

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif yang mempengaruhi >1% populasi manusia dengan umur  $\geq 65$  tahun dan diprediksi akan meningkat menjadi dua kali lipat pada tahun 2030 (Aarsland *et al.*, 2021). Penyakit Parkinson dapat merusak sel saraf dopaminergik pada *substantia nigra compacta* (SNpc) di otak sehingga menyebabkan penurunan produksi dopamin (Aarsland *et al.*, 2021). Kerusakan pada sel saraf dopaminergik ditandai dengan adanya gejala motorik seperti tremor, kekakuan, kelambatan dan tidak adanya kestabilan (Masato *et al.*, 2019), serta sering disertai oleh gejala non-motorik lainnya seperti gangguan tidur, gejala kejiwaan dan juga penurunan fungsi kognitif (Cerri & Blandini, 2020).

Terapi farmakologis untuk mengobati penyakit Parkinson saat ini ialah dengan melakukan terapi penggantian dopamin. Terapi penggantian dopamin dapat dilakukan dengan cara pemberian prekursor dopamin, yaitu L-3,4-dihidroksifenilalanin (L-dopa) dikarenakan L-dopa dapat melewati *blood brain barrier* (BBB) dengan mudah (Cerri & Blandini, 2020). Penderita Parkinson harus memenuhi kebutuhan L-dopa dalam tubuh sebanyak 400-1600 mg/hari (Pathan & Alshahrani, 2018). Akan tetapi, pemberian L-dopa secara oral memiliki bioavailabilitas yang rendah, yaitu sebesar 10% dan hanya 1% L-dopa yang dapat mencapai otak (Haddad *et al.*, 2017). Hal ini disebabkan karena L-dopa memiliki sifat kepolaran yang berbeda dengan membran usus, sehingga tidak dapat menembus membran dengan baik dan juga L-dopa dapat bertransformasi menjadi dopamin sebelum mencapai sel target (LeWitt, 2015). Oleh karena itu, dibutuhkan adanya pendekatan terapeutik untuk dapat mengatasi kekurangan tersebut dengan melakukan modifikasi pada sediaan obat untuk meningkatkan kelarutan, bioavailabilitas dan kestabilan L-dopa dalam tubuh.

Salah satu modifikasi yang dapat dilakukan ialah dengan membuat obat berukuran nano. Obat nano dapat meningkatkan efektifitas pengobatan karena memiliki ukuran yang kecil dan luas permukaan yang besar, sehingga obat tersebut dapat meningkatkan laju kelarutan hingga laju penyerapan obat (Galvin *et al.*, 2012).

Selain itu, modifikasi obat juga dapat dilakukan dengan membuat sistem pengiriman khusus agar obat bisa mencapai target yang diinginkan dikarenakan BBB pada sistem saraf pusat dapat mencegah masuknya senyawa tertentu ke otak, sehingga kinerja yang dilakukan tidak optimal (Kumar *et al.*, 2017). Muller *et al* (2002) mengembangkan *nanostructured lipid carrier* (NLC) dengan menggunakan campuran lipid padat dan lipid cair. Penambahan lipid cair pada matriks tersebut berkontribusi pada pembentukan kisi amorf dengan ketidakteraturan yang besar sehingga konsentrasi senyawa obat yang diinginkan dapat termuat dalam jumlah yang besar (Mehnert & Mader, 2012).

Berdasarkan studi sebelumnya, setil palmitat digunakan pada formulasi NLC dikarenakan memiliki ukuran partikel dan *polydispersity index* (PI) yang kecil serta merupakan lipid nanocarrier yang paling stabil dibandingkan dengan lipid lainnya seperti (beeswax, gliseril monostearat dan asam stearat) (Jening & Gohla, 2000). Selain itu, setil palmitat juga memiliki toksisitas yang rendah jika dibandingkan dengan compritol atau gliserida (Kim *et al.*, 2005). Setil palmitat merupakan salah satu jenis wax yang tidak mudah terdegradasi, sehingga cenderung sulit untuk mengalami kerusakan. Hashemi *et al* (2020) melakukan penelitian dengan menggunakan asam linoleat sebagai lipid cair karena memiliki struktur tak jenuh yang ditunjukkan oleh ikatan rangkap dua pada rantai karbon panjangnya. Isomer-*cis* yang dimiliki oleh asam linoleat dapat memberikan keuntungan karena isomer-*cis* dapat lebih mudah diserap oleh membrane usus dibandingkan dengan isomer-*trans* (Ikeda *et al.*, 2020). Charoenputtakhun *et al* (2014) melakukan penelitian mengenai NLC berbasis setil palmitat dan asam linoleate dengan senyawa aktif asam retinoat dan dihasilkan bahwa setil palmitat serta asam linoleate memiliki kemampuan yang baik ketika proses penetrasi pada membran.

Pada penelitian ini, dilakukan nanoformulasi L-dopa menggunakan NLC yang bertujuan agar L-dopa dapat larut dalam air dan juga lipid, sehingga dapat diserap secara maksimal pada sistem pencernaan tanpa adanya degradasi ataupun metabolisme lainnya. Selain itu, produk nanoformulasi harus memiliki kemampuan untuk menembus BBB agar produksi dopamin di otak dapat meningkat untuk memenuhi kebutuhan L-dopa harian dan terapi farmakologis dapat berjalan dengan berkelanjutan.

## 1.2 Rumusan Masalah Penelitian

Rumusan umum pada penelitian ini ialah untuk mengetahui proses pembuatan nanoformulasi L-dopa menggunakan NLC berbasis setil palmitat dan asam linoleat dengan rumusan masalah sebagai berikut:

- 1) Bagaimanakah kondisi optimum proses nanoformulasi L-dopa berbasis NLC menggunakan setil palmitat dan asam linoleat?
- 2) Bagaimanakah karakteristik produk nanoformulasi L-dopa berbasis NLC menggunakan setil palmitat dan asam linoleat?
- 3) Bagaimanakah efisiensi pemuatan dan kapasitas pemuatan produk nanoformulasi berbasis NLC menggunakan setil palmitat dan asam linoleat yang dihasilkan?
- 4) Bagaimanakah persentase pelepasan obat produk nanoformulasi L-dopa berbasis NLC menggunakan setil palmitat dan asam linoleat sebagai kandidat obat Parkinson?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang penelitian di atas, tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

- 1) Mengetahui kondisi optimum proses nanoformulasi L-dopa berbasis NLC menggunakan setil palmitat dan asam linoleat
- 2) Mengetahui karakteristik produk nanoformulasi L-dopa berbasis NLC menggunakan setil palmitat dan asam linoleat
- 3) Mengetahui efisiensi pemuatan dan kapasitas pemuatan produk nanoformulasi L-dopa berbasis NLC menggunakan setil palmitat dan asam linoleat
- 4) Mengetahui persentase pelepasan obat nanoformulasi L-dopa berbasis NLC menggunakan setil palmitat dan asam linoleat sebagai kandidat obat Parkinson

## 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat diambil dari penelitian yang akan dilakukan diantaranya sebagai berikut:

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi peneliti untuk menjelaskan tentang potensi produk nanoformulasi L-dopa berbasis

NLC menggunakan setil palmitat dan asam linoleate sebagai kandidat obat Parkinson

2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya terkait dengan nanoformulasi L-dopa
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi bidang farmasi terkait pengembangan obat nano untuk penanganan penyakit Parkinson