

Potensi Polimer Alam Dalam Sistem Penghantaran Obat Yang Tertarget

The Potency of Natural Polymers in Targeted Drug Delivery Systems

Reynelda Juliani Sagala*, Agustina Dr Nurcahyanti

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya

Corresponding author: Reynelda Juliani Sagala: Email: reynelda.juliani@atmajaya.ac.id

Submitted: 22-06-2022

Revised: 15-08-2022

Accepted: 15-08-2022

ABSTRAK

Polimer alami telah digunakan sebagai pembawa dalam sistem penghantaran obat dan molekul bioaktif lain. Penelitian terkait penggunaan polimer alami seperti polisakarida, protein dan DNA sebagai pembawa obat telah banyak dikembangkan karena berpotensi meningkatkan efek terapi dan mengurangi efek samping yang tidak diinginkan, contoh aplikasi pada rekayasa jaringan, teknologi pengobatan luka, dan terapi kanker. Perkembangan riset saat ini telah sampai pada modifikasi secara kimia dan fisika, yaitu contohnya dengan penambahan moites untuk meningkatkan efikasi karena penghantarannya yang tertarget. Oleh karena itu, formulasi baru seperti sistem polimer sebagai pembawa obat menjadi menarik karena dapat mencapai respon farmakologi yang lebih baik. Sistem ini merupakan media yang sesuai untuk distribusi dan penghantaran obat yang terkontrol. Mekanisme pelepasan obat yang terkontrol melibatkan polimer dengan sifat fisika kimia yang beragam. Jenis polimer yang potensial dalam penghantaran obat yang telah digunakan termasuk nanopartikel, mikropartikel, dendrimer, misel, dan bentuk sistem penghantaran yang lain. Penulis mengulas sumber polimer alam karena dibandingkan polimer sintetik, efek samping yang ditimbulkan pada sistem biologis rendah, tidak toksik, *biodegradable*, biokompatibel, dan tidak adanya residu kimia yang toksik dari penggunaan bahan pada proses persiapan, contohnya pada agen *crosslinking*. Pengembangan konjugasi antar polimer alam untuk meningkatkan efektifitas terapi menjadi menarik dan dapat diaplikasikan dalam sistem penghantaran obat.

Kata kunci: Polimer alam; polisakarida; protein; DNA; penghantaran tertarget

ABSTRACT

Natural polymers have been used as carriers in drug delivery systems and other bioactive molecules. Research related to the use of natural polymers such as polysaccharides, proteins and DNA as drug carriers has been developed due to the potential of increasing therapeutic effects and reducing adverse side effects, e.g. applications in tissue engineering, wound treatment technology, and cancer therapy. Current research developments have reached to chemical and physical modifications, for example by adding moites to increase the efficacy due to their targeted delivery. Therefore, new formulations such as polymer systems as drug carriers are interesting because they can achieve a better pharmacological therapeutics. This system is a suitable carrier for controlled distribution and delivery of drugs. The controlled drug release mechanism involves polymers with various physical and chemical natures. Types of polymers that have potential in drug delivery systems have been widely used including nanoparticles, microparticles, dendrimers, micelles, and other forms of delivery systems. The authors review natural polymer sources since the side effects caused by the biological system are low, non-toxic, biodegradable, biocompatible, and the absence of toxic chemical residues from the use of materials in the preparation process compared to synthetic polymers, e.g. on crosslinking agents. The development of conjugation between natural polymers to increase therapeutic effectiveness is attractive and can be applied in drug delivery systems.

Keywords: Natural polymers; polysaccharides; protein; DNA; targeted delivery

PENDAHULUAN

Pada saat ini, penemuan obat-obatan telah berkembang dengan sangat cepat, didukung oleh teknologi baru seperti

nanoteknologi. Obat yang kelarutannya rendah dapat dikembangkan menjadi lebih efektif dan efisien dengan pendekatan kimia medisinal. Rute penghantaran obat yang konvensional

contohnya oral dan injeksi intravena tidak jarang menyediakan profile farmakokinetika yang ideal karena menunjukkan toksisitas yang tinggi atau jendela terapi yang sempit. Obat sebaiknya mencapai target atau tempat aksi dengan konsentrasi yang tepat dan rentang dosis terapi yang dipertahankan tetap konstan pada jangka waktu yang cukup lama. Tetapi, beragam faktor yang mempengaruhi aksi obat seperti degradasi obat dan interaksinya dengan sel lainnya, dan kemampuan sifat kimia yang terbatas suatu senyawa alami untuk mencapai jaringan yang ditargetkan. (1)

Berbagai pendekatan telah diinvestigasi untuk pelepasan obat yang terkontrol dan targetnya pada sel tertarget: *Prodrug* polimer, konjugat obat, liposom, monoklonal antibodi, dan mikrokapsul. Penggunaan polimer sintetik dan alami sebagai penyusun suatu perangkat matriks seperti *hidrogel*, mikrospheris, nanopartikel, *films*, dan *sponges* meningkatkan penggunaannya dalam sistem penghantaran obat. Karakteristik sistem polimer yang digunakan dalam sistem penghantaran obat adalah yang menimbulkan efek samping minimal pada sistem biologis setelah penggunaan, tidak toksik, produk degradasi yang bisa diekskresi (*biodegradable*), dan tidak adanya residu kimia yang toksik saat digunakan pada tahap persiapan, contohnya agen *crosslinking*. Polimer alami menjadi menarik bagi peneliti karena merupakan produk alami dari organisme hidup, yang selalu tersedia, relatif murah, dan mampu melakukan banyak modifikasi kimiawi. Dalam review ini, aplikasi polimer alami sebagai pembawa dalam sistem penghantaran obat fokus terhadap proteins (antara lain: kolagen, gelatin, dan albumin) dan polisakarida (antara lain: *starch*, *dextran*, inulin, selulosa, dan *hyaluronic acid*) (2).

Polimer adalah substansi dengan berat molekul yang besar tersusun atas unit monomer yang berulang. Substansi dengan panjang rantai yang pendek dan tersusun oleh beberapa monomer disebut dengan oligomers. Polimer memiliki karakteristik yang berbeda tergantung pada ukuran, bentuk tiga dimensi dan juga terkadang tergantung asimetriknya (3). Penggunaan polimer derivat alami dalam bentuk 3 dimensi *scaffolds* (perancah) menarik bagi peneliti karena potensinya dapat digunakan sebagai biomaterial dalam rekayasa genetik dan sifatnya yang biokompatibel, *biodegradable*, dan sesuai untuk dimodifikasi

secara kimia serta dikombinasi dengan polimer derivat alami lainnya, contohnya campuran komponen selulosa-alginat, selulosa-agarosa, selulosa-kitosan, kitosan-alginat dan kitosan-agarosa disintesis dan kesesuaiannya sebagai perancah (*scaffolds*) dalam rekayasa jaringan (4).

Pengembangan teknologi penghantaran obat saat ini mulai fokus pada polimer alami, khususnya penghantaran agen terapeutik yang toksik pada sel target yang dituju. Penggunaan polimer alami dan derivatnya tidak hanya meningkatkan ketersediaan obat pada sel yang tertarget, tetapi juga sebaiknya aman selama proses penghantarannya. Beberapa karakteristik khusus atas polimer alami yang menarik adalah: kemampuannya untuk tidak membahayakan lingkungan dan 100% bisa diuraikan (*biodegradable*); tidak toksik; dari segi ekonomi tidak mahal dan banyak tersedia; aman karena ketersediaan yang alami tidak mengakibatkan efek samping yang membahayakan; ketersediaannya yaitu tersebar meluas secara global seperti contoh selulosa yang dapat dengan mudah diekstraksi dalam jumlah yang besar (5).

