

PERKEMBANGAN TEKNOLOGI NANOPARTIKEL SEBAGAI SISTEM PENGHANTARAN OBAT

TECHNOLOGY DEVELOPMENTS NANOPARTICLES AS DRUG DELIVERY SYSTEMS

Ronny Martien¹, Adhyatmika², Iramie D. K. Irianto¹, Verda Farida³, Dian Purwita Sari⁴

¹Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

²Minat Studi Rekayasa Biomedis, Sekolah Pascasarjana Universitas Gadjah Mada

³Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan

⁴Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

ABSTRAK

Teknologi nanopartikel saat ini telah menjadi tren baru dalam pengembangan sistem penghantaran obat. Partikel atau globul pada skala nanometer memiliki sifat fisik yang khas dibandingkan dengan partikel pada ukuran yang lebih besar terutama dalam meningkatkan kualitas penghantaran senyawa obat. Kelebihan lain dari teknologi nanopartikel adalah keterbukaannya untuk dikombinasikan dengan teknologi lain, sehingga membuka peluang untuk dihasilkan sistem penghantaran yang lebih sempurna. Keterbukaan lain dari teknologi nanopartikel adalah kemampuannya untuk dikonjugasikan dengan berbagai molekul pendukung tambahan, sehingga menghasilkan sebuah sistem baru dengan spesifikasi yang lebih lengkap. Namun, sifat umum nanopartikel yang berlaku pada berbagai jaringan maupun organ di dalam tubuh adalah sifat fisik nanopartikel yang relatif lebih mudah menembus berbagai pembatas biologis, sehingga menjadi kurang spesifik jika digunakan dengan tujuan aplikasi khusus. Oleh karena itu, molekul yang dikonjugasikan pada nanopartikel secara umum dimanfaatkan sebagai molekul pentarget untuk meningkatkan selektivitas dari sistem nanopartikel secara keseluruhan. Review ini membahas perkembangan beberapa hasil penelitian yang telah dipublikasikan selama kurun waktu beberapa tahun terakhir dalam usaha pengembangan nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat. Beberapa topik khusus akan dipaparkan dalam review ini yaitu penggunaan biopolimer dalam sistem nanopartikel, modifikasi sistem nanopartikel pada penerapan penghantaran obat tertarget, serta nanoliposom dan nanoemulsi.

Kata kunci: Teknologi nanopartikel, sistem penghantaran obat

ABSTRACT

Nanoparticle technology today has become new trends in developing new strategy for drug delivery. Particles or globules in nanometer size show various specific physical properties than the larger size particles, which are very supporting to be utilized as drug delivery system. Another superiority of the nanoparticles in drug formulation is their flexibility to be combined with various other techniques, so that widely opens the possibility to be developed for many objectives. The major flexibility of nanoparticle delivery systems is their ability to be conjugated with other molecules, with the result on the possibility to gain a new system with combined excellent properties. However, nanoparticle properties are common behaviors that will be occurred in all biological systems, organs, or tissues, so that the properties are less specific to be applied in some purposes. Hence, the conjugated molecules are more to be functioned as targeting device to narrow the specificity of the produced system. This review highlights some recent development of studies held in the recent years in the effort of introducing novel nanoparticle deliveries. Some correlated specified topics are presented as models to represent recent studies in this technology:

The utilization of biopolymers in nanoparticle delivery, the development of nanoparticles as a basic for targeted delivery, nanoliposome, and nanoemulsion.

Keywords: Nanoparticle technology, drug delivery systems.

PENDAHULUAN

Dasar pertimbangan pada pengembangan teknologi untuk terapi farmasetis terdiri dari tiga faktor utama yaitu menciptakan sistem yang efektif (*effectiveness*), menekan efek bahaya pada sistem jika diaplikasikan (*safety*), dan membuat agar sistem dapat diterima dengan baik oleh pasien (*acceptability*). Tiga pertimbangan ini mengantarkan usaha pengembangan teknologi penghantaran obat hingga pada kemajuan yang pesat. Saat ini telah banyak teknologi penghantaran obat diperkenalkan sebagai upaya melahirkan obat baru dengan sifat yang ideal, mulai dari penemuan struktur obat baru hasil sintesis origin maupun hasil modifikasi, kuantifikasi hubungan struktur-aktivitas secara komputasional (*quantitative structure-activity relationship, QSAR*), hingga pada pengembangan teknologi formulasinya. Penelusuran aktivitas obat juga telah mencapai pemahaman pada aras molekuler dengan telah diperkenalkannya berbagai instrumen dan metode analisis molekuler.

Teknologi formulasi sediaan farmasi dan sistem penghantaran obat memegang peranan penting dalam proses penemuan terapi farmasetis baru pada publik. Pertimbangan fisikokimia dan molekuler meliputi kesetimbangan ion-molekul, kesetimbangan hidrofilik-lipofilik, proses biofarmasetika, metabolisme dan biodegradasi, afinitas obat-reseptor, pertimbangan fisiologis, serta biokompatibilitas dari sistem menjadi faktor utama yang umum diperhatikan dalam melakukan penelitian pada bidang ini. Meskipun demikian, semakin majunya pemahaman terhadap mekanisme yang terjadi di dalam tubuh membuat berbagai masalah yang pada mulanya kurang diperhatikan menjadi bahan pertimbangan yang harus dicarikan solusinya. Pada beberapa kasus, misalnya pada tahap awal, sebuah molekul obat yang poten tidak dapat menembus sistem pertahanan tubuh dengan baik sehingga ketersediaan hayati senyawa dalam sirkulasi sistemik maupun jaringan yang sakit menjadi sangat rendah. Berbagai penelitian dikembangkan untuk meningkatkan kadar senyawa tersebut di dalam darah, baik dengan meningkatkan efektivitas dan kecepatan absorpsi, menghindari biodegradasi oleh enzim, maupun modifikasi molekuler untuk meningkatkan absorpsi seluler. Namun demikian permasalahan timbul setelah usaha-usaha yang dilakukan mencapai keberhasilan yaitu ditemukan gejala ketoksikan atau munculnya efek samping maupun efek balik pada studi keamanan secara *in vivo* karena jumlah obat yang mencapai kadar yang tidak dapat ditoleransi oleh tubuh. Permasalahan tersebut mengubah cara pandang para peneliti farmasi dalam

pengembangan teknologi formulasi yaitu untuk lebih fokus pada peningkatan efektivitas penghantaran obat pada jumlah yang tepat. Fakta ini membawa berbagai penelitian pada kecenderungan untuk melakukan berbagai modifikasi pada sistem terbaik yang ada.

Penghantaran nanopartikel dideskripsikan sebagai formulasi suatu partikel yang terdispersi pada ukuran nanometer atau skala per seribu mikron. Batasan ukuran partikel yang pasti untuk sistem ini masih terdapat perbedaan karena nanopartikel pada sistem penghantaran obat berbeda dengan teknologi nanopartikel secara umum. Pada beberapa sumber disebutkan bahwa nanopartikel baru menunjukkan sifat khasnya pada ukuran diameter di bawah 100 nm, namun batasan ini sulit dicapai untuk sistem nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat. 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 (Tiyaboonchai, 2003; Buzea *et al.*, 2007). Ukuran ini dapat dikarakterisasi secara sederhana dan secara visual menghasilkan dispersi yang relatif transparan, serta perpanjangan lama pengendapan disebabkan karena resultan gaya ke bawah akibat gravitasi sudah jauh berkurang. Hal tersebut sebagai akibat dari berkurangnya massa tiap partikel dan peningkatan luas permukaan total yang signifikan menghasilkan interaksi tolak menolak antar partikel yang besar dan muncul fenomena gerak Brown sebagai salah satu karakter spesifik partikel pada ukuran koloidal (Gupta dan Kompella, 2006).

