

Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat Tertarget Melalui Injeksi

Dikdik Caesar Barkah, Farid Ahmad, Dyanita Irene Susilo Putri, Siti
Ningrum Ratna Ningsih, Nia Yuniarsih

Fakultas Farmasi Universitas Buana Perjuangan Karawang, Karawang, Indonesia
Corresponding author: fm19.dikdikbarkah@mhs.ubpkarawang.ac.id

Abstrak

Nanopartikel menurut bidang farmasi yaitu senyawa obat dengan cara tertentu dibuat dengan berukuran nanometer disebut nanokristal atau senyawa obat dienkapsulasi dalam suatu sistem pembawa tertentu berukuran nanometer disebut nanocarrie. Sistem penghantaran tertarget adalah untuk meningkatkan kontrol dosis obat pada tempat spesifik seperti pada sel, jaringan, atau organ, sehingga dapat mengurangi efek samping yang tidak diinginkan pada organ non target. Maka dari riview journal ini bisa di simpulkan ada 8 aktivitas farmakologi dari nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat tertarget melalui injeksi yang di antaranya antikanker, antibakteri, Imunomodulator, antitumor ovarium, antitumor, antifungal, antibakteri dan antidiabetes.

Kata Kunci: Nanopartikel, *Drug Delivery System* (DDS), Obat Tertarget, Injeksi

Abstrack

The pharmaceutical nanoparticles are in some way made with nanometers called nanometers or pharmaceutical substances encased in a nanometric system called nanocarrie. Targeted delivery systems are to increase drug dosage control at specific places such as in cells, tissues, or organs, and thus reduce unwanted side effects on non-target organs. So the riview journal is based on eight pharmacological activities of nanoparticles as a targeting drug delivery system of anti-cancer, antibacterial, immunomodulator, antiovarian, antifungal, antifungal, antibacterial, and antidiabetes

Keywords: Nanoparticels, Drug Delivery System (DDS), Targeted delivery system, injection

PENDAHULUAN

Sistem penghantaran obat atau *Drug Delivery System* (DDS) didefinisikan sebagai formulasi yang memungkinkan masuknya suatu zat terapeutik ke dalam tubuh serta meningkatkan kemanjuran dan keamanannya dengan mengendalikan laju, waktu, dan tempat pelepasan obat di dalam tubuh. Sistem penghantaran obat terkini pada penyakit yang membahayakan jiwa masih menggunakan metode pengobatan seperti kemoterapi. Namun demikian, penggunaan metode tersebut masih memiliki kekurangan dalam segi keamanan, oleh karena itu kemampuan penghantaran obat pada target spesifik banyak diteliti dan dikembangkan dalam penelitian farmasi untuk mengurangi toksisitas dan efek samping yang tidak diinginkan pada sistem nontarget (Jain, 2014; Winarti, 2013).

Tujuan utama pengembangan sistem penghantaran tertarget adalah untuk meningkatkan kontrol dosis obat pada tempat spesifik seperti pada sel, jaringan, atau organ, sehingga akan mengurangi efek samping yang tidak diinginkan pada organ non target. Suatu molekul obat sangat sulit mencapai tempat aksinya karena jaringan seluler yang kompleks pada suatu organisme, sehingga sistem penghantaran ini berfungsi untuk mengarahkan molekul obat mencapai sasaran yang diinginkan (Winarti, 2013).

Sistem penghantaran obat tertarget dapat dibedakan menjadi 2, yaitu sistem tertarget aktif dan tertarget pasif. Sistem penghantaran tertarget pasif bertujuan meningkatkan konsentrasi obat pada tempat aksi melalui pengurangan interaksi yang tidak spesifik dengan mendesain sifat fisika dan kimia. Sistem penghantaran yang digunakan itu meliputi ukuran, muatan permukaan, hidrofobisitas permukaan, sensitivitas pada pemicu, dan aktivitas permukaan sehingga dapat mengatasi barrier anatomi, seluler, dan subseluler dalam penghantaran obat. Contoh sistem penghantaran jenis ini yaitu liposom, mikro/nanopartikel, misel, dan konjugat polimer. Sebaliknya sistem penghantaran tertarget aktif merupakan sistem penghantaran tertarget pasif yang dibuat lebih spesifik dengan penambahan "homing device" yaitu suatu ligan yang dapat dikenali oleh suatu reseptor spesifik kemudian berinteraksi dengan reseptor tersebut yang bertujuan untuk meningkatkan konsentrasi obat pada tempat yang diinginkan (Winarti, 2013).