REVIEW

Derivat Polisakarida

Struktur dan Penyusun Polisakarida.

Polisakarida atau polimer karbohidrat adalah rantai panjang monosakarida yang saling terhubung oleh ikatan glikosida. Polisakarida alami banyak digunakan dalam aplikasi biomedis. Studi dalam aplikasi ini meliputi modifikasi kimia, pendekatan preparatif untuk menghasilkan sistem penghantaran obat, studi pre-klinis, dan studi klinis (6). Polisakarida alami banyak digunakan dalam sistem penghantaran obat karena sifat biokompabilitas yang tinggi, *biodegradabilitas*, dan kemampuan menyerupai (*mimic*) matrik ekstraseluler alami (*natural extracellular matrix* (ECM)) (7).

Klasifikasi polisakarida umumnya didasarkan pada struktur "*primary atau covalent*" yang menggambarkan urutan unit monomer yang menyusun polisakarida (8). Unit-unit tersebut umumnya dikarakterisasi dengan struktur heterosiklik, dimana satu atom merupakan atom oksigen dan atom lain adalah atom karbon. Unit yang diulang pada struktur polisakarida (*repeating units*) dan terjadi secara alamiah pada rantai polisakarida adalah struktur cincin dengan 6 atom karbon. Unit

monomerik berikatan secara kovalen dengan unit monomer lain pada atom karbon posisi 1 (C(1)) melalui sebuah jembatan oksigen ke atom karbon unit monomer lainnya yang selanjutnya disebut sebagai ikatan glikosida (9) (Gambar 1).

Dikarenakan ikatan kovalen tersebut bersifat tidak fleksibel, maka rantai polisakarida hanya dapat memiliki bentuk atau wujud tertentu yang selanjutnya disebut sebagai struktur sekunder (*secondary structures*). Struktur ini sangat bergantung pada rantai polisakarida primer (*primary sequence*). Struktur tersier (*tertiary structures*) hanya terbentuk jika pada suatu kondisi tertentu, dengan adanya energi yang cukup, interaksi antara rantai dapat menghasilkan struktur baru. Struktur baru itulah yang kemudian disebut sebagai struktur tersier (*tertiary structures*). Pada tahap terakhir, struktur polisakarida yang telah kompak dapat saling berinteraksi untuk pengaturan struktur hingga mencapai kondisi struktur yang paling optimal. Struktur tersebut disebut sebagai struktur kuartener (*quaternary structures*). Contoh dari struktur sekunder (conformations) adalah *ribbons* dan *helices*, sementara contoh struktur tersier (*tertiary structures*) adalah selulosa dan *starch* (9) (Gambar 2).

Sumber dan Karakteristik Polisakarida

Sumber polisakarida beragam terdiri dari sumber hewani, nabati (alga, tanaman, biji, dan eksudat), dan mikroba meliputi bakteri dan fungi (11,12). Keberagaman sumber tersebut menyebabkan karakteristik dan fungsi setiap polisakarida berbeda-beda. Polisakarida dapat bertindak sebagai materi penyimpan energi, misalnya *starch*, glikogen, dan polisakarida pada beberapa biji tanaman (*locust bean gum* dan *guar gum*). Selain fungsinya sebagai penyimpan energi, polisakarida juga berfungsi dalam membentuk integritas struktur dan kekuatan jaringan tanaman dengan membentuk matrik interseluler seperti yang dapat dijumpai pada pektin dari tanaman daratan dan karagenan, agar, dan alginat dari tanaman laut seperti alga. Sumber hewani umumnya mengandung hyaluronate, chondroitin sulfat dan senyawa golongan glikosaminoglikan sebagai polisakarida penyusun matrik interseluler. Polisakarida dari tanaman juga berfungsi sebagai senyawa pelindung seperti eksudat gum yang melindungi jaringan tanaman yang rusak akibat infeksi bakteri patogen (12).

Penggolongan Polisakarida

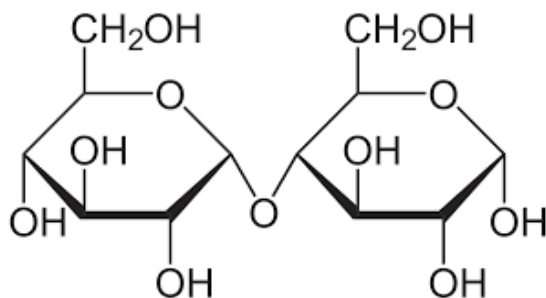
Guar gum. Nama lain dari guar gum adalah guaran. Guar gum berasal dari tanaman keluarga *Leguminosae* yaitu dari biji (kernel) *Cyamopsis tetragonolobus* (13). Guar gum berbentuk serbuk berwarna kuning, memiliki rasa atau bau, larut dalam air, namun tidak larut dalam pelarut organik. Aplikasi guar gum banyak dikembangkan untuk meningkatkan viskositas, sebagai *disintegrant* dan *binder* sediaan padat di industri farmasi (14).

Starch. *Starch* atau amilum polisakarida tersusun dari sejumlah besar unit glukosa yang saling terikat melalui ikatan glycosidic. *Starch* berwujud serbuk, berwarna putih, tidak berasa, dan tidak berbau serta tidak larut dalam air dingin maupun alkohol. Polisakarida ini terdiri dari dua tipe molekul yaitu linear dan helikal amilosa (20 - 25%) dan amilopektin (75 - 80%) (15,16). *Starch* mudah ditemukan karena merupakan biomasa dengan ketersediaan yang melimpah dalam akar, batang, dan biji tanaman (15).

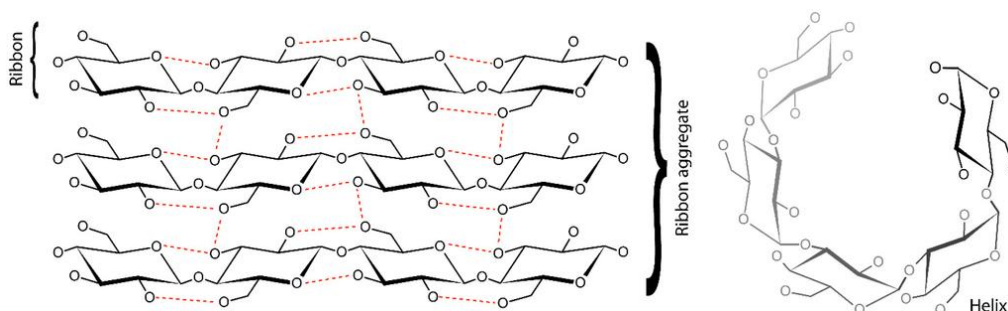
Selulosa. Selulosa adalah polisakarida yang tersusun dari rantai linear beberapa ratusan atau ribuan $\beta(1\rightarrow4)$ unit D-glukosa. Selulosa adalah komponen penting pada dinding sel tanaman, alga, dan *oomycete*. Beberapa turunan selulosa antara lain *carboxymethyl cellulose*, *hydroxypropyl* and *hydroxymethyl celluloses*, dan HPMC dimana sering digunakan dalam sistem penghantar obat yang bersifat *biodegradable* (17).