Beberapa kelebihan nanopartikel adalah kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel koloidal (Buzea *et al.*, 2007), kemampuan untuk menembus dinding sel yang lebih tinggi, baik melalui difusi maupun opsonifikasi, dan fleksibilitasnya untuk dikombinasi dengan berbagai teknologi lain sehingga membuka potensi yang luas untuk dikembangkan pada berbagai keperluan dan target. Kelebihan lain dari nanopartikel adalah adanya peningkatan afinitas dari sistem karena peningkatan luas permukaan kontak pada jumlah yang sama (Kawashima, 2000). Pembentukan nanopartikel dapat dicapai dengan berbagai teknik yang sederhana. Nanopartikel pada sediaan farmasi dapat berupa sistem obat dalam matriks seperti nanosfer dan nanokapsul, nanoliposom, nanoemulsi, dan

sebagai sistem yang dikombinasikan dalam perancah (*scaffold*) dan penghantaran transdermal.

Kemampuan nanopartikel untuk meningkatkan ketersediaan hayati obat dengan kelarutan yang rendah dalam sirkulasi sistemik telah banyak dibuktikan (Bhatia *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2005). Kemampuan ini berlaku umum pada berbagai aplikasi penghantaran (Gelperina *et al.*, 2005): oral (Martien *et al.*, 2006), intravena (Li *et al.*, 2009), pulmonar (Tonnis *et al.*, 2012; Muttill *et al.*, 2010), dan transdermal (Ravichandran, 2009). Peningkatan jumlah obat dalam darah pada penghantaran sistemik juga akan meningkatkan resiko munculnya efek samping maupun efek balik, hingga pada resiko tercapainya batas kadar toksik (Poelstra *et al.*, 2012). Pada banyak kasus, peningkatan kadar obat dalam darah ini sangat diperlukan bagi obat untuk dapat menimbulkan efek farmakologis. Oleh karena itu, nanopartikel memberikan solusi yang baik karena dapat memberikan efek farmakologis pada dosis yang lebih kecil (efisien) (Hu dan Li, 2011; Wu *et al.*, 2005). Kesesuaian bentuk sediaan naopartikel dengan jaringan target dan penyakit diperlukan untuk memperoleh sistem yang dapat memberikan hasil terapi yang optimal. Jaminan akan tercapainya tujuan terapi merupakan syarat mutlak yang diperlukan untuk dapat memperkenalkan produk sistem penghantaran obat baru yang dapat diandalkan.

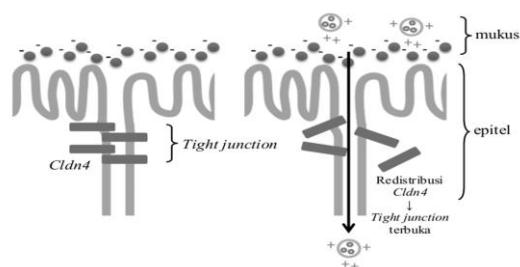
Nanopartikel Berbasis Biopolimer

Polimer merupakan molekul rantai dengan molekul gabungan monomer yang berulang. Keberulangan monomer ini membuat polimer memiliki sifat kimiawi khas yang kuat. Sifat kimiawi dari satu buah monomer utamanya gugus fungsi spesifik yang berperan pada berbagai keperluan interaksi kimiawi, tersedia dalam jumlah yang banyak dan membuka peluang untuk dimanfaatkan pada banyak keperluan yang membutuhkan interaksi kimiawi spesifik dalam jumlah yang melimpah, misalnya sebagai fase diam dalam pemisahan pada kromatografi, serta dalam pengembangan sediaan

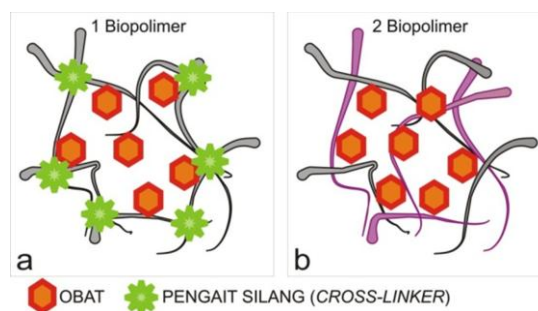
farmasi sebagai eksipien dalam formulasi dan sebagai matriks.

Biopolimer dideskripsikan sebagai molekul polimer yang memiliki biokompatibilitas pada sistem biologis. Biopolimer telah digunakan secara luas sebagai biomaterial pada produk-produk biomedis, dalam hal ini utamanya sebagai bahan sistem penghantaran obat. Penggunaan biopolimer sebagai bahan dalam formulasi obat ini secara umum karena beberapa alasan yaitu bersifat inert terhadap bahan aktif namun kompatibel untuk dilakukan kombinasi dan memiliki karakter khusus misalnya pada penggunaan berbagai derivat polimer gula (Schellenkens *et al.*, 2012), memiliki kemampuan membentuk jaringan sehingga dapat dikembangkan sebagai sistem pembawa berupa matriks partikel (Bisht *et al.*, 2007; Rafeeq *et al.*, 2010), manik (*beads*) (Mi *et al.*, 2002; Avadi *et al.*, 2004), atau *patch* (Ravichandran, 2009) misalnya HPMC, PLGA, pektin, alginat dan kitosan, serta memiliki gugus fungsi yang melimpah sehingga memungkinkan pengikatan molekul obat dalam jumlah yang memadai pada sistem secara keseluruhan atau dapat disebut memiliki efisiensi penyerapan yang tinggi. Banyaknya jenis biopolimer yang dapat dijadikan alternatif dalam penentuan bahan yang paling tepat dengan kebutuhan memberikan pilihan yang tak terbatas bagi formulator. Polimer yang paling sesuai dapat ditentukan dengan berbagai cara dan pertimbangan, yaitu dengan penentuan jenis ikatan yang paling optimal antara gugus fungsi dengan molekul obat, kelebihan spesifik polimer dalam proses biofarmasetis, dengan pendekatan optimasi beberapa alternatif polimer, maupun dengan menggunakan kombinasi beberapa pertimbangan tersebut.

Kitosan merupakan polimer yang telah cukup populer digunakan dalam sistem nanopartikel. Hal ini disebabkan karena kitosan memiliki beberapa



Gambar 1. Mekanisme Pembukaan Tight Junction Melalui Translokasi Protein Claudin-4 (Cldn-4) Oleh Nanopartikel Kitosan (Diadaptasi Dari Yeh Et Al., 2011; Bhardwaj Dan Kumar, 2006)



Gambar 2. Ilustrasi Kompleksasi Nanopartikel Metode Ionik Gelasi. Sistem Satu Biopolimer Mempersyaratkan Penggunaan Polimer Dengan Muatan Berlawanan Dengan Obat, Dan Penggunaan Pengait Silang Multiion Sebagai Penstabil (A) Dan Sistem Dua Biopolimer Mempersyaratkan Penggunaan Dua Polimer Yang Memiliki Gugus Dengan Muatan Berlawanan Sehingga Membentuk Matriks Yang Menjerap Molekul Obat.

sifat khas yang tidak dimiliki oleh polimer lain. Kitosan dilaporkan memiliki kemampuan untuk membuka kait antar sel (*tight junction*) pada membran usus secara sementara (Bhardwaj dan Kumar, 2006; Martien et al., 2008) melalui mekanisme translokasi protein Claudin-4 (Cldn4), Zonula occludens-1 (ZO-1), dan Occludin dari membran sel ke sitosol (Smith et al., 2004; Yeh et al., 2011), sehingga sangat potensial untuk dikembangkan sebagai bahan utama pembuatan nanopartikel yang ditujukan untuk aplikasi *per oral*. Hal ini didukung kelebihan lain dari kitosan yaitu muatan pada gugus amonium yang positif dapat mengadakan interaksi ionik dengan asam sialat pada membran intestinal saluran cerna (Vllasaliu et al., 2010). Biokompatibilitas kitosan dikarenakan kitosan merupakan polimer yang diperoleh dari hidrolisis polimer kitin yang berasal sumber alam yang sudah menjadi konsumsi umum pada cangkang hewan laut, sehingga cenderung tidak menimbulkan ketoksikan pada dosis terapi, selain dari sifatnya yang sekaligus *biodegradabel* (Tiyaboonchai, 2003).