Nanopartikel obat secara umum harus terkandung obat dengan jumlah yang cukup di dalam matriks pada tiap butir partikel, sehingga memerlukan ukuran yang relatif lebih besar dibanding nanopartikel non-farmasetik. Meskipun demikian secara umum tetap disepakati bahwa nanopartikel merupakan partikel yang memiliki ukuran di bawah 1 mikron. Nanopartikel menurut

bidang farmasi yaitu senyawa obat dengan cara tertentu dibuat berukuran nanometer disebut nanokristal atau senyawa obat dienkapsulasi dalam suatu sistem pembawa tertentu berukuran nanometer disebut nanocarrier (Abdassah, 2017).

Berdasarkan hasil uraian diatas maka perlu dilakukannya literature review mengenai Sistem Penghantaran Obat melalui Injeksi.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penulisan ini yaitu *Literature Review Article* (LRA) dengan mengumpulkan sumber pustaka

yang didapat beberapa jurnal melalui data base seperti Google Scholar dan PubMed yang dipublikasikan dari tahun 2012 sampai 2022 dengan topik aktivitas injeksi nanopartikel secara tertarget. Jurnal hasil dari pencarian tersebut mendapatkan sebanyak 443.000 jurnal kemudian yang termasuk inklusi 25.800 yaitu kemudian terseleksi dengan keterkaitan topik hanya terdapat 7 jurnal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil riview artikel ini yang berisi tentang nanopartikel obat tertarget melalui injeksi dari sistem penghantaran obat. Berikut ini adalah hasil penelitian masing-masing yang dicantumkan dalam tabel 1.

Tabel 1. Aktivitas Farmakologi Nanopartikel Obat Tertarget Melalui Injeksi

No	Rute Pemberian	Efek Farmakologi	metode	Ukuran Partikel/Dosis	Sitasi
1	Intervena	Antikanker	In vivo (Pada tikus <i>strain wistar</i>)	184.5nm	Ilhami <i>et al.</i> , 2016
2	Intervena	Antibakteri	In vivo dan in vitro	(1.5 µg/mL) dengan dosis yang sama	Silvero <i>et al.</i> , 2018
3	Intervena	Imunomodulator	In vivo in vitro	4 × 10 ⁹ Partikel IMP per injeksi (1,4mg/kg). Suntikan tambahan dilakukan pada 24 dan 48 jam pasca cedera (hpi)	Sharma <i>et al.</i> , 2020
4	Intraperitoneal	Antitumor Ovarium	In vitro in vivo	-	Cao <i>et al.</i> , 2017

5	Intravitreal	Antikatarak	In vivo	125,2 nm dan 191 nm	Nagai <i>et al.</i> , 2020
6	Intrarumoral	Antitumor	In vivo	580 nm	Brachi <i>et al.</i> , 2020
7	Intervena	Antifungal	In vivo	10 nm	Zhang <i>et al.</i> , 2018
8	Subkutan	antidiabetes	In vivo	Dosis sama dengan 100 mg/kg dalam 0,01 M buffer natrium sitrat (pH = 4,5). Tikus diberi pakan tinggi sukrosa dan diet tinggi lemak (10% margarin, 20% sukrosa dan 65,5% diet basal tikus).	Alkaladi <i>et al.</i> , 2014

Antikanker

Berdasarkan hasil analisis voltametri, diketahui bahwa terdapat 54% konsentrasi MnFe2O4 yang terdistribusi di dalam sel kanker tikus strain wistar 8 jam setelah di injeksikan sebanyak 1cc MnFe2O4 secara intravena. hal tersebut dikarenakan ukuran MnFe2O4 yang bersifat nano (184,5nm) sehingga memungkinkan untuk masuk kedalam sel melalui adanya kebocoran pembuluh darah pada sel kanker (Ilhami *et al.*, 2016) secara farmakokinetik konsentrasi iron dapat terdeteksi pada sel tumor dalam 8-24 jam pertama setelah di injeksikan secara intravena (Huang *et al.*, 2013).