Alginat. Alginat adalah polisakarida yang terkandung dalam rumput laut, termasuk rumput laut cokelat (*brown seaweed*). Alginat terdiri dari unit α -L-gluconic acid dan β -D-mannuronic yang dihubungkan dengan ikatan β -1-4. Ikatan glikosida dapat dipisahkan dengan mekanisme degradasi alkali atau dengan oksidasi. Alginat dapat membentuk gel, dengan pembentukan garam divalent dan trivalent (18,19).

Kitosan. Kitosan adalah polisakarida dengan muatan kation yang merupakan hasil deasetilasi kitin yang berasal dari kulit udang (*Crustacea*) (20). Kitosan tersusun dari glukosamin dan N-asetilglukosamin. Polisakarida ini tidak berasa, berwujud serbuk atau seperti *flakes*, larut dalam air, dan tidak larut dalam etanol 95%. Aplikasi polisakarida ini anatara lain untuk meningkatkan viskositas, sebagai *mucoadhesive*, *coating agent*, dan *disintegrant* (21).



Gambar 1. Ikatan glikosida antara 2 unit sakarida yang membentuk maltose



Gambar 2. Gambar ribbons dan agregat ribbon seperti pada selulosa (kiri) dan helix (kanan) seperti pada starch (10)

Hyaluronic acid. *Hyaluronic acid* atau sering disebut sebagai hyaluronan adalah polisakarida anionik dengan unit *N-acetyl-D-glucosamine* dan disakarida *D-glucuronic acid* dengan ikatan β -1,4- atau β -1,3-glycosidic (22). Polisakarida ini terdapat pada cairan *synovial*, pada matrik ekstraseluler, pada kulit dan secara merata pada jaringan vertebrata (22). *Hyaluronic acid* memiliki biokompatibilitas yang baik, viskoelastisitas, biodegradabilitas, dan kapasitas untuk terikat dengan reseptor pada permukaan sel (23).

Cyclodextrin. *Cyclodextrin* adalah oligosakarida siklik dengan permukaan bersifat hidrofilik sedangkan bagian pusat bersifat lipofilik (24). Molekul *cyclodextrin* relatif berukuran besar dengan sejumlah donor dan aseptor hidrogen sehingga *cyclodextrin* pada prinsipnya tidak dapat menembus membran lipofilik. Aplikasi polisakarida ini dalam industri farmasi adalah sebagai *complexing agents* untuk meningkatkan solubilitas senyawa obat yang kurang larut dalam air, serta meningkatkan bioavailabilitas dan stabilitas (24–26).

Dekstran. Dekstran adalah jenis polisakarida cabang dari glukosa (polisakarida

dengan berbagai molekul gula) yang tersusun dengan berbagai panjang (dari 3 hingga 2000 kilodalton). Rantai terdiri dari ikatan α -1,6-glycosidic linkages antara molekul glukosa dengan cabang dimulai dari ikatan 1-3. Sifat fisika dekstran adalah larut dalam air, methyl sulphoxide, formamide, ethylene glycol, glycerol, dan 4-methylmorpholine-4-oxide (27). Dekstran juga dapat disintesis menggunakan bantuan bakteri asam laktat (28).

Agarose. *Agarose* merupakan polisakarida berwujud transparan, kuat, dan dapat membentuk lapisan *film* yang fleksibel. Aplikasi agarosa sebagai materi pembawa dalam sistem penghantar obat telah banyak ditemui seperti pada obat, antibiotik, dan antiseptik (29). *Agarose* dapat dimodifikasi dengan penambahan surfaktan anionik atau non-ionik untuk mengatur pelepasan obat dengan karakteristik kelarutan (solubilitas) yang berbeda-beda (30).

Pektin. Pektin adalah polisakarida yang dapat ditemui pada pomace apel dan kulit jeruk (*citrus*). Struktur pektin terdiri dari komplek polimer D-galacturonic acid dengan ikatan 1-4 (31). Pektin dapat membentuk struktur seperti

Tabel I. Sumber polisakarida

Sumber	Spesies	Polisakarida
Hewani (Darat)	<i>Crustaceae</i>	Kitin
	<i>Crustaceae, Arthropoda, Molusca, Coelenterata, Annelida</i>	Kitosan
Nabati (Darat)	Beberapa ikan dan jaringan kulit hewan	Glikosaminoglikan
	Banyak tanaman darat	Selulosa
	Kulit buah seperti apel dan jeruk	Pektin
	<i>Leguminoceae</i>	Galaktomanan
Nabati (Laut)	<i>Acacia</i>	Acacia gum
	Tanaman jenis sereal (padi, gandum, jagung) dan tanaman umbi (kentang, singkong)	Starch
	<i>Phaeophyceae</i> (Alga cokelat)	Alginat
Mikroorganisme/ Fungi	<i>Rhodophyceae</i> (Alga merah)	Agar
	<i>Rhodophyceae</i> (Alga merah)	Karagenan
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> dan <i>Azotobacter vinelandii</i>	Alginat
	<i>Leuconostoc</i> spp. dan <i>Lactobacillus</i> sp.	Dextran
	<i>Pseudomonas elodea</i>	Gellan
	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Pullulan
	<i>Sclerotium glaucum</i>	Scleroglucan
<i>Xanthomonas campestris</i>	Xanthan	

gel melalui proses esterifikasi sehingga dapat diaplikasikan sebagai *bulking agent*, *food additive*, dan *gelling agent* pada industri farmasi maupun makanan (31,32).

Karagenan. Karagenan merupakan polisakarida alami yang tersusun dari kompleks galaktosa dan 3,6 anhidrogalaktosa, bersifat anionik dan memiliki kemampuan membentuk gel (33). Karagenan umumnya bersumber dari rumput laut merah dari genus *Euchema*, *Chondrus*, *Iridaea*, dan *Gigartina* (33). Karagenan terbagi menjadi 3 tipe yang berbeda berdasarkan proses sulfasi, yaitu λ -karagenan (tiga-sulfat), κ -(dua-sulfat) and ι -(mono-sulfat) (34). Karagenan dengan kandungan sulfat yang tinggi (λ -karagenan) dapat berfungsi sebagai agen pengental (*thickener agent*), namun tidak membentuk gel. Sementara itu, κ -(dua-sulfate) and ι -(mono-sulfate) dapat membentuk gel sehingga dapat mempengaruhi kecepatan penguraian (*release kinetics*) saat diaplikasikan dalam sistem penghantaran obat. Karagenan memiliki banyak fungsi antara lain sebagai *bulking agent*, *thickening*, *stabilizing*, dan *gelling agent* sehingga banyak digunakan di industri makanan. Industri farmasi juga sangat diuntungkan dengan polisakarida ini karena

kompatibilitas yang tinggi dan viskositas yang baik selama proses granulasi tablet, sehingga merupakan salah satu *excipient agent* terbaik untuk tablet (34).

Gum karaya. Gum karaya merupakan polisakarida yang dapat ditemukan pada keluarga *Sterculiaceae* sehingga sering juga disebut sebagai *Sterculia* gum. Gum Karaya tersusun dari D-galaktosa, *D-galacturonic acid*, *L-rhamnose*, dan *D-glucuronic acid*. Sifat fisik gum ini antara lain tidak larut dalam larutan asam seperti 0.1N HCl, kurang larut dalam etanol 95%, dan dapat mengembang saat dilarutkan dalam air sehingga dapat digunakan untuk mengontrol penguraian polimer. Gum karaya memiliki kemampuan hidrasi yang sangat rendah (35,36).