Salah satu metode sederhana pembuatan nanopartikel kitosan dilakukan dengan metode ionik gelasi. Kitosan dilarutkan pada larutan dengan pH asam untuk mengubah gugus amina ($-NH_2$) menjadi terionisasi positif ($-NH_3^+$). Gugus yang telah terionisasi positif ini selanjutnya mampu membentuk interaksi ionik dengan obat yang bermuatan negatif (Bhumkar dan Pokharkar, 2006). Secara keseluruhan, sistem yang terbentuk cenderung menyisakan gugus amonium bebas yang akan saling tolak-menolak sehingga melemahkan kompleks nanopartikel yang telah terbentuk. Oleh karena itu, perlu ditambahkan adanya suatu pengikat silang (*crosslinker*) yang mampu menstabilkan muatan positif yang tersisa. Pengikat silang ini harus berupa poli-anion, dan salah satu yang banyak digunakan adalah anion tripolifosfat (TPP) (Bhumkar dan Pokharkar, 2006; Kafshgari et al., 2011). Meskipun demikian, sistem ini memiliki kelemahan yaitu stabilitasnya sangat dipengaruhi oleh tingkat keasaman, di mana variasi pH akan mempengaruhi ionisasi kitosan yang pada akhirnya mempengaruhi kekuatan ikatan pada kompleks (Lopez-Leon et al., 2005).

Kitosan dapat digunakan dalam formulasi nanopartikel berbagai molekul, baik obat maupun gen (Bowman dan Leong, 2006). Kemampuan kitosan untuk dijadikan alternatif yang cocok pada banyak senyawa obat ditunjukkan pada berbagai penelitian, di antaranya dapat digunakan pada formulasi nanopartikel paclitaxel, suatu obat antikanker pada ukuran 116 nm (Li et al., 2009), ampicilin trihidrat (Saha et al., 2010), kombinasi 5-fluorourasil dan leucovorin, suatu antikanker kolon, dengan ukuran partikel bervariasi mulai dari 40,73-78-53 nm (Li et al., 2011), deksametason natrium fosfat, suatu obat antiinflamasi, dengan ukuran 250-350 nm (Dustgani et al., 2008), dan model protein

seperti *bovine serum albumin* (BSA) (Kafshgari et al., 2011).

Pengembangan kitosan sebagai biopolimer pembentuk nanopartikel masih sangat terbuka karena mekanismenya yang bersifat umum dan metodenya yang sederhana. Suatu metode sederhana lain dalam pembuatan nanopartikel kitosan yang telah dipatenkan dilakukan oleh Masotti et al (2007), yaitu metode dialisis, di mana kitosan digunakan dalam formulasi nanopartikel DNA. Dalam penelitian ini biopolimer kationik secara umum dapat digunakan sebagai matriks nanopartikel menggunakan metode yang telah dikembangkan. Pemilihan kitosan sebagai matriks DNA adalah karena sifatnya yang dapat melepas obat secara bertahap dalam waktu yang cukup lama, sehingga dapat meminimalkan pemberian berulang. Metode dialisis ini dapat menghasilkan nanopartikel kitosan-DNA pada ukuran 38 nm.

Penggunaan biopolimer lain dipresentasikan oleh Bisht et al (2007) yang telah berhasil memformulasikan nanokurkumin menggunakan N-isopropilakrilamid (NIPAAM) yang dikopolimerisasikan sebagai pengikat silang dengan N-vinil-2-pirrolidon (VP) dan Polietilenglikol-monoakrilat (PEG-A). Sistem nanopartikel kombinasi ini telah berhasil disintesis dengan cukup homogen pada distribusi ukuran partikel pada selisih yang sempit yaitu sebesar 50 nm. Sistem nanopartikel ini mampu menunjukkan potensi sebagai kandidat antitumor yang potensial secara *in vitro*. Selain itu Xie dan Smith (2010) melaporkan telah dapat menghasilkan sistem nanopartikel berbasis *poly(lactic co-glycolic acid)* (PLGA) dengan distribusi ukuran partikel yang homogen. Senyawa PLGA telah dilaporkan dapat dimanfaatkan untuk fabrikasi nanopartikel sebagai penghantaran DNA dengan metode evaporasi-difusi emulsi, menghasilkan suatu nanosfer dengan polivinil alkohol sebagai stabilisator. Pada metode ini, campuran formula dalam etil asetat dihomogenisasi, dan ditetesi dengan air untuk menghasilkan suatu nano-presipitat (Kumar et al., 2004). Nanopartikel PLGA-PEG juga telah terbukti mempunyai peran dalam membentuk sistem penghantaran obat dengan pelepasan terkontrol, di mana sistem nanopartikel ini melepaskan obat dengan lambat hingga 7 hari (*in vitro*) dan 11 hari (*in vivo*) dengan biodegradasi gradual (Vij et al., 2010).

Konsep gelasi ionik atau kompleksasi ionik juga memungkinkan untuk penggunaan dua macam biopolimer dalam satu sistem formulasi. Kedua biopolimer yang digunakan harus memiliki muatan yang berlawanan, sehingga dapat membentuk matriks yang fleksibel untuk menjerap obat dengan sifat yang lebih luas, misalnya kombinasi kitosan-alginat (Li et al., 2008) atau kitosan-karagenin (Grenha et al., 2009), yang dapat digunakan sebagai matriks berbagai obat dengan sifat yang lebih umum

karena penyerapan berlangsung secara fisik. Grenha *et al* (2008) melaporkan bahwa kompleks nanopartikel kitosan-karagenin dapat digunakan sebagai pembawa bagi ovalbumin sebagai protein model dengan kapasitas penyerapan sebesar 4-17%. Kompleks kitosan-alginat juga dilaporkan bermanfaat dalam meningkatkan stabilitas obat dalam cairan biologis (Gazori *et al.*, 2009).

Beberapa permasalahan yang sering timbul pada preparasi nanopartikel adalah terjadinya agregasi yang cepat dan ukuran partikel yang tidak merata, sehingga stabilitas sistem dispersi menjadi sulit dikontrol. Permasalahan dapat dipahami dengan melakukan karakterisasi secara menyeluruh pada nanopartikel, selain dari ukuran partikel, perlu diketahui karakter morfologi partikel dan nilai potensial zeta. Morfologi nanopartikel dapat dikarakterisasi menggunakan piranti *scanning electron microscopy* (SEM) maupun *transmission electron microscopy* (TEM), sedangkan potensial zeta dapat diukur menggunakan *zetasizer* (Bowman dan Leong, 2006; Martien *et al.*, 2006; Bisht *et al.*, 2007). Morfologi partikel penting karena bentuk partikel yang kurang sferis akan mempermudah kontak antar partikel menjadi berujung pada agregasi. Potensial zeta partikel akan memberikan gambaran gaya tolakan antar partikel dan menyebabkan semakin besar potensial zeta maka sistem dispersi akan semakin stabil (Couvreur *et al.*, 2002). Besarnya potensial zeta ini perlu disesuaikan dengan kompatibilitasnya dengan sel sebagai target biologis. Berbagai permasalahan yang timbul pada formulasi nanopartikel dapat dicarikan solusinya yaitu menggunakan modifikasi permukaan partikel (Kamiya dan Iijima, 2010).

Nanoliposom dan Nanoemulsi

Efektivitas nanoliposom dalam penghantaran obat salah satunya ditunjukkan pada formulasi nanoliposom ticarcillin sebagai obat antibiotika, yang diproduksi dengan menggunakan metode tekanan (ekstrusi) (Gharib *et al.*, 2012). Metode ini menggabungkan pembentukan liposom melalui metode pencampuran dan penguapan biasa, dilanjutkan tahap pencampuran obat, dan pembentukan nanoliposom dengan dilewatkan menggunakan tekanan melalui membran polikarbonat 100 nm (Maestrelli *et al.*, 2009). Nanoliposom ticarcillin ini dengan muatan permukaan positif (kationik) telah dibuktikan mampu secara signifikan meningkatkan aktivitas antibiotika ticarcillin pada *Pseudomonas aeruginosa* (Gharib *et al.*, 2012). Hal ini disebabkan karena kemampuan liposom yang lebih mudah diterima oleh membran lipid, termasuk membran sel bakteri. Sebagai hasilnya, selain berpengaruh besar pada proses biofarmasetikanya, untuk kasus bakterisida ini nanoliposom juga secara efektif meningkatkan aktivitas farmakologinya.

