

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obat yang diberikan secara oral dapat menunjukkan efek farmakologi setelah melalui beberapa tahapan. Sediaan padat mengalami proses disintegrasi untuk melepaskan obat dan berada pada saluran pencernaan, selanjutnya mengalami proses disolusi dan absorpsi sehingga obat mencapai sirkulasi sistemik (Udompornmongkol and Chiang, 2015). Bioavailabilitas merupakan persentase dan kecepatan zat aktif tersedia dalam sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh/ aktif setelah pemberian produk obat tersebut (BPOM, 2005). Bioavailabilitas dipengaruhi oleh disolusi dan absorpsi, disolusi merupakan suatu proses dimana suatu bahan obat menjadi bentuk terlarut dalam suatu pelarut pada waktu dan suhu tertentu. Proses disolusi dalam tubuh, sangat dipengaruhi oleh kelarutan suatu obat sehingga dapat tersedia dalam darah pada konsentrasi yang diinginkan. Obat dengan kelarutan rendah dalam air biasanya membutuhkan dosis tinggi untuk mencapai konsentrasi plasma dan mencapai efek terapi yang diinginkan serta memiliki absorpsi yang lambat sehingga menyebabkan ketersediaan hayati yang tidak memadai. Beberapa teknologi yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas yakni dengan mikropartikel (mikrosfer dan mikro kapsul), nanopartikel (misel, *solid lipid nanoparticle*, nanoemulsi dan mikroemulsi, nanokristal dan nanosuspensi) (Casamonti *et al.*, 2019).

Nanopartikel merupakan dispersi partikel atau partikel padat dengan kisaran ukuran 10-1000 nm yang ditujukan untuk mengendalikan ukuran partikel, luas permukaan, dan pelepasan bahan aktif sehingga dapat mencapai target spesifik secara optimal dan sesuai dengan dosis pemakaian (Mohanraj and Chen, 2007). Nanopartikel berbasis polimer dapat dibentuk dari polimer yang biodegradabel dan biokompatibel dimana obat terlarut, terjebak, terenkapsulasi, atau tercampur dengan matriks nanopartikel (Mohanraj and Chen, 2007). Tujuan pembuatan nanopartikel yakni mengontrol ukuran partikel, meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas, mengontrol sifat permukaan, pelepasan bahan aktif pada jaringan/target yang sesuai dan memiliki kapasitas penghantaran obat yang tinggi. Pembuatan nanopartikel untuk mencapai tujuan tersebut dipengaruhi oleh formulasi dan metode pembuatan. Salah satu polimer yang dapat digunakan yakni kitosan. Kitosan adalah polimer karbohidrat alami termodifikasi yang dibuat melalui N-deasetilasi parsial kitin yang merupakan suatu biopolimer alami yang berasal dari cangkang kepiting, udang dan lobster (Winarti, 2011). Kitosan bersifat biokompatibel, *biodegradable*, tidak toksik, tidak mahal serta telah diakui oleh FDA untuk penghantaran obat dan perbaikan jaringan (Rajan *et al.*, 2011; Riva *et al.*, 2011).

Seiring dengan perkembangan penggunaan polimer, adanya turunan kitosan yang mengalami modifikasi penambahan gugus fungsi tertentu dapat meningkatkan kelarutan dan penargetan spesifik. *Lauryl sulphated* kitosan merupakan salah satu modifikasi kitosan dengan penambahan gugus fungsi lauryl yang bersifat hidrofobik dan sulfo yang bersifat hidrofilik (Shelma and Sharma, 2011). Modifikasi tersebut bertujuan untuk meningkatkan kelarutan.

Selain penggunaan polimer, metode pembuatan juga dapat mempengaruhi karakteristik nanopartikel yang terbentuk. Metode pembuatan nanopartikel secara umum dibagi menjadi dua yaitu *top down* dan *bottom up*. *Top down* merupakan proses pengecilan ukuran partikel dengan adanya tambahan energi melalui proses mekanis, sedangkan *bottom up* berdasarkan pada penggabungan atom ke dalam inti baru yang tumbuh menjadi partikel berukuran nano (Iqbal *et al.*, 2012). Metode *bottom up* terdiri dari emulsifikasi, *emulsification solvent diffusion* dan gelasi ionik. Perbedaan formula dan metode yang digunakan dalam pembuatan nanopartikel dapat mempengaruhi peningkatan bioavailabilitas.

Kurkumin merupakan senyawa polifenol yang bersifat hidrofobik, berasal dari rhizoma *Curcuma Longa* yang memiliki aktifitas biologis dan farmakologis yang luas. Kurkumin telah terbukti memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antikanker, antimalaria (Menon and Sudheer, 2007; Tyagi *et al.*, 2015; Coma-Cros *et al.*, 2018; Tomeh *et al.*, 2019). Kurkumin diklasifikasikan dalam BCS (*biopharmaceutical classification system*) kelas IV berdasarkan kelarutan dalam air yang buruk (4,375 µg/ml) dan bioavailabilitas yang rendah (1.498 ± 0.401 ng jam/mL) (Shelma and Sharma, 2013; Ramaswamy *et al.*, 2017). Kelarutan dalam air yang buruk menyebabkan bioavailabilitas kurkumin rendah sehingga menghambat aplikasi klinisnya (John *et al.*, 2013).

Pembuatan nanopartikel kurkumin bertujuan untuk meningkatkan kelarutan, bioavailabilitas, stabilitas kurkumin serta penghantaran kurkumin sampai pada sel target yang spesifik (Ramachandran, 2015). Beberapa penelitian menunjukkan adanya peningkatan bioavailabilitas kurkumin setelah di enkapsulasi dalam nanopartikel seperti polimerik nanopartikel dan *solid lipid nanoparticle* (Ban *et al.*, 2020).

Bioavailabilitas dapat diuji dengan pengukuran secara langsung kadar obat dalam darah, plasma, atau serum setelah pemakaian obat dan pengamatan peningkatan bioavailabilitas juga dapat dinilai melalui parameter farmakokinetika yakni AUC yang merupakan suatu ukuran dari jumlah bioavailabilitas suatu obat yang mencerminkan jumlah total obat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik.

Dalam *literature review* ini, akan membahas penelitian yang sudah ada terkait nanopartikel kurkumin dengan polimer kitosan dan turunannya untuk meningkatkan bioavailabilitas kurkumin. Hasil pengujian yang dibahas meliputi pengecilan ukuran partikel, nilai zeta potensial, peningkatan kelarutan dan parameter farmakokinetika yang menggambarkan bioavailabilitas serta bioavailabilitas nanopartikel kurkumin.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh formulasi dan metode pembuatan nanopartikel kitosan dan turunannya terhadap bioavailabilitas kurkumin?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh formulasi dan metode pembuatan nanopartikel kitosan dan turunannya terhadap bioavailabilitas kurkumin

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil *review article* ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang penggunaan kitosan dan turunannya sebagai upaya untuk meningkatkan bioavailabilitas kurkumin. Hasil review yang diperoleh

kemudian dapat digunakan untuk pengembangan sistem penghantaran obat dengan bahan aktif kurkumin selanjutnya.