Okra gum. Okra gum diekstraksi dari polong *Hibiscus esculentus* (37). Okra gum mengandung beberapa jenis polisakarida antara lain rhamnose, galactose, dan galacturonic acid. Polisakarida tersebut berfungsi sebagai *binding agent* pada tablet sehingga menghasilkan tablet dengan friability, hardness, dan pelepasan obat yang baik (38). Karena sifat fisika dan kimia yang baik antara lain stabil, aman, *biodegradable*, tidak menimbulkan iritasi,

ramah lingkungan, dan biokompatibel (38), sehingga polisakarida ini berpotensi untuk dikembangkan. Aplikasi okra gum pada formulasi tablet dapat meningkatkan stabilitas pelepasan tablet (37).

Locust bean gum. *Locust bean gum* juga disebut sebagai *Carob bean gum* diturunkan dari biji *Ceratonia siliqua* Linn, terdiri dari polimer *galactomannan* yang tersusun dari unit 1,4 - D-mannopyranosyl dengan rantai ke-4 dan ke-5 disubstitusi dengan unit *D-galactopyranosyl* (39). Gum ini juga efektif digunakan sebagai *gelling, stabilizer and thickening agent* dan dapat diaplikasikan dalam sistem penghantaran obat (40).

Psyllium husk. *Psyllium* berasal dari sekam dan biji tanaman *Plantagopsyllium* (41). *Psyllium* diklasifikasikan sebagai serat mucilaginous karena kemampuan pembentukan gel yang sangat baik di dalam air (41). Sekam mucilaginous bersifat inert, biokompatibel, murah, mudah diperoleh, dan ramah lingkungan. Polisakarida ini berpotensi sebagai sistem penghantar obat *gastro retentive* karena kemampuannya dalam mengontrol pelepasan obat (42).

Tamarind gum. Polisakarida ini berasal dari inti (kernel) *Tamarindus indica*. Polisakarida Tamarind gum tersusun dari galaktosil, xylosyl, dan glucosyl. Dinding sel polisakarida tersusun dari polisakarida utama yaitu Xyloglucan dan dapat digunakan sebagai binder, gelling agent, stabilizer and thickener pada industri obat dan makanan (39,43,44).

Tara gum. Tara gum merupakan polisakarida yang diperoleh dari Leguminosae atau Fabaceae, yaitu dari endosperma biji *Caesalpinia spinosa*. Polisakarida ini tidak berbau dan berwujud serbuk putih. Komponen utama polisakarida ini adalah polimer *galactomannan* terdiri dari unit utama (1-4)- β -D-mannopyranose dengan unit α -D-galactopyranose yang dikaitkan dengan ikatan (1-6). Tara gum digunakan dalam formulasi tablet dengan *gastro retentive controlled release* dan emulsi di berbagai produk farmasi seperti nifedipine, metformin hydrochloride, carvedilol, clozapine, dan ciprofloxacin (45,46).

Aplikasi Polisakarida dalam Sistem Penghantaran Obat.

Seperti yang terlihat di tabel II,

Aplikasi Konjugasi Polimer Alam Polisakarida dengan Polimer Alam Lainnya dalam Sistem Penghantaran Obat

Nanopartikel Kitosan-Glukomannan.

Formasi jenis nanopartikel yang dikembangkan tersusun dari polisakarida hidrofilik yaitu kitosan dan glukomannan yang berpotensi dalam penghantaran protein. Jenis *crosslinking* yang digunakan adalah sebagai suatu ionik yang berikatan dengan kitosan yaitu *sodium tripolyfosfat*. Nanopartikel yang terbentuk menunjukkan persentase kapasitas yang besar sebagai asosiasi nilai efisiensi enkapsulasi peptida insulin dan protein immunomodulator P1 yang mencapai nilai efisiensi enkapsulasi sebesar 89%. Pelepasan peptide atau protein dimodulasi oleh komposisi yang berbeda antara Kitosan-Glukomannan dan penghubungnya (*crosslinking*). Pada studi ini nanopartikel kitosan-glukomannan sebagai pembawa yang menjanjikan untuk penghantaran secara oral terhadap peptida dan protein (57).

Pengembangan kitosan dalam penghantaran obat dengan pelepasan obat yang terkontrol melibatkan makromolekul yaitu polielektrolit yang mengandung baik polikation atau polianion tergantung jenis gugus fungsinya. Interaksi elektrostatis (*physical crosslinking*) lebih aman karena tidak melibatkan reagen *crosslinking* kimia contohnya polimer konjac glucomannan (KGM) yang merupakan polisakarida yang diekstrak dari umbi tanaman *Amorphophallus konjac* yang memiliki berat molekul yang besar dan mudah larut dalam air. Nanopartikel carboxymethyl konjac glucomannan-chitosan (CKGM-CS) berpotensi dalam menghantarkan *bovine serum albumin* (BSA) dengan rentang efisiensi enkapsulasi 30-45%. Formasi kompleks ini juga berpotensi dalam menghantarkan protein dan obat-obatan yang mudah larut dalam air (58) (59)

Nanopartikel kitosan-selulosa.

Interaksi elektrostatis antara muatan positif (gugus fungsi amino) kitosan dapat menimbulkan muatan negatif permukaan mikrobia (lapisan lipopolisakarida *E.coli*). Interaksi muatan dapat menghancurkan dinding sel mikrobia dan merusak metabolismenya sehingga mengakibatkan penghambatan proliferasi mikroba. Inkorporasi nanopartikel kitosan sebagai agen antimikroba dengan lapisan selulosa memiliki mekanisme

Tabel II. Aplikasi polisakarida dalam sistem penghantaran obat

No	Aplikasi	Polisakarida	Senyawa aktif	Manfaat	Pustaka
1	Penyembuhan luka	Alginat	<i>Amidated pectin hosting doxycycline</i> (Antibiotik)	Menghambat nekrosis yang disebabkan karena infeksi bakteri pada proses penyembuhan luka	(47)
2	Osteoporosis	Alginat	VEGF	Menginduksi osteogenesis hMSC dibanding adipogenesis	(48)
3	Kelainan tulang rawan	Alginat	Human fibroblast growth factor 1 (FGF-1), Human bone morphogenetic protein 4 (BMP-4)	Perkembangan adiposit	(49)
4	Gangguan sistem saraf, termasuk strok	Alginat	Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)	Meningkatkan proliferasi NSCs	(50)
5	Penyembuhan luka	<i>Hyaluronic acid</i>	VEGF	Menginduksi pembentukan pembuluh darah (angiogenesis) dan mempercepat penyembuhan	(51)
6	Regenerasi tulang	<i>Poly(L-lactide-co-glycolide) (PLGA)-grafted hyaluronic acid</i>	Bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) and IGF-1	Meningkatkan penempelan, proliferasi, aktivitas alkaline fosfatase hADSCs	(52)
7	Penyembuhan luka	<i>Glycidyl methacrylated dextran</i>	BMP-2	Periodontium drug delivery	(53)
8	<i>Myocardial infarction</i>	<i>Acetalated dextran</i>	Hepatocyte growth factor fragment	Pelebaran pembuluh darah	(54)
9	Iskemia	<i>Methacrylated dextran</i>	VEGF	Meningkatkan perfusi darah dan pembentukan pembuluh darah baru	(55)
10	Kerusakan tulang	Kitosan-polietilamin	BMP2	Pembelahan sel melalui jalur sinyal BMP-2	(56)

crosslinking dengan asam sitrat dan telah dilaporkan dapat meningkatkan kualitas antimikroba nanopartikel kitosan-selulosa. Aktivitas antibakteri yang tinggi dan bersifat kurang higroskopis dapat menyebabkan lapisan film selulosa berpotensi digunakan sebagai lapisan antimikroba pada berbagai bidang

seperti biomedis, tekstil, dan pengemas makanan (60).