Teknik sederhana lain untuk menghasilkan suatu sistem nanoliposom yang berkualitas dipresentasikan oleh Xia *et al* (2006). Nanoliposom dapat digunakan untuk enkapsulasi koenzim Q₁₀ (CoQ₁₀) hanya dengan metode pencampuran, dan diproduksi dengan teknik injeksi etanol dan ultrasonikasi yang dapat dilakukan menggunakan peralatan yang sederhana dan murah, dan diperoleh globul dengan ukuran rata-rata 67 nm pada kombinasi fosfolipid/CoQ₁₀/kolesterol/tween80, dengan tingkat efisiensi enkapsulasi lebih besar dari 95% (Xia *et al.*, 2006). Dari kedua contoh ini dapat disimpulkan bahwa nanoliposom merupakan teknologi yang menjanjikan dengan alternatif metode yang dapat dilakukan pada banyak laboratorium. Oleh karena itu, saat ini telah banyak paten atas teknologi ini diantaranya hasil publikasi dari Oh dan Lee (2008) yaitu nanoliposom yang digunakan dalam enkapsulasi protein dan Hong *et al* (2009) yaitu preparasi nanoliposom menggunakan lesitin.

Nanoliposom dapat dimanfaatkan sebagai perlindungan terhadap obat dari degradasi biologis sebelum sampai pada tempat yang diharapkan. Salah satu contoh yang baik dapat dilihat dari formulasi nanoliposom ferro-glisinat, suatu garam besi yang digunakan untuk terapi defisiensi mineral besi dalam tubuh. Masalah utama penggunaan mineral ini adalah pada penggunaan melalui administrasi oral, garam ini kurang stabil dalam tingkat keasaman tinggi karena akan terdisosiasi dari bentuk glisinatnya. Ding *et al* (2010) telah berhasil memformulasikan nanoliposom dari garam ferro-glisinat yang cukup stabil dalam pH asam sampai pH 2, meskipun pada tingkat keasamaan yang ekstrim di bawah 1,5 tetap mengalami disosiasi. Namun konsep usaha yang telah dilakukan menunjukkan bahwa nanoliposom berpotensi untuk dimanfaatkan sebagai sistem pelindung dalam penghantaran obat. Contoh lain pada pemanfaatan nanoliposom sebagai sistem yang meningkatkan stabilitas adalah formulasi nanoliposom pada retinol yang sangat mudah terdegradasi oleh cahaya. Retinol tanpa formulasi habis terdegradasi seluruhnya setelah dua hari penyimpanan, sedangkan pada nanoliposom retinol masih terdapat lebih dari 20% retinol setelah delapan hari penyimpanan (Ko dan Lee, 2010).

Hingga saat ini cukup banyak pilihan metode yang dapat digunakan dalam pembuatan nanoliposom. Salah satu metode yang cukup aplikatif dan sederhana adalah dengan aliran kontinyu mikrofluidik. Liposom terbentuk dari campuran fosfolipid dengan obat pada pelarut organik seperti isopropil alkohol (IPA) yang ditekan melalui kanal dengan ukuran mikro yang masuk ke dalam aliran buffer. Karakter nanoliposom yang dihasilkan akan bervariasi tergantung pada luas kanal serta rasio kecepatan alir volumetrik antara tekanan yang diberikan pada campuran yang melalui kanal dengan kecepatan alir buffer (Jahn *et al.*, 2008). Metode

pembuatan nanoliposom ini memungkinkan modifikasi yang fleksibel sesuai dengan kebutuhan dan memberikan hasil yang cukup homogen dan reproduisibel selama faktor-faktor penentunya dapat dikontrol dengan baik.

Selain berbagai alternatif metode, fleksibilitas nanoliposom juga ditunjukkan dari ketersediaan berbagai jenis fosfolipid, baik yang sudah tersedia dari bahan alam, maupun derivat hasil modifikasi kolesterol. Malaek-Nikouei *et al* (2009) telah mengaplikasikan tiga derivat kolesterol yang dimodifikasi dengan penambahan gugus asam amino pada formulasi nanoliposom sebagai penghantaran DNA. Nanoliposom-DNA dengan derivat kolesterol termodifikasi ini memberikan hasil penetrasi seluler yang bervariasi namun secara konklusif semakin kationik gugus asam amino, semakin baik penetrasi seluler nanoliposom. Kesimpulan yang dapat diambil yaitu bahwa variasi pada fosfolipid penyusun nanoliposom akan berpengaruh pada sistem nanoliposom secara keseluruhan, yang dengan pertimbangan sifat molekuler dari sel target dapat digunakan untuk mengontrol kemampuan penetrasi seluler dari obat. Abreu *et al* (2011) melaporkan keberhasilan formulasi nanoliposom pada suatu obat antitumor metil 6-metoksi-3-(4-metoksifenil)-1H-indol-2-karboksilat dengan menggunakan variasi kombinasi lesitin telur (Egg-PC), dipalmitoil fosfatidilkolin (DPPC), dipalmitoil fosfatidilgliserol (DPPG), DSPC, kolesterol, diheksadesil fosfat, dan DSPE-PEG. Nanoliposom yang dihasilkan memiliki ukuran hidrodinamik bervariasi di bawah 120 nm, dengan stabilitas yang baik.

Pengembangan metode analisis nanoliposom dan berbagai jenis dispersi vesikuler telah dikembangkan sehingga memberikan keleluasaan bagi peneliti untuk mengembangkan sistem nanoliposom tanpa keterbatasan pada metode analisis dalam rangka karakterisasinya. Metode imobilisasi dan lisis dari nanoliposom dapat dilakukan dengan *photopatterning* UV, dengan memanfaatkan *biocompatible anchor for membrane* (BAM) dan polietilen glikol (PEG) yang ditanam pada papan kaca. Nanoliposom yang telah terjerap dalam sistem BAM-PEG dapat divisualisasi dengan sempurna, dan proses lisisnya dapat diikuti. Metode ini dapat dimodifikasi sesuai kebutuhan dan berperan sebagai model untuk analisis berbagai jenis nanoliposom (Akagi *et al*, 2011).

Secara konseptual, nanoemulsi berbeda dengan nanoliposom meskipun sama-sama memiliki kelebihan pada keberadaan fase hidrofob. Fase hidrofob ini yang berpengaruh cukup signifikan pada kemampuan penetrasi formula menembus membran biologis yang berkarakter lipid-bilayer. Peningkatan efek obat pada dosis yang sama sebagai hasil positif juga dapat diperoleh dari formulasi nanoemulsi. Kurkumin telah berhasil ditingkatkan efek antiinflamasi secara *in vivo* setelah diformulasikan

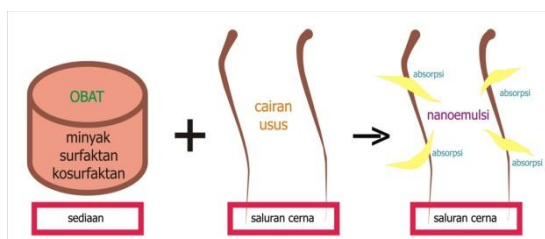
dengan sistem nanoemulsi tipe minyak dalam air (o/w). Penelitian yang dilaporkan oleh Wang *et al* (2008) ini menunjukkan nanoemulsi kurkumin memiliki ukuran globul rata-rata sebesar 79,5 nm dan 618,6 nm dengan aktivitas antiinflamasi pada penghambatan udem kaki tikus terinduksi 12-O-tetradekanoilkorbol-13-asetat (TPA) sebesar 43% (618,6 nm) dan 85% (79,5 nm), dengan kurkumin tanpa formulasi pada dosis yang sama tidak menunjukkan adanya efek antiinflamasi. Dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa nanoemulsi cukup efektif dalam meningkatkan absorpsi obat ke dalam sirkulasi sistemik karena untuk dapat berefek diperlukan kadar obat yang cukup hingga berada pada jendela terapi. Aktivitas tersebut tidak tampak pada kurkumin tanpa modifikasi.