Media delivery system menggunakan bahan Nanopartikel Magnetik (MnFe2O4) Berlapis Human Serum Albumin (HSA) tertarget Reseptor Folat semakin efektif disertai dengan adanya asam folat sebagai targeted agent yang akan bergerak menuju folat reseptor yang ada pada sel kanker. Nanopartikel Magnetik (MnFe2O4) berlapis Human Serum Albumin (HSA) tertarget reseptor folat efektif untuk dijadikan sebagai media delivery system terhadap sel kanker tikus strain wistar.

Antibakteri

Injeksi nanopartikel parenteral dan intraperitoneal dapat menghasilkan konsentrasi lokal yang tinggi dan distribusi

yang luas dalam darah. Distribusi nanopartikel di organ internal sangat penting untuk menentukan stabilitas *in vivo* hingga aktivitasnya selesai. Kombinasi studi *in vivo* dan *in vitro* disajikan di sini menunjukkan bahwa amoxi@AuNPs cocok untuk struktur nano aplikasi PACT. amoxi@AuNPs dapat dengan mudah disintesis satu pot menggunakan amoksisilin sebagai pereduksi dan penstabil agen.

Pada penelitian antibakterial ini menunjukkan biokompatibilitas yang sangat baik terhadap sel eukariotik pada dosis yang sama (1,5 µg/mL) saat kultur bersama saat dianalisis. Stabilitas dalam media biologis, hemokompatibilitas, dan efek foto-antibakteri terhadap sensitif dan *Staphylococcus aureus* yang kebal. Antibiotik dievaluasi secara *in vitro*, sedangkan toksisitas, klirens ginjal, dan biodistribusi dievaluasi secara *in vivo* pada tikus Wistar jantan. Penggunaan nanopartikel ini untuk mengobati infeksi yang kebal antibiotik cukup menjanjikan mengingat sifatnya stabilitas tinggi dan sitokompatibilitas (Silvero *et al.*, 2018)

Imunomodulator

IMP, terdiri dari 500 nm yang disetujui Badan Pengawas Obat dan Makanan AS asam karboksilat-poli(laktat-ko-glikolat), diinfuskan secara intravena ke dalam C57BL/6 tikus mengikuti 2 model TBI eksperimental yang berbeda, controlled cortical impact (CCI), dan cedera kepala tertutup (CHI).

IMP menghasilkan pengawetan yang luar biasa dari jaringan dan neurologis yang berfungsi pada model CCI dan CHI TBI pada tikus. Setelah pengobatan, terjadi penurunan jumlah sel kekebalan yang menyusup ke otak, mitigasi status peradangan sel infiltrasi, peningkatan fungsi visual elektrofisiologis, peningkatan perilaku motorik jangka panjang, pengurangan pembentukan edema seperti yang dinilai dengan resonansi magnetik, dan pengurangan volume lesi pada pemeriksaan anatomi (Sharma *et al.*, 2020)

Antitumor Ovarium

Kanker ovarium sangat agresif setelah bermetastasis ke rongga perut. Kanker ovarium merupakan penyakit mematikan yang menimpa sekitar 22.000 wanita per tahun di dunia. Pengukuran hamburan cahaya dinamis (DLS) dan potensi zeta (ZP) dilakukan pada Instrumen Brookhaven 90 Plus/BI-MAS. DLS pengukuran diperoleh dengan melakukan 5 putaran pada 30 detik per putaran dan nilai ZP dengan mengukur 10 lari yang melibatkan 30 siklus. Semua larutan nanopartikel disaring melalui filter selulosa 0,45 µm sebelum melakukan pengukuran DLS dan ZP. Konsentrasi nanopartikel serta diameter rata-rata diukur menggunakan teknik analisis pelacakan nanopartikel (instrumen Malvern NanoSight NS300, NTA perangkat lunak). Pengukuran diperoleh dengan melakukan 3 run masing-masing 60 detik dan sampel laju aliran dikontrol dan dijaga konstan selama

akuisisi menggunakan NanoSight pompa jarum suntik. (Cao et al., 2017).