Nanopartikel Alginat-Kitosan. Penghantaran lovastatin dengan pelepasan obat yang terkontrol dari nanopartikel alginat-kitosan yang dibuat dengan metode gelasi ionik. Metode ini berdasarkan kemampuan

polielektrolit berikatan dengan adanya *counter ions* (61). Nanopartikel alginat-kitosan dibuat dengan dua prosedur tergantung pada gelasi ionotropik polianion dengan kalsium klorida dilanjutkan dengan *crosslinking* polikation (62). Berdasarkan studi terkait aplikasi alginat-nanopartikel dalam penghantaran lovastatin membuktikan bahwa bentuk sediaan tersebut aman, tidak toksis, dan dapat menurunkan serum kolesterol pada hewan uji serta pada manusia (63). Penelitian lain terkait enkapsulasi doksorubisin dalam nanopartikel kitosan-alginat yang dibuat dengan metode gelasi ionik membuktikan bahwa pelepasan obat yang tertunda pada sistem pembawa tersebut (64). Metode lain pembuatan nanopartikel kitosan-alginat adalah dengan ionotropik pre-gelasi inti alginat dilanjutkan dengan kompleksasi polielektrolit kitosan dengan obat yang dienkapsulasi dalam nifedipin, dilaporkan bahwa pelepasan obat dari sistem tersebut adalah sensitif terhadap pH (65). Penghantaran resveratrol yang dienkapsulasi pada partikel zein dan kemudian dilapisi dengan alginat dan kitosan berpotensi mampu memperbaiki *photostability*, pelepasan obat yang berkelanjutan (*sustained release*) dan menghantarkan senyawa polifenol ke bagian yang ditargetkan (66).

Nanopartikel Albumin-Kitosan.

Pembuatan nanopartikel albumin (protein nanopartikel) pada umumnya dilakukan dengan metode desolvasi seperti yang telah dilakukan oleh (67) yaitu desolvasi HSA atau gelatin dengan pelarut organik dilanjutkan *crosslinking* dengan glutaraldehid (68). Polimer alam dan protein seperti kitosan dan albumin menjadi menarik bagi peneliti (69) dalam sistem penghantaran obat dan juga gen tertentu karena karakteristiknya yang *biodegradable*, biokompatibel, dan pelepasannya yang terkontrol. Mereka membuat sistem penghantaran plasmid dengan menggunakan albuin-kitosan-DNA (Alb-CS-DNA).

Kitosan yang distabilisasi oleh albumin nanopartikel menjadi pembawa yang mampu mengenkapsulasi growth factors (protein NELL-1) yang dibuat dengan metode desolvasi dan distabilkan oleh interaksi elektrostatis dengan kitosan dan mampu mempertahankan kinetika pelepasan yang berkelanjutan dan untuk studi lebih lanjut material ini berpotensi untuk diaplikasikan dalam penelitian regenerasi tulang (70). Kitosan mampu meningkatkan

efikasi human serum albumin nanoparticles (HSA NPs) dalam melewati sistem sawar selaput otak dalam penghantaran obat dari hidung ke sistem saraf pusat. Penelitian *ex vivo* pada mukosa hidung kelinci dalam penghantaran garam natrium sulforhodamine B yang dienkapsulasi dalam nanopartikel kitosan-albumin mampu membuka *tight* dan *gap junctions* pada sel Caco-2 dan hCMEC/D3 yang dianalisis dengan menggunakan *western blot* (71).

Aplikasi nanopartikel dengan penyusun protein dan kitosan yang terbentuk karena ikatan nonkovalen menjadi penelitian yang menarik, tetapi kelarutan kitosan dalam air yang rendah dan stabilitasnya yang kurang baik menjadi keterbatasan jenis nanopartikel ini. Formasi yang dikembangkan yaitu *reduced bovine serum albumin* (rBSA) dan nanopartikel glikol kitosan (GC) yang distabilkan dengan adanya interaksi hidrofobik dan ikatan disulfida dalam penghantaran paclitaxel mampu menghasilkan nilai efisiensi enkapsulasi (~90%). Peneliti dalam studi ini menyimpulkan bahwa nanopartikel rBSA dan GC (rBG-NPs) dapat digunakan sebagai pembawa berukuran nano untuk obat-obat hidrofobik (72). Nanopartikel kitosan-albumin diaplikasikan untuk menghantarkan doksorubisin tertarget pada sel karsinoma hepatoseluler. Asam retinoat direaksikan (*grafted*) dengan kitosan secara kimia membentuk retinoat kitosan kopolimer. Selanjutnya dengan metode koaservasi albumin digunakan untuk mengkonjugasikan albumin pada retinoat kitosan kopolimer dan mengenkapsulasi doksorubisin dengan nilai efisiensi enkapsulasi 43.6% dan nilai efisiensi pelepasan obatnya 56.17% selama 1 jam setelah pengujian. Hal ini bisa mengurangi kebutuhan dosis doksorubisin dan mengurangi kardiotoxicitas doksorubisin pada sel HepG2 yang diberi perlakuan nanopartikel retinoat kitosan-albumin secara *in vitro* (73).

Protein

Struktur dan Penyusun Protein.

Perkembangan biopolimer berbasis protein semakin meningkat. Dibandingkan dengan polimer sintesis, biopolimer berbasis protein memiliki keuntungan antara lain mudah larut dalam air, biokompatibel, *biodegradable*, tidak beracun, mudah didapatkan, dan murah (74). Beberapa protein yang bersumber dari hewani

antara lain keratin, kolagen, elastin, dan silk. Teknik penghantaran obat menggunakan polimer protein telah dikembangkan di banyak industri farmasi dengan karakteristik pelepasan yang dapat dikendalikan, profil degradasi, dan *mucoadhesive* yang alamiah seperti karakteristik protein alami yang bersumber dari alam (74,75).

Sumber dan Karakteristik Protein.

Sumber (polimer) protein dibedakan menjadi 2 sumber yaitu tanaman dan hewan. Protein bersumber tanaman yang telah digunakan dalam sistem penghantaran obat antara lain zein dari jagung, protein kedelai, dan gliadin dari gandum (76). Sementara itu, protein hewani yang banyak digunakan dalam sistem penghantaran obat dan aplikasi biomedis lainnya adalah protein dari perairan (ikan) dan hewan (unggas dan daging) (76).