Pengembangan terkini sistem nanoemulsi untuk aplikasi oral melalui saluran gastrointestinal adalah teknologi auto-emulsifikasi (*Self-nanoemulsifying drug delivery systems/SNEDDS*). Konsep dari teknologi ini adalah formulasi antara minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang mengandung obat. Sistem ini selanjutnya akan masuk ke saluran cerna dan bercampur dengan cairan usus yang mengandung air. Ketika formula bercampur dengan cairan usus, maka akan terjadi emulsifikasi spontan yang menghasilkan globul berukuran nanometer. Salah satu produk sistem autoemulsifikasi yang telah dilaporkan adalah formulasi autoemulsi dari cefpodoxime (CFP), suatu obat yang memiliki bioavailabilitas yang rendah dan kelarutannya sangat tergantung pada pH. Sistem autoemulsi yang berhasil dibuat menggunakan kombinasi Cremophore EL, Akoline MCM, dan Capryol 90 ini menunjukkan karakter yang baik, di mana emulsifikasi membentuk nanopartikel terjadi secara spontan dengan ukuran partikel bervariasi tergantung media dispersi, dengan rata-rata 170 nm. Sistem ini dapat melepaskan obat secara keseluruhan di dalam media dalam 20 menit dan stabil karena tidak dipengaruhi oleh perbedaan tingkat keasaman (Date dan Nagarsenker, 2007).

Ilustrasi konsep sistem penghantaran obat auto-nanoemulsifikasi (*self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS)). Sediaan diberikan dalam kombinasi obat, minyak, surfaktan, dan kosurfaktan, kemudian akan mengalami proses emulsifikasi spontan di dalam cairan cerna saat mengalami pencampuran dengan cairan usus. Nanoemulsi selanjutnya mengalami proses absorpsi.

Nanopartikel sebagai Sistem Penghantaran Tertarget

Pengembangan penghantaran obat tertarget berfungsi untuk meningkatkan efektivitas dan efisiensi obat yang diaplikasikan, sekaligus keamanan penggunaan obat karena mencegah obat untuk bereaksi pada tempat yang tidak diharapkan. Penghantaran obat jenis ini secara umum dipahami sebagai hubungan ligan dengan ligan, ligan dengan protein, atau protein dengan protein, karena



Gambar 3. Ilustrasi Konsep Sistem Penghantaran Obat Auto-Nanoemulsifikasi (Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). Sediaan Diberikan Dalam Kombinasi Obat, Minyak, Surfaktan, Dan Kosurfaktan, Kemudian Akan Mengalami Proses Emulsifikasi Spontan Di Dalam Cairan Cerna Saat Mengalami Pencampuran Dengan Cairan Usus. Nanoemulsi Selanjutnya Mengalami Proses Absorpsi.

kesesuaian interaksi spesifik dapat diketahui dari fenomena kimiawi tersebut. Pemanfaatan protein sebagai konjugat sistem nanopartikel adalah memanfaatkan kekhasan dari polimer protein. Polimer ini tidak terbentuk atas monomer yang terus berulang seperti halnya pada polimer secara umum. Asam amino penyusun suatu protein dapat membentuk kombinasi urutan yang tak terbatas, membentuk sifat yang sangat spesifik dari tiap protein, sehingga dapat mengadakan suatu interaksi yang sangat spesifik pula. Oleh karena itu, protein banyak digunakan sebagai konjugat dalam sistem penghantaran obat. Polimer lain seperti derivat gula juga cukup banyak dipresentasikan karena gula merupakan komponen membran seluler yang dapat juga secara spesifik terdapat pada sel tertentu.

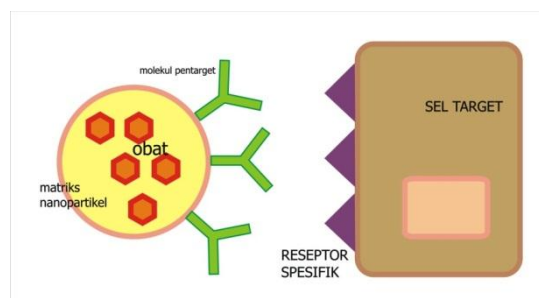
Park *et al* (2009) mempresentasikan suatu kombinasi nanopartikel silika dengan polietilenimin (PEI) dapat secara efektif menghantarkan plasmid DNA ke dalam sel punca mesenchymal manusia (*human mesenchymal stem cell/hMSC*), sehingga dapat meningkatkan keberhasilan endositosis gen ke dalam sel, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Model gen yang mengekspresikan *green fluorescence protein* (GFP) berhasil diinternalisasikan dengan baik, ditandai dengan peningkatan produksi protein tersebut hingga 75% setelah hari ke-2. Penelitian ini menunjukkan bahwa nanopartikel silika yang bersifat netral dapat dimodifikasi dengan metode yang sederhana untuk menghasilkan suatu sistem penghantaran gen non-viral yang lebih aman dan murah.

Teknologi penghantaran tertarget saat ini juga telah memperkenalkan asam nukleat sebagai molekul pentarget yang dapat dikombinasikan dengan sistem nanopartikel. Oligonukleotida sebagai molekul pentarget ini disebut aptamer (Keefe *et al.*, 2010; Lee *et al.*, 2010). Penggunaan aptamer ini dinyatakan lebih baik daripada penggunaan polipeptida/protein karena lebih mudah disintesis, dimodifikasi, tidak ada resiko penolakan oleh sistem imun, dan lebih stabil sehingga lebih fleksibel pada semua aplikasi sediaan farmasi (Keefe *et al.*, 2010; Lee *et al.*, 2010). Beberapa

contoh nanopartikel yang dikonjugasikan dengan aptamer di antaranya A10 RNA (aptamer) yang diimmobilisasi pada permukaan nanopartikel supermagnetik besi-oksida (Min *et al.*, 2011) dan nanopartikel PLGA-b-PEG berisi cisplatin yang dikonjugasikan dengan aptamer A10 (Dhar *et al.*, 2011). Kedua sistem tersebut ditujukan sebagai kandidat terapi tertarget pada kanker prostat (Ozalp *et al.*, 2011). Untuk mendapatkan aptamer yang tepat sesuai reseptor target, telah diperkenalkan metode seleksi yang disebut SELEX. Metode ini menyeleksi aptamer secara berulang menggunakan sel target atau protein target, dan setelah diperoleh aptamer yang tepat, kemudian diperbanyak secara eksponensial menggunakan bakteriofag (Stoltenburg *et al.*, 2007; Yan dan Levy, 2009).

Selanjutnya, contoh yang baik dalam pengembangan gula terkonjugasi polipeptida sebagai molekul pentarget dipresentasikan oleh Greupink *et al* (2005), di mana pada penelitian ini telah berhasil dihasilkan sebuah sistem penghantaran asam mikofenolat (MPA), suatu immunosupresan, dengan menggunakan polimer pembawa manosa-6-fosfat (M6P) yang telah dikonjugasikan dengan *human serum albumin* (HSA). Sistem ini secara *in vitro* terbukti mampu berinteraksi secara spesifik pada sel-sel *stellate* hepatic dan tidak pada sel-sel Kupffer dan endotel sinusoidal sehingga potensial untuk dapat menjadi obat fibrosis liver yang selektif. Manfaat dari kombinasi ini lebih dapat terlihat jika obat lebih dapat menimbulkan efek balik yang tidak diinginkan, misalnya gliotoksin yang mampu menginduksi terjadinya apoptosis sehingga ketidakefektifan aksinya akan menimbulkan efek yang buruk. Kombinasi gliotoksin dengan sistem M6P-HSA yang meningkatkan selektivitas kerjanya (Hagens *et al.*, 2008) secara langsung akan meningkatkan keamanannya.