Antidiabetes

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan tingginya glukosa darah. Begitu banyak jumlah orang menderita diabetes di seluruh dunia. ZnONP dan SNP dijelaskan sebagai agen antidiabetes. Disimpulkan bahwa ZnONP adalah lebih kuat efeknya daripada nanopartikel perak, semuanya menyebabkan penurunan glukosa darah, peningkatan level dan ekspresi insulin, peningkatan aktivitas dan ekspresi GK dan peningkatan ekspresi tingkat IRA, GLUT-2 pada tikus diabetes (Alkaladi et al., 2014)

Antikatarak

Pada akhir ini, dilaporkan bahwa pemberian Lanosterol memainkan peran protektif pada tahap awal denaturasi kristalin dan apoptosis sel epitel lensa akibat kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh paparan UV-B. Dalam penelitian (Huang *et al.*, 2019) menunjukkan bahwa kombinasi lanosterol dan hesperetin efektif dalam menunda katarak yang diinduksi selenit. Namun, Lanosterol memiliki kelarutan yang terbatas, dan sulit untuk merancang formulasi oftalmik yang dapat mengantarkan Lanosterol ke dalam lensa. Untuk mengatasi kesulitan tersebut (Nagai *et al.*, 2020) melakukan rancangan formulasi injeksi intravitreal yang mengandung nanopartikel Lanosterol (LAN-NP) dan menunjukkan bahwa formulasi

tersebut memperbaiki keruntuhan spasial dan struktural lensa yang terjadi pada tahap awal pembentukan katarak pada tikus.

Antitumor

Glioblastoma multiforme (GBM) adalah tumor otak primer yang paling umum pada orang dewasa dengan kelangsungan hidup rata-rata hanya 12-14 bulan (Schneider *et al.*, 2018). Pada penelitian (Brachi *et al.*, 2020) menyatakan bahwa kombinasi nanopartikel polimer dengan injeksi hidrogel memiliki potensi yang besar untuk pengobatan Glioblastoma multiforme. Pengurangan Nanopartikel polimer dan BODIPY yang ditingkatkan oleh Injeksi hidrogel dapat bermanfaat dalam Glioblastoma multiforme untuk mengatasi sel-sel yang tersisa di batas tumor tanpa mempengaruhi otak normal, berpotensi mengurangi kekambuhan dan toksisitas. Selain itu, kompleksitas Glioblastoma multiforme dapat lebih baik diatasi dengan sistem penghantaran obat multi modal, dimana Injeksi hidrogel dapat digunakan sebagai pembawa pengiriman sekunder dalam kombinasi dengan nanopartikel polimer untuk meningkatkan paparan obat pada bagian depan tumor yang sedang berkembang.

Antifungal

Telah dilaporkan seperti penelitian yang dilakukan (Xi yang *et al.*, 2014) bahwa molibdenum disulfida dalam bentuk sediaan nanosheets menunjukkan adanya aktivitas

antimikroba yang lebih banyak daripada molibdenum disulfida dalam bentuk sediaan serbuk, pada semua konsentrasi dispersi yang diteliti. Sebuah metode dikembangkan dalam penelitian (Zhang *et al.*, 2019) untuk pengelupasan cairan Molibdenum disulfida dari bahan serbuk menggunakan ultrasound dalam fase berair dengan bantuan kitosan dan nanopartikel perak untuk memuat berbagai molekul terapeutik secara efektif. Adapun hasil karakterisasi menunjukkan bahwa Molibdenum sulfida terkelupas secara kimiawi dalam sediaan nanosheets memiliki ketebalan rata-rata 10 nm. Material baru, Molibdenum disulfida yang dimodifikasi kitosan dan nanopartikel perak menunjukkan adanya aktivitas antijamur yang sangat efektif melawan *Saccharomyces uvarum* dan *Aspergillus niger*. Molibdenum disulfida yang memuat nanopartikel perak mencapai antijamur yang luar biasa dengan menghambat pertumbuhan jamur dengan metode in vitro dan in vivo.