Penggolongan Protein

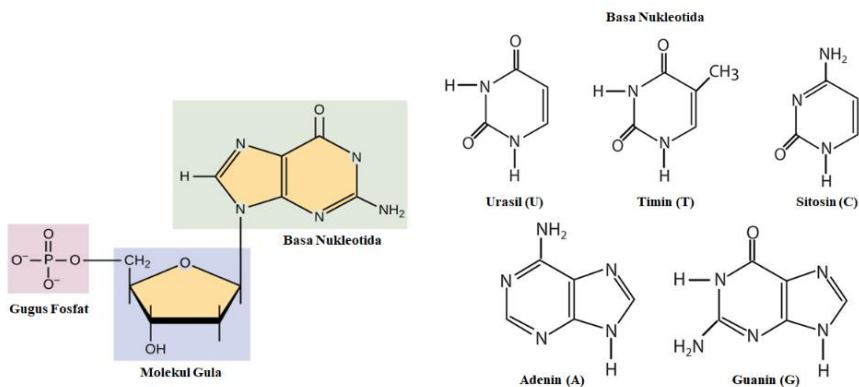
Keratin. Keratin adalah protein yang dapat ditemukan pada permukaan kulit manusia dan hewan. Protein ini dapat diturunkan dari lapisan epidermis hewan seperti kulit, rambut, kuku, tanduk, sisik, dan wol (77). Keratin tergolong sumber protein yang mudah diperoleh dan harga murah untuk aplikasi di bidang biomedis. Keratin memiliki 3 jenis struktur yaitu α , β - and γ -keratin. α -Keratin adalah sebuah protein filamen intermediet yang memiliki struktur α -helix terdiri dari 4 α -helices yang selanjutnya membentuk protofibril. Berat molekul struktur ini adalah 40 – 70 kDa. Struktur β -keratin juga merupakan protein filamen intermediet dengan struktur β -sheet yang kaya akan asam amino glisin, alanin, serine, lisin, histidin, dan triptofan. Berat molekul struktur ini antara 11 hingga 22 kDa. Struktur ini hanya dapat distabilkan oleh hidrogen sebab tidak adanya gugus tiol sistein (78). Sementara itu, γ -keratin adalah protein yang terdiri dari sejumlah besar sistein, glisin, dan tirosin (78). γ -keratin memiliki berat molekul antara 11 hingga 28 kDa dan asam amino dengan kandungan sulfur yang tinggi yaitu 4–8% w/w sehingga memungkinkan terbentuknya ikatan disulfida intermolekular dan intramolekular (79). Wol merupakan sumber keratin yang tergolong murah. Keratin dari wol dan rambut manusia bersifat biokompatibel, biodegradable, dan tidak beracun (80–82).

Kolagen. Kolagen adalah protein yang selalu ada pada vertebrata dan organisme lain dimana fungsinya adalah untuk menyokong jaringan dan fungsi pertumbuhan sel (83). Protein kolagen merupakan protein hewani dengan tiga rantai polipeptida dan ditemukan pada berbagai jaringan konektif. Kolagen memiliki beberapa tipe yang dapat dijumpai pada kebanyakan matrik ekstraseluler. Kolagen Tipe I adalah komponen utama pada berbagai matrik ekstraseluler seperti kulit, arteri, tulang, dan kornea (83). Kolagen bersifat biokompatibel dengan aplikasi luas untuk berbagai bentuk sistem penghantaran (seperti hidrogel, mikropartikel, dan film) (84,85). Salah satu tantangan pemanfaatan kolagen adalah kelarutan kolagen dalam air. Kolagen membutuhkan suhu tinggi untuk dapat larut dalam air. Sehingga dalam aplikasinya untuk pengembangan obat dan senyawa lain seperti mikropartikel, kolagen harus dilarutkan dalam senyawa organik (84). Aplikasi kolagen antara lain pada pengobatan tulang dan terapi kanker (86,87).

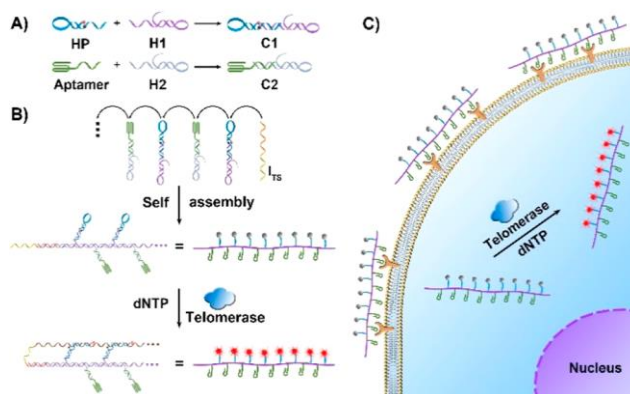
Gelatin. Gelatin adalah bentuk terhidrolisa kolagen yang tidak dapat balik (*irreversible*). Gelatin tersusun dari campuran peptida dan protein yang diperoleh dari kolagen dengan hidrolisis asam dan basa. Gelatin dapat diekstrak dari kulit, tulang, dan jaringan konektif hewan seperti ayam, hewan ternak, babi, dan ikan. Gelatin tersusun dari glisin, prolin, dan 4-hidroxyproline residues with typical structure of -Ala-Gly-Pro-Arg-Gly-Glu-4Hyp-Gly-Pro (88). Selama proses hidrolisis, ikatan antara kolagen tunggal dapat terpisah ke dalam bentuk yang dapat mengalami pengaturan ulang (*rearrangement*) dengan mudah. Aplikasi gelatin dalam bidang biomedis termasuk dalam sistem penghantaran obat dan rekayasa jaringan (88,89).

Albumin. Albumin adalah protein globular, larut dalam air, protein serum yang tidak terglisosilasi dengan berat molekul mencapai 65,000 Daltons. Albumin dari serum manusia bersifat tidak beracun, non-imunogenik, biokompatibel, dan *biodegradable* (90). Aplikasi albumin banyak dikembangkan dalam teknologi nano, antara lain menggunakan teknik *desolvation*, emulsifikasi, *thermal gelation*, nano-spray drying, dan nab-technology (91,92).

Zein. Zein adalah protein prolamin yang dapat dijumpai pada jagung atau maize. Zein



Gambar 3. Struktur kimia nukleotida (114)



Gambar 4

- Pembentukan monomer C1 dan C2 dengan hibridisasi HP dan aptamer dengan H1 dan H1
- Kopolimerisasi monomer C1 dan monomer C2 kedalam polimer DNA melalui perakitan rantai hibridisasi (*hybridization chain assembly*)
- Gambaran ikatan multivalen dan penghantaran polimer DNA dalam aktivitas telomerase intraseluler (116).

murni berwujud bersih, tidak berbau, tidak berasa, keras, tidak larut dalam air (hidrofobik), dan *edible* (dapat dimakan). Zein bersifat ramah lingkungan, dapat didaur ulang, biodegradable, biokompatibel, dan tidak beracun (93). Protein zein telah banyak dikembangkan pada berbagai bentuk dan karakteristik polaritas serta pH, melalui interaksi elektrofilik atau ikatan hidrofobik dengan agen antimikroba dan agen antikanker, untuk tujuan pelepasan obat yang terkontrol (94–96).

Silk. Silk adalah serat protein yang tersusun dari fibroin dan diproduksi oleh larva serangga yang membentuk cocoons. Sumber

utama silk antara lain mulberry silkworm *Bombyx mori*, Tasar silkworm *Antheraea mylitta*, Oak tasar silkworm *Antheraea proylei*, Eri silkworm *Philosamia ricini* dan Muga silkworm *Antheraea assamensis* (97,98). Protein ini memiliki potensi besar dalam sistem penghantaran obat karena sifatnya biodegradabilitas, biokompatibel, *self-assembling*, serta sifat fisik lain yang dapat dikontrol (99,100).

Aplikasi Protein dalam Sistem Penghantaran Obat yang Tertarget

Seperti yang terlihat di tabel III.