Dari tipe penyusun sistemnya, dapat dilihat bahwa HSA berfungsi sebagai pembawa (*drug carrier*), dengan M6P sebagai konjugat untuk meningkatkan selektivitas pembawa (Poelstra *et al.*, 2010). Kombinasi dari sistem yang telah dibentuk dapat dijadikan acuan dalam mencari kombinasi baru untuk kebutuhan penghantaran lain dengan



Gambar 4. Ilustrasi Salah Satu Konsep Desain Nanopartikel Dalam Penghantaran Tertarget Molekuler

target yang sama. Kombinasi lain yang telah terbukti dapat dibuat dan memberikan hasil yang baik adalah modifikasi dalam penghantaran interleukin-10 (IL-10), suatu sitokin, yang dikonjugasi dengan M6P yang selektif pada *insulin-like growth factor II* (IGFII) sebagai reseptor yang berperan sebagai molekul target, di mana sistem ini telah terbukti selektif pada liver (Rachmawati *et al.*, 2007). Selektivitas M6P-HSA ini bahkan bermanfaat dalam penghantaran obat tertarget pada terapi kanker. Doksorubisin yang dikonjugasi dengan M6P-HSA terbukti selektif pada reseptor tumor liver yang disebut *mannose-6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor* (M6P/IGFII-R) (Prakash, 2010) sehingga potensial untuk diaplikasikan sebagai alternatif kemoterapi liver yang lebih efektif dengan efek samping yang lebih kecil. Pada penelitian pengembangan yang dilakukan oleh Adrian *et al* (2006) sebagai pengembangan dari penelitian yang dilakukan oleh Greupink *et al* (2005), sistem modifikasi M6P-HSA dikonjugasikan pada liposom, menghasilkan suatu liposom tertarget yang ditujukan secara spesifik untuk mengenali sel-sel *stellate* hepatic (HSC). Sistem liposom termodifikasi ini meningkatkan selektivitas pada HSC sebagai sel target sebesar empat kali lipat dibandingkan dengan liposom tanpa modifikasi. Dari hasil penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa sistem liposom dapat secara mudah untuk dimodifikasi sesuai dengan keperluan sehingga menghasilkan penghantaran yang lebih spesifik. Secara konklusif, keberhasilan pengembangan rangkaian penelitian dengan HSC sebagai target ini dilatarbelakangi oleh pemilihan molekul M6P yang secara tepat memiliki reseptor spesifiknya pada HSC, yaitu M6P/IGFII-R, sehingga dapat secara spesifik terinternalisasi ke dalam sel (Poelstra *et al.*, 2010).

Pentargetan suatu jaringan target di dalam sistem biologi tidak berarti hanya terfokus pada pentargetan reseptor tertentu saja, namun juga meliputi kemampuan suatu formulasi untuk menghantarkan obat pada tempat aksi yang awalnya sulit ditembus. Salah satu tempat aksi yang telah banyak diketahui memiliki sifat seperti ini adalah bagian otak yang terlindungi oleh sawar darah otak (*blood brain barrier*). Usaha untuk dapat menghantarkan obat melalui sawar darah otak ini telah banyak dilakukan, dan saat ini telah melibatkan sistem nanopartikel.

Salah satunya seperti yang dipresentasikan oleh Lu *et al* (2005) yaitu suatu sistem nanopartikel telah berhasil diperoleh dengan menggunakan *cationic bovine serum albumin* (CBSA) yang dikonjugasikan dengan polietilenglikol-polilaktid (PEG-PLA) dengan menggunakan metode emulsifikasi bertingkat dan evaporasi. Produksi dilakukan dengan terlebih dahulu melakukan kationisasi dan tiolasi pada *bovine serum albumin* (BSA), dan kemudian dilanjutkan dengan konjugasi pada polimer dan kopolimer. Sistem ini menghasilkan nanopartikel dengan ukuran

rata-rata 100 nm, dapat menembus sawar darah otak secara signifikan dibandingkan dengan BSA asli tanpa modifikasi, dan tidak menimbulkan kerusakan pada sel-sel endotel kapiler otak. Sistem nanopartikel ini secara molekuler tidak menarget reseptor tertentu, namun kombinasi formulanya tetap didasarkan pada pertimbangan sifat-sifat biologis jaringan target. Desain sistem nanopartikel yang dibuat harus sesuai untuk dapat menembus sawar darah otak dan dapat terhantarkan dengan baik pada otak.

KESIMPULAN

Biopolimer memberikan pilihan yang luas sebagai bahan baku pembuatan nanopartikel, baik secara pemilihan jenis biopolimer yang akan digunakan, metode yang tepat, serta modifikasi untuk meningkatkan kestabilan dan reproduibilitas karakter partikel yang dihasilkan. Peningkatan efisiensi pemberian obat dapat dicapai dengan pemilihan sistem biopolimer yang tepat sehingga dapat dijadikan acuan untuk pengembangan dan modifikasi lebih lanjut. Teknologi nanopartikel juga dapat dimanfaatkan dalam sistem pelepasan terkontrol. Teknologi nanopartikel dapat diaplikasikan secara luas melalui berbagai alternatif bahan dan metode sehingga memberikan solusi baru bagi pemecahan masalah pengembangan teknologi formulasi, yaitu terhadap berbagai senyawa obat sintesis maupun bahan alam yang poten namun memiliki sifat fisikokimia yang kurang mendukung.

Nanoliposom dan nanoemulsi meningkatkan efisiensi penetrasi liposom yang telah diketahui dapat menembus berbagai membran lipid dengan baik. Pergeseran teknologi dari liposom dan emulsi pada ukuran makro menjadi nanoliposom dan nanoemulsi tidak membutuhkan teknologi yang rumit, yaitu dengan penerapan metode dan bahan yang tepat, serta dengan penambahan satu atau lebih jenis kosurfaktan. Hal tersebut menjadikan nanoliposom dan nanoemulsi sebagai alternatif baru yang diharapkan dapat memecahkan berbagai masalah biofarmasetis dalam penghantaran obat.

Hingga saat ini pengembangan nanopartikel dalam sistem penghantaran obat tertarget sebagai basis pada sistem penghantaran obat merupakan salah satu pilihan utama karena menjanjikan banyak solusi baru bagi berbagai permasalahan pada penghantaran molekul obat. Sifat nanopartikel secara umum menguntungkan karena mampu menembus berbagai ruang yang tidak dapat ditembus oleh partikel yang berukuran lebih besar, dapat dibuat dari berbagai bahan yang biokompatibel, serta dapat dibuat dengan metode yang sederhana dan murah. Sistem yang dihasilkan diharapkan mampu membawa obat dalam jumlah yang optimal sehingga lebih efisien dalam aplikasinya karena hanya memerlukan dosis yang lebih kecil. Kombinasi nanopartikel dengan piranti pentarget dapat