KESIMPULAN

Berdasarkan *literature review* yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa ada 8 aktivitas farmakologi dari nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat tertarget melalui injeksi yang di antaranya antikanker, antibakteri, Imunomodulator, antitumor ovarium, antitumor, antifungal, antibakteri dan antidiabetes. Dari aktivitas farmakologi ini sebagai obat tertarget dan dari masing-masing

literature review tersebut menghasilkan ukuran partikel yang berbeda-beda.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Alkaladi, A., Abdelazim, A. M., & Afifi, M. (2014). Antidiabetic activity of zinc oxide and silver nanoparticles on streptozotocin-induced diabetic rats. *International journal of molecular sciences*, 15(2), 2015-2023.
- [2]. Cao, P., Mooney, R., Tirughana, R., Abidi, W., Aramburo, S., Flores, L., ... & Berlin, J. M. (2017). Intraperitoneal administration of neural stem cell–nanoparticle conjugates targets chemotherapy to ovarian tumors. *Bioconjugate chemistry*, 28(6), 1767-1776.
- [3]. Huang, H. S., & Hainfeld, J. F. 2013. *Intravenous magnetic nanoparticle cancer hyperthermia*. *International Journal of nanomedicine*.
- [4]. Ilhami, F. B. (2016). Efektifitas Nanopartikel Magnetik (MnFe₂O₄) Berlapis HSA Tertarget Reseptor Folat Terhadap Sel Kanker. *Jurnal Biosains Pascasarjana*, 18(2), 140-149.
- [5]. Sharma, S., Ifergan, I., Kurz, J. E., Linsenmeier, R. A., Xu, D., Cooper, J. G., ... & Kessler, J. A. (2020). Intravenous immunomodulatory nanoparticle treatment for traumatic brain injury. *Annals of neurology*, 87(3), 442-455.

- [6]. Silvero C, M. J., Rocca, D. M., de la Villarmois, E. A., Fournier, K., Lanterna, A. E., Perez, M. F., ... & Scaiano, J. C. (2018). Selective photoinduced antibacterial activity of amoxicillin-coated gold nanoparticles: from one-step synthesis to in vivo cytocompatibility. *ACS omega*, 3(1), 1220-1230
- [7]. Winarti, L. (2015). Sistem penghantaran obat tertarget, macam, jenis-jenis sistem penghantaran, dan aplikasinya. *STOMATOGNATIC-Jurnal Kedokteran Gigi*, 10(2), 75-81.
- [8]. Jain, K. K. (2019). *An Overview of Drug Delivery Systems. Methods in Molecular Biology*, 1–54. doi:10.1007/978-1-4939-9798-5_1
- [9]. Abdassah, M. (2017). Nanopartikel dengan gelasi ionik. *Farmaka*, 15(1), 45-52.
- [10]. Nagai, N., Fukuoka, Y., Sato, K, Otake, H., Taga, A., Oka, M., Hiramatsu, N., dan Yamamoto, N. 2020. The Intravitreal Injection of Lanosterol Nanoparticles Rescues Lens Structure Collapse at an Early Stage in Shumiya Cataract Rats. *Internasional Journal of Molecular Sciences*. Vol 21.
- [11]. Brachi, G. Ramirez, J. R., Dogra, P., Wang, Z., Christini, V., Ciardelli, G., Rostomily, R. C., Ferrari, M., Mikheev, A. M., Blanco, E., Mattu, C. 2020. Intratumoral injection of hydrogel-embedded nanoparticles enhances retention in Glioblastoma. *Royal Society of Chemistry*.
- [12]. Zhang, W., Mou, Z., Wang, Y., Chen, Y., yang, E., Guo, F., Sun, D., dan Wang, W. 2018. Molybdenum disulfide nanosheets loaded with chitosan and silver nanoparticles effective antifungal activities: in vitro and in vivo. *Elsevier*.
- [13]. Huang, C., Li, C., dan Muhemaitia, P. Impediment of selenite-induced cataract in rats by combinatorial drug laden liposomal preparation. *Libyan J. Med.* 2019, 14, 1548252
- [14]. Schneider, J. R., Patel, N. V., Kwan, K., dan Boockvar, J. A. *Bedah saraf*. 2018. 83. E200.
- [15]. Xi yang., Li, J., Liang, T., Ma, C., zhang, Y., Chen, H., Hanagata, N., Su, H., Xu, M. 2014. Antibacterial activity of two-dimensional MoS₂ sheets. *Nanoscale* 6. 10126-10133.