Tabel III. Modifikasi kitosan, alginat, dan albumin untuk sistem penghantaran obat

No	Aplikasi	Bentuk modifikasi	Manfaat	Pustaka
1	<i>Nonviral Gene Delivery</i>	<i>Cationized gelatin</i>	Toksistas terhadap sel menjadi rendah, proses produksi yang sederhana dan <i>low-cost</i>	(101)
2	<i>Immunological Adjuvant</i>	Gelatin DNA nanosphere	Untuk meningkatkan respon humoral dan seluler terhadap antigen	(102)
3	Antibiotik	<i>Amoxicillin and gliadin nanoparticles bearing amoxicillin</i>	Meningkatkan efikasi, menurunkan toksistas setelah berikatan dengan protein nanopartikel	(102,103)
4	Tuberkulosis	<i>Rifampicin- (RIF-) loaded gelatin nanoparticles</i>	Tidak berbahaya untuk sel normal, meningkatkan efikasi meskipun dengan pemakaian dosis rendah, meningkatkan farmakokinetik obat	(104)
5	<i>Leishmaniasis</i>	<i>Amphotericin B loaded functionalized gelatin nanoparticle</i>	Mengurangi toksistas, meningkatkan uptake makrofag meningkatkan akumulasi Amphotericin B di hati sehingga meningkatkan aktivitas antileishmanial	(105)
6	Terapi kanker	<i>Paclitaxel loaded gelatin nanoparticles</i>	Meningkatkan solubilitas obat, efektif pada tumor kandung empedu, menurunkan absorpsi sistemik, pelepasan obat menjadi konstan	(106)
		<i>Doxorubicin- (DOX-) polyethylenimine (PEI) loaded in human serum albumin (HSA) nanoparticles</i>	Efektif pada terapi kanker payudara, sifat toksik berkurang, biokompatibilitas meningkat	(107)
8	Penyakit Parkinson	<i>Neuropeptide substance P (SP) loaded gelatin nanoparticles</i>	Kurang toksik untuk sel normal, melindungi sel saraf, mencegah apoptosis sel saraf	(106)
9	<i>Rheumatoid Arthritis</i>	<i>MTX human serum albumin</i>	Menurunkan synovial fibroblast dan degradasi cartilage	(108)

Aplikasi Konjugasi Polimer Alam Protein dengan Polimer Alam Lainnya dalam Sistem Penghantaran Obat

Nanopartikel silk fibroin-kitosan. Cacat tulang rawan sering terjadi disekitar persendian lutut yang memiliki kemampuan perbaikan sendiri yang terbatas. Mekanisme perancah hidrogel (*hydrogel scaffolds*) memiliki potensial yang sangat baik pada teknik rekayasa jaringan. Sehingga peneliti mengembangkan hidrogel silk fibroin yang

dikonjugasikan dengan nanopartikel kitosan untuk memperbaiki cacat tulang rawan sendi lutut. Nanopartikel kitosan diinkorporasikan dengan growth factor- β 1 (TGF- β 1; TGF- β 1@CS) dan silk fibroin yang diinkorporasikan dengan *bone morphogenetic protein-2* (BMP-2; TGF- β 1@CS/BMP-2@SF) mampu melepaskan TGF- β 1 dan BMP-2 baik secara in vivo dan in vitro sehingga strategi terapi terbaru ini berpotensi dalam memperbaiki cacat tulang rawan di persendian lutut (109).

Hidrogel alginat-silk fibroin. Silk fibroin dan natrium alginat merupakan biopolimer yang saat ini dikembangkan dalam bentuk sediaan hidrogel. Protein berserat, seperti kolagen, elastins, keratins, silk memiliki sekuens asam amino yang berulang sehingga karakter jenis protein ini unik secara mekanis dan bentuknya dipertimbangkan menarik sebagai material perancah pada rekayasa jaringan (110). Selanjutnya peneliti mengembangkan hidrogel dengan pencampuran antara alginat dan silk fibroin, dan terbukti meningkatkan proliferasi *human umbilical vein endothelial cells* (HUVECs) dibandingkan dengan alginat tunggal, sehingga berdasarkan penemuan ini maka hidrogel alginat-silk fibroin merupakan material yang menjanjikan dalam aplikasi biomedis pada rekayasa jaringan dan regenerasinya (111).

DNA

Struktur dan Penyusun DNA. Ilmuwan pertama yang mengidentifikasi DNA adalah Friedrich Miescher pada tahun 1860. Dia menyebut "nuclein" yang terdapat di dalam inti sel darah putih. Istilah ini kemudian berubah menjadi "nucleic acid" dan selanjutnya menjadi "deoxyribonucleic acid" atau "DNA" (112). Selanjutnya seorang ilmuwan dari Rusia Phoebus Levene menemukan 3 komponen utama nukleotida tunggal (basa gula fosfat), pertama menemukan komponen karbohidrat RNA (ribosa); komponen karbohidrat DNA (deoxyribosa), dan mengidentifikasi dengan tepat cara kombinasi molekul RNA dan DNA (113).

Nukleotida tunggal terbuat dari 3 komponen: nitrogen-mengandung basa, lima karbon gula, dan group fosfat. Basa nitrogen adalah purin atau pirimidin. Gula lima karbon adalah molekul ribosa (RNA) atau deoksiribosa (DNA) (114). Isolasi DNA dari inti sel dapat dilakukan dengan memisahkan protoplasma dari inti sel. Seorang ilmuwan Miescher mendeteksi substansi dengan metode presipitasi suasana asam larutan dan melarutkan kembali dalam larutan basa. Pada percobaan ini, dengan larutan basa lemah untuk menetralkan larutan, diperoleh presipitasi yang tidak dapat larut baik di media air, asam asetat, sangat larut asam klorida, atau pada larutan

natrium klorida. Pertama kalinya Miescher memperoleh presipitasi kasar DNA (112)(115).

Aplikasi DNA dalam Sistem Penghantaran Obat yang Tertarget

Self-assembled DNA: dibangun melalui *telomerase primer sequence* (T_{RS}) dipicu oleh rantai hibridisasi menggunakan 2 fungsional *hairpin probes* (*tumor-targeting aptamer modified H1* dan *signal probe modified H2*), untuk deteksi yang sensitif dan dapat menggambarkan aktivitas telomerase pada sel hidup. Aplikasi teknik ini adalah untuk mendeteksi aktivitas telomerase pada sel kanker dan pengamatan perubahan telomerase sebagai respon terhadap penggunaan obat. Di samping itu teknik ini dapat secara efisien membedakan sel kanker dengan sel normal.

Aplikasi Konjugasi Polimer DNA dengan Polimer Alam Lainnya dalam Sistem Penghantaran Obat

DNA-Hidrogel. Pada umumnya dibentuk dengan adanya *crosslinking* secara fisika dan kimia. *Crosslinking* secara kimia dengan adanya interaksi ikatan kovalen intermolekuler DNA-DNA atau DNA-polimer, jenis ini membutuhkan tahapan sintesis di laboratorium dan penambahan reagen kimia sebagai *crosslinking*. Sedangkan *crosslinking* fisika yaitu dengan adanya interaksi ikatan nonkovalen intermolekuler seperti ikatan hidrogen yang berikatan dengan *complementary* DNA, koordinasi metal-DNA, ikatan elektrostatistik antara DNA dan kation (poly)elektrolit (117).

DNA-Kitosan. Kitosan berikatan dengan DNA secara elektrostatistik dengan gugus fungsional amino membentuk polyplexes. Penelitian terkait kitosan telah digunakan sebagai pembawa vaksin DNA melalui intranasal dan telah dilaporkan pada tahun 2003 oleh (118) yang menguji intranasal vaksin DNA melawan Respiratory Syncytial Virus (RSV) dan respon protective cytotoxic T lymphocyte (CTL) yang telah diuji pada mencit.

