accessed October 24, 2020. https://www.bps.go.id/indikator/indikator/view_data_pub/0000/api_pub/38/da_01/1
 24. Putra AAP, Hartini YS. Implementasi Cara Distribusi Obat Yang Baik Pada Pedagang Besar Farmasi Di Yogyakarta. *J Farm Indones*. 2012;6(1):148-154.
 25. Agustini V, Utami W, Sumaryono W, Athiyah U, Rahem A. Evaluation of CDOB Implementation as Quality Assurance System at PBF in Surabaya. *J ILMU KEFARMASIAN Indones*. 2017;15:70-76.
 26. BPPK. Laporan Nasional Riskesdas 2018. Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Jakarta. 2019. ISBN 978-602-373-118-3
 27. Hovgaard L, Frokjaer S, Van De Weert M. Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins. Second Edi. CRC Press; 2012.
 28. Wang W, Nema S, Teagarden D. Protein Aggregation Pathways and Influencing Factors. *Int J Pharm*. 2010.
 29. Kamberi M, Chung P, Devas R, et al. Analysis of Non-Covalent Aggregation of Synthetic hPTH (1-34) by Size-Exclusion Chromatography and The Importance of Suppression of Non-Specific Interactions for a Precise Quantitation. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. 2004;810(1):151-155.
 30. Wiśniewski K, Finnman J, Flipo M, Galyean R, Schteingart CD. On the Mechanism of Degradation of Oxytocin and Its Analogues in Aqueous Solution. *Pept Sci*. 2013;100(4):408-421.
 31. Pace AL, Wong RL, Zhang YT, Kao YH, Wang YJ. Asparagine Deamidation Dependence on Buffer Type, pH, and Temperature. *J Pharm Sci*. 2013;102(6):1712-1723.
 32. Malm M, Madsen I, Kjellström J. Development and stability of a heat-stable formulation of carbetocin for the prevention of postpartum haemorrhage for use in low and middle-income countries. *J Pept Sci*.

- 2018;24(6):e3082.
33. Avanti C, Permentier HP, Dam A van, et al. A new strategy to stabilize oxytocin in aqueous solutions: II. Suppression of cysteine-mediated intermolecular reactions by a combination of divalent metal ions and citrate. *Mol Pharm*. 2012;9(3):554-562.
34. Avanti C, Oktaviani NA, Hinrichs WLJ, Frijlink HW, Mulder FAA. Aspartate buffer and divalent metal ions affect oxytocin in aqueous solution and protect it from degradation. *Int J Pharm*. 2013;444(1-2):139-145.
35. Zhu HJ, Liu D, Tran VP, et al. N-Linked Glycosylation Prevents Deamidation of Glycopeptide and Glycoprotein. *ACS Chem Biol*. 2020;15(12):3197-3205.
36. Hagen N, Bizimana T, Kayumba PC, Khuluza F, Heide L. Stability of Oxytocin Preparations in Malawi and Rwanda: Stabilizing Effect of Chlorobutanol. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(5):2129-2141.
37. Benet A, Halseth T, Kang J, et al. The Effects of pH and Excipients on Exenatide Stability in Solution. *Pharmaceutics*. 2021;13(8):1263.
38. Beard R, Stucki A, Schmitt M, et al. Building bridges for highly selective, potent and stable oxytocin and vasopressin analogs. *Bioorg Med Chem*. 2018;26(11):3039-3045.
39. Ghasemisarabbadiéh M, Gizurarson S, Sveinbjörnsson BR. The effect of trehalose, antioxidants, and acetate buffer concentration on oxytocin stability. *J Pept Sci*. 2021;27(7):e3324.
40. Ghasemisarabbadiéh M, Gizurarson S, Sveinbjörnsson BR. Effect of 18-Crown-6 on Oxytocin Stability in Aqueous Buffer Solutions. *ACS Omega*. 2021;6(8):5805-5811.
41. Ghasemisarabbadiéh M, Sigurdsson SJ, Dong F V, Gizurarson S, Sveinbjörnsson BR. The effect of D-(+)-glucosamine, N-acetyl-D-glucosamine and tetraethylene glycol on the stability of oxytocin in aqueous solution. *Die Pharm Int J Pharm Sci*. 2021;76(10):480-483.
42. Rastogi N, Mitra K, Kumar D, Roy R. Metal Ions as Cofactors for Aggregation of Therapeutic Peptide Salmon Calcitonin. *Inorg Chem*. 2012;51(10):5642-5650.
43. Liang R, Zhang R, Li X, et al. Stability of exenatide in poly(D,L-lactide-co-glycolide) solutions: A simplified investigation on the peptide degradation by the polymer. *Eur J Pharm Sci*. 2013;50(3-4):502-510.
44. Høgstædt UB, Østergaard J, Weiss T, Sjögren H, van de Weert M. Manipulating Aggregation Behavior of the Uncharged Peptide Carbetocin. *J Pharm Sci*. 2018;107(3):838-847.
45. Ambrosio E, Podmore A, Gomes dos Santos AL, et al. Control of Peptide Aggregation and Fibrillation by Physical PEGylation. *Biomacromolecules*. 2018;19(10):3958-3969.
46. Zhang J, Mao X, Xu W. Fibril Nucleation Kinetics of a Pharmaceutical Peptide: The Role of Conformation Stability, Formulation Factors, and Temperature Effect. *Mol Pharm*. 2018;15(12):5591-5601.
47. Bothe JR, Andrews A, Smith KJ, Joyce LA, Krishnamachari Y, Kashi S. Peptide Oligomerization Memory Effects and Their Impact on the Physical Stability of the GLP-1 Agonist Liraglutide. *Mol Pharm*. 2019;16(5):2153-2161.
48. Korang-Yeboah M, Ketcham S, Shih M, et al. Effect of formulation and peptide folding on the fibrillar aggregation, gelation, and oxidation of a therapeutic peptide. *Int J Pharm*. 2021;604:120677.
49. Wang W, Martin-Moe S, Pan C, Musza L, Wang YJ. Stabilization of a polypeptide in non-aqueous solvents. *Int J Pharm*. 2008;351(1-2):1-7.
50. Ohtake S, Kita Y, Payne R, Manning M, Arakawa T. Structural characteristics of short peptides in solution. *Protein Pept Lett*. 2013;20(12):1308-1323.
51. Avanti C, Hinrichs WLJ, Casini A, et al. The formation of oxytocin dimers is suppressed by the zinc-aspartate-oxytocin complex. *J Pharm Sci*. 2013;102(6):1734-1741.