meningkatkan selektivitas nanopartikel sehingga menjaga sistem tetap aman dan dapat meminimalkan dosis yang diaplikasikan, di mana pada dosis tersebut molekul obat secara efisien terkonsentrasi pada sel atau jaringan yang menjadi target terapi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abreu A. S., Castanheira E. M. S., Queiroz M. J. R. P., Ferreira P. M. T., Valesilva R. A., dan Pinto E., 2011, Nanoliposomes for encapsulation and delivery of the potential antitumoral methyl 6-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-1H-indole-2-carboxylate, *Nanoparticle Research Letters*, **6**: 482
- Adrian J. E., Poelstra K., Scherphof G. L., Molema G., Meijer D. K. F., Reker-Smit C., Morselt H. W. M., Kamps J. A. A. M., 2006, Interaction of targeted liposomes with primary cultured hepatic stellate cells: Involvement of multiple receptor systems, *J. Hepatol.*, **44**: 560-567
- Akagi T., Sasaki M., Mohri S., Kato K., dan Ichiki T., 2011, Immobilization and lysis of nanoliposomes in microfluidics by photopatterning of biocompatible anchor for membrane, *Proceedings*, 15th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences
- Avadi M. R., Ghassemi A. H., Sadeghi A. M. M., Erfan M., Akbarzadeh A., Moghimi H. R., dan Tehrani M. R., 2004, Preparation and Characterization of Theophylline-Chitosan Beads as an Approach to Colon Delivery, *Iran. J. Pharm. Res.*, **2**: 73-80
- Bhardwaj V. dan Kumar MNVR., 2006, *Polymeric nanoparticles for oral drug delivery* on Nanoparticle technology for drug delivery: Drug and the pharmaceutical science, chapter IX, Taylor dan Francis Group, New York, pp. 231-262
- Bhatia, A., Shard, P., Chopra, D., and Mishra, T., 2011, Chitosan nanoparticles as carrier of immunorestoratory plant extract: synthesis, characterization and immunorestoratory efficacy, *International Journal of Drug Delivery*, **3**: 381-385
- Bhumkar DR. dan Pokharkar VB, 2006, Studies on effect of pH on Cross-linking of Chitosan with Sodium Tripolyphosphate: A Technical Note, *AAPS PharmSciTech*, **7**(2): E1-E6
- Bisht S., Feldmann, G., Soni, S., Ravi, R., Karikar, C., Maitra, A., dan Maitra, A., 2007, Polymeric Nanoparticle-Encapsulated Curcumin ("nanocurcumin"): a Novel Strategy for Human Cancer Therapy, *J. Biomater. Sci. Polymer Edn*, **18**(2): 205-221
- Bowman K., Leong K. W., 2006, Chitosan nanoparticles for oral drug and gene delivery, a Review, *Int. J. Nanomedicine*, **1**(2): 117-128
- Buzea, C., Blandino, I.I.P., dan Robbie, K., 2007, Nanomaterial and nanoparticles: sources and toxicity, *Biointerphases*, **2**: MR170-MR172
- Couvreur, P., Barrat, G., Fattal, E., Legrand, P., Vauthier, C., 2002, Nanocapsule Technology: a Review, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst*, **19**: 99-134
- Date A. A., dan Nagarsenker M. S., 2007, Design and evaluation of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for cefpodoxime proxetil, *Int. J. Pharmaceutics*, **329**: 166-172
- Dhar S., Kolishetti N., Lippard S. J., Farokhzad O. C., 2011, Targeted delivery of a cisplatin prodrug for safer and more effective prostate cancer therapy in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**: 1850-1855
- Ding B., Zhang X., Hayat K., Xia S., Jia C., Xie M., dan Miu C., 2011, Preparation, characterization and the stability of ferrous glycinate nanoliposomes, *J. Food Eng.*, **102**: 202-208
- Dustgani A., Farahani EV., Imani M., 2008, Preparation of chitosan nanoparticles loaded by dexamethasone sodium phosphate, *Iran. J. Phar. Sci.*, **4**(2): 111-114
- Gazori, T., Khoshayand, M.R., Azizi, E., Yazdizade, P., Nomani, A., and Haririan, I., 2009, Evaluation of alginate/chitosan nanoparticles as antisense delivery vector: formulation, optimization and *in vitro* characterization, *Carbohydrate Polymers*, **77**: 599-606
- Gelperina, S., Kisich, K., Iseman, M.D., and Heifets, L., 2005, The potential advantages of nanoparticle drug delivery systems in chemotherapy of tuberculosis, *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, **172**: 1487-1490
- Gharib A., Faeziadeh Z., dan Godarzee M., 2012, In vitro and in vivo activities of ticarcillin-loaded nanoliposomes with different surface charges against *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 29248), *DARU J. Pharm. Sci.*, **20**: 41
- Grenha A., Gomes M. E., Rodrigues M., Santo V. E., Mano J. F., Neves N. M., Reis R. L., 2009, Development of new chitosan/carrageenan nanoparticles for drug delivery applications, *J. Biomed. Material Res. Part A*, **doi**: 10.1002/jbm.a.32466
- Greupink R., Bakker H. I., Reker-Smit C., Loenen-Weemaes A. M. V., Kok R. J., Meijer D.

- K. F., Beljaars L., Poelstra K., 2005, Studies on the targeted delivery of the antifibrogenic compound mycophenolic acid to the hepatic stellate cell, *J. Hepatol.*, **43**: 884-892
- Gupta, R. B. and Kompella, U.B., 2006, *Nanoparticle technology of drug delivery*, Taylor & Francis Grup, New York, pp. 4-6, 13-16
- Hagens W. I., Beljaars L., Mann D. A., Wright M. C., Julien B., Lotersztajn S., Reker-Smit C., Poelstra K., 2008, Cellular Targeting of the Apoptosis-Inducing Compound Gliotoxin to Fibrotic Rat Livers, *JPET*, **324**: 902-910
- Hong J. P., Lee K., Kim C., Yoon C. H., Lee S. W., Shin K. S., dan Park S. K., 2009, Nanoliposome using esterified lechitin and method for preparing the same, and composition for preventing or treating skin diseases comprising the same, *US Patent Application Publication*, **Pub. No. US 2009/0263473 A1**
- Hu, M. dan Li, X., 2011, *Oral bioavailability : basic principles, advance concept, and application*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 32-33
- Jahn A., Reiner J. E., Vreeland W. N., DeVoe D. L., Locascio L. E., dan Gaitan M., 2008, Preparation of nanoparticles by continuous-flow microfluidics, *J. Nanopart. Res.*, **10**: 925-934
- Kafshgari M. H., Khorram M., Khodadoost M., Khavari S., 2011, Reinforcement of chitosan nanoparticles obtained by an ionic cross-linking process, *Iran. Polymer J.*, **20(5)**: 445-456
- Kamiya H., dan Iijima M., 2010, Topical Review: Surface modification and characterization for dispersion stability of inorganic nanometer-scaled particles in liquid media, *Sci. Technol. Adv. Mater.*, **11**: 044304
- Kawashima, Y., Yamamoto, H., Takeuchi, H., and Kuno, Y., 2000, Mucoadhesive DL-lactide/glycolide copolymer nanospheres coated with chitosan to improve oral delivery of elcatonin, *Pharmaceutical Development and Technology*, **5(1)**: 77-85
- Keefe A. D., Pai S., dan Ellington A., 2010, Aptamers as therapeutics, *Nature Reviews-Drug Discovery*, **9**: 537-550
- Ko S., dan Lee S. C., 2010, Effect of nanoliposomes on the stabilization of incorporated retinol, *African Journal of Biotechnology*, **9(37)**: 6158-6161
- Kumar M. N. V. R., Bakowsky U., dan Lehr, C. M., 2004, Preparation and characterization of cationic PLGA nanospheres as DNA carriers, *Biomaterials*, **25**: 1771-1777
- Lee J. H., Yigit M. V., Mazumdar D., dan Lu Y., 2010, Molecular diagnostic and drug delivery agents based on aptamer-nanomaterial conjugates, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **62**: 592-605
- Li F., Li J., Wen X., Zhou S., Tong X., Su P., Li H., Shi D., 2009, Anti-tumor activity of paclitaxel-loaded chitosan nanoparticles: An in vitro study, *Mater. Sci. Eng. C.*, **doi:10.1016/j.msec.2009.07.001**
- Li P., Wang Y., Peng Z., She F., Kong L., 2011, Development of chitosan nanoparticles as drug delivery systems for 5-fluorouracil and leucovorin blends, *Carbohydrate Polymers* **85**: 698-704
- Li, X.Y., Kong, X.Y., Shi, S., Zheng, X.L., Guo, G., Wei, Y.Q., et al., 2008, Preparation of alginate coated chitosan microparticle for vaccine delivery, *BMC Biotechnology*, **8**:89
- López-León T., Carvalho ELS., Seijo B., Ortega-Vinuesa JL., Bastos-Gozález D., 2005, Physicochemical characterization of chitosan nanoparticles: electrokinetic and stability behavior, *J. Colloid and Interface Sci.*, **283**: 344-351
- Lu W., Zhang Y., Tan Y. Z., Hu K. L., Jiang X. G., Fu S. K., 2005, Cationic albumin-conjugated pegylated nanoparticles as novel drug carrier for brain delivery, *Journal of controlled release*, **107**: 428-448
- Maestrelli F., Capasso G., Gonzalez-Rodriguez M.L., Rabasco A.M., Ghelardini C., Mura P., 2009, Effect of preparation technique on the properties and in vivo efficacy of benzocaine-loaded ethosomes, *J. Liposome. Res.*, **4**: 1-8
- Malaekheh-Nikouei B., Malaekheh-Nikouei M., Oskuee R. K., dan Ramezani M., 2009, Preparation, characterization, transfection efficiency, and cytotoxicity of liposomes containing oligoamine-modified cholesterol as nanocarriers to Neuro2A cells, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, **5**: 457-462
- Martien R., Loretz B., Bernkop-Schnürch A., 2006, Oral Gene Delivery: Design of polymeric carrier systems shielding toward intestinal enzymatic attack, *Biopolymers*, **83**: 327-336
- Martien R., Loretz B., Sandbichler AM., Bernkop-Schnürch A., 2008, Thiolated chitosan nanoparticles: transfection study in the Caco-2 differentiated cell culture, *Nanotech.*, **19**: 1-9
- Masotti A., Marino F., Ortaggi G., dan Palocci C., 2007, Fluorescence and Scanning Electron Microscopy of Chitosan/DNA Nanoparticles for Biological Applications, *Modern Research and Educational Topics in Microscopy*, **pp.** 690-696
- Mi F. L., Sung H. W., dan Shyu S. S., 2002, Drug release from chitosan-alginate complex

- beads reinforced by a naturally occurring cross-linking agent, *Carbohydrate Polymers*, **48**: 61-72
- Min K., Jo H., Song K., Cho M., Chun Y.S., Jon S., Kim W. J., Ban C. 2011, Dual-aptamer-based delivery vehicle of doxorubicin to both PSMA (+) and PSMA (-) prostate cancers, *Biomaterials*, **32**: 2124-2132
- Muttill P., Prego C., Garcia-Contreras L., Pulliam B., Fallon J. K., Wang C., Hickey A. J., dan Edwards D., 2010, Immunization of guinea pigs with novel hepatitis B antigen as nanoparticle aggregate powders administered by the pulmonary route, *AAPS J.*, **12**: 330-337
- Oh D., dan Lee K., 2008, Preparation of nanoliposome encapsulating proteins and protein encapsulated nanoliposome, *US Patent Application Publication*, **Pub. No. US 2008/0213346 A1**
- Ozalp V. C., Eyidogan F., dan Oktem H. A., 2011, Aptamer-gated nanoparticles for smart drug delivery, *Pharmaceuticals*, **4**: 1137-1157
- Park J. S., Na K., Woo D. G., Yang H. N., Kim J. M., Kim J. H., Chung H. M., dan Park K. H., 2009, Non-viral gene delivery of DNA polyplexed with nanoparticles transfected into human mesenchymal stem cells, *Biomaterials*,
doi:10.1016/j.biomaterials.2009.09.023
- Poelstra K., Greupink R., dan Beljaars L., 2010, Review: Targeting fibrosis with selective drug carriers, *Arab J. Gastroenterol.*, **10**: S27-S29
- Poelstra K., Prakash J., dan Beljaars L., 2012, Drug targeting to the diseased liver, *Journal of Controlled Release*, **161**: 188-197
- Prakash J., Beljaars L., Harapanahalli A. K., Zeinstra-Smith M., Jager-Krikken A., Hessing M., Steen H., Poelstra K., 2010, Tumor-targeted intracellular delivery of anticancer drugs through the mannose-6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor, *Int. J. Cancer*, **126**: 1966-1981
- Rachmawati H., Reker-Smit C., Hooge M. N. L., Loenen-Weemaes A. M. V., Poelstra K., Beljaars L., 2007, Chemical Modification of Interleukin-10 with Mannose 6-Phosphate Groups Yields a Liver-Selective Cytokine, *DMD*, **35**: 814-821
- Rafeeq M. P. E., Junise V., Saraswathi R., Krishnan P. N., Dilip C., 2010, Development and characterization of chitosan nanoparticles loaded with isoniazid for the treatment of Tuberculosis, *RJPBCS*, **1**(4): 383
- Ravichandran R., 2009, Nanoparticles in drug delivery: Potential green nanobiomedicine applications, *Int. J. Green Nanotech. Biomed.*, **1**: B108-B130
- Saha P., Goyal AK., Rath G., 2010, Formulation and evaluation of chitosan-based ampicillin trihydrate nanoparticles, *Tropic. J. Pharmaceut. Res.*, **9**(5): 483-488
- Schellenkens R. C. A., Baltink J. H., Woesthuis E. M., Stellaard F., Kosterink J. G. W., Woerdenbag H. J., dan Frijlink H. W., 2012, Film coated tablets (ColoPulse technology) for targeted delivery in the lower intestinal tract: Influence of the core composition on release characteristics, *Pharmaceutical Development and Technology*, **17**(1): 40-47
- Smith J., Wood E., dan Dornish M., 2004, Effect of chitosan on epithelial cell tight junctions, *Pharm. Res.*, **21**(1): 43-9
- Stoltenburg R., Reinemann C., dan Strehlitz B., 2007, SELEX-A (r)evolutionary method to generate high-affinity nucleic acid ligands, *Biomolecular Engineering*, **24**: 381-403
- Tiyaboonchai W., 2003, Chitosan nanoparticles: A promising system for drug delivery, *Naresuan Univ. J.*, **11**(3): 51-66
- Tonnis W. F., Kersten G. F., Frijlink H. W., Hinrichs W. L. J., de Boer A. H., Amorij J. P., 2012, Pulmonary Vaccine Delivery: A Realistic Approach?, *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, **25**(5): 249-260
- Vij N., Min T., Marasigan R., Belcher C. N., Mazur S., Ding H., Yong K. T., dan Roy I., 2010, Development of PEGylated PLGA nanoparticle for controlled and sustained drug delivery in cystic fibrosis, *J. Nanobiotech.*, **8**: 22
- Vllasaliu D., Exposito-Harris R., Heras A., Casettari L., Garnett M., Illum L., dan Stolnik S., 2010, Tight junction modulation by chitosan nanoparticles: Comparison with chitosan solution, *Int. J. of Pharm.*, **400**(1-2): 183-193
- Wang X., Jiang Y., Wang Y. W., Huang M. T., Ho C. T., dan Huang Q., 2008, Enhancing anti-inflammation activity of curcumin through O/W nanoemulsions, *Food Chemistry*, **108**: 419-424
- Wu Y., Yang W., Wang C., Hu J., and Fu S., 2005, Chitosan nanoparticle as a novel delivery system for ammonium glycyrrhizinate, *International Journal of Pharmaceutics*, **295**: 235-245
- Xia S., Xu S., dan Zhang X., 2006, Optimization in the Preparation of Coenzyme Q₁₀ Nanoliposomes, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, JF0604050
- Xie H., dan Smith J. W., 2010, Fabrication of PLGA nanoparticles with a fluidic nanoprecipitation system, *Journal of Nanobiotechnology*, **8**: 18

- Yan A. C. dan Levy M., 2009, Aptamers and aptamer targeted delivery: Special focus review, *RNA Biology*, **6**(3): 316-320
- Yeh T. H., Hsu L. W., Tseng M. T., Lee P. L., Sonjae K., Ho Y. C., dan Sung H. W., 2011, Mechanism and consequence of chitosan-mediated reversible epithelial tight junction opening, *Biomaterials*, **36**(26): 6164-73