Polisakarida lain-DNA. Penelitian (119) tentang polisakarida Astragalus (APS), suatu adjuvan virus Hepatitis B (HBV) vaksin DNA (pcDS2), dapat meningkatkan respon imun humoral dan seluler dengan peningkatan IgG dan proliferasi sel T. Selanjutnya C. Letellier

mengembangkan hidrogel agarosa untuk enkapsulasi dan pelepasan lambat vaksin DNA melawan virus Herpes (120).

KESIMPULAN

Penggunaan polimer alami seperti derivat polisakarida, protein dan DNA sebagai pembawa obat telah banyak dikembangkan karena berpotensi meningkatkan efek terapi, tidak toksik, *biodegradable*, mudah diperoleh, dan mampu menghantarkan obat atau senyawa aktif pada sel yang dituju. Derivat polisakarida seperti guar gum, *starch*, selulosa, alginat, kitosan, *hyaluronic acid*, cyclodextrin, dekstran, agarosa, pektin, karagenan, gum karaya, okra gum, locust bean gum, *psyllium husk*, tamarind gum, dan tara gum berpotensi untuk dikembangkan sebagai pembawa dalam sistem penghantaran obat. Sedangkan untuk polimer protein seperti keratin, kolagen, gelatin, albumin, zein, dan silk telah banyak diteliti dan terbukti mampu meningkatkan efektifitas terapi obat. Polimer alami seperti DNA juga dapat dipertimbangkan sebagai pembawa vaksin dan material genetik yang dalam penghantarannya tertarget dan pelepasan obat yang berkelanjutan. Konjugasi polimer alami dengan polimer alami lainnya dapat digali dalam penelitian lebih lanjut dan menjadi pertimbangan untuk meningkatkan efektifitas obat atau terapi yang diinginkan. Dengan demikian, ulasan ini diharapkan dapat menjadi prospek pengembangan sistem penghantaran obat yang menggunakan polimer alami sebagai pembawa dalam penghantarannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Misra A, Shahiwala A. Applications of Polymers in Drug Delivery Drug Delivery. 2014.
2. Mark Chasin, Langer R. Biodegradable Polymers As Drug Delivery Systems. New York: Marcel Dekker, Inc; 1990.
3. Alexander T Florence, David Attwood. Physicochemical Principles of Pharmacy. Pharmaceutical Press; 2006. 274 p.
4. Ko H, Sfeir C, Kumta PN. Novel synthesis strategies for natural polymer and composite biomaterials as potential scaffolds for tissue engineering Novel synthesis strategies for natural polymer. 2010;
5. Harsha K, Malhotra B, Janaswamy S. Natural Polymers for Drug Delivery. Oxfordshire, UK: Boston, MA: CABI; 2017. 2 p.
6. Miao T, Wang J, Zeng Y, Liu G, Chen X. Polysaccharide-Based Controlled Release Systems for Therapeutics Delivery and Tissue Engineering: From Bench to Bedside. Adv Sci. 2018 Apr;5(4):1700513.
7. Gopinath V, Saravanan S, Al-Maleki AR, Ramesh M, Vadivelu J. A review of natural polysaccharides for drug delivery applications: Special focus on cellulose, starch and glycogen. Vol. 107, Biomedicine and Pharmacotherapy. Elsevier Masson SAS; 2018. p. 96–108.
8. Fry SC. Cell Wall Polysaccharide Composition and Covalent Crosslinking. In: Annual Plant Reviews. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2010. p. 1–42.
9. Diener M, Adamcik J, Sánchez-Ferrer A, Jaedig F, Schefer L, Mezzenga R. Primary, Secondary, Tertiary and Quaternary Structure Levels in Linear Polysaccharides: From Random Coil, to Single Helix to Supramolecular Assembly. Biomacromolecules. 2019 Apr;20(4):1731–9.
10. Posocco B, Dreussi E, De Santa J, Toffoli G, Abrami M, Musiani F, et al. Polysaccharides for the delivery of antitumor drugs. Vol. 8, Materials. MDPI AG; 2015. p. 2569–615.
11. Chakraborty I, Sen IK, Mondal S, Rout D, Bhanja SK, Maity GN, et al. Bioactive polysaccharides from natural sources: A review on the antitumor and immunomodulating activities. Vol. 22, Biocatalysis and Agricultural Biotechnology. Elsevier Ltd; 2019. p. 101425.
12. Ullah S, Khalil AA, Shaukat F, Song Y. Sources, extraction and biomedical properties of polysaccharides. Vol. 8, Foods. MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2019.
13. Mudgil D, Barak S, Khatkar BS. Guar gum: processing, properties and food applications—A Review. J Food Sci Technol. 2014;51(3):409.
14. NGN S, TS D, KKK P, Abbas Z. A review on derivatization of Guar and study of Pharmaceutical applications of Guar derivatives. Indian Drugs. 2014;51(05):5–17.

15. Cornejo-Ramírez YI, Martínez-Cruz O, Del Toro-Sánchez CL, Wong-Corral FJ, Borboa-Flores J, Cinco-Moroyoqui FJ. The structural characteristics of starches and their functional properties. *CyTA - J Food*. 2018 Jan;16(1):1003–17.
16. Martens BMJ, Gerrits WJJ, Bruininx EMAM, Schols HA. Amylopectin structure and crystallinity explains variation in digestion kinetics of starches across botanic sources in an in vitro pig model. *J Anim Sci Biotechnol*. 2018 Dec;9(1):91.
17. Sun B, Zhang M, Shen J, He Z, Fatehi P, Ni Y. Applications of Cellulose-based Materials in Sustained Drug Delivery Systems. *Curr Med Chem*. 2018 Oct;26(14):2485–501.
18. Sosnik A. Alginate Particles as Platform for Drug Delivery by the Oral Route: State-of-the-Art. *ISRN Pharm*. 2014 Apr;2014:1–17.
19. Hariyadi DM, Islam N. Current status of alginate in drug delivery. Vol. 2020, *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*. Hindawi Limited; 2020.
20. Lopes PP, Tanabe EH, Bertuol DA. Chitosan as biomaterial in drug delivery and tissue engineering. In: *Handbook of Chitin and Chitosan*. Elsevier; 2020. p. 407–31.
21. Elgadir MA, Uddin MS, Ferdosh S, Adam A, Chowdhury AJK, Sarker MZI. Impact of chitosan composites and chitosan nanoparticle composites on various drug delivery systems: A review. Vol. 23, *Journal of Food and Drug Analysis*. Elsevier Taiwan LLC; 2015. p. 619–29.
22. Bayer IS. Hyaluronic Acid and Controlled Release: A Review. Vol. 25, *Molecules* (Basel, Switzerland). NLM (Medline); 2020.
23. How KN, Yap WH, Lim CLH, Goh BH, Lai ZW. Hyaluronic Acid-Mediated Drug Delivery System Targeting for Inflammatory Skin Diseases: A Mini Review. *Front Pharmacol*. 2020 Jul;11:1105.
24. Laza-Knoerr AL, Gref R, Couvreur P. Cyclodextrins for drug delivery. Vol. 18, *Journal of Drug Targeting*. *J Drug Target*; 2010. p. 645–56.
25. Loftsson T, Jarho P, Måsson M, Järvinen T. Cyclodextrins in drug delivery. Vol. 2, *Expert Opinion on Drug Delivery*. *Expert Opin Drug Deliv*; 2005. p. 335–51.
26. Haimhoffer Á, Ruzsnyák Á, Réti-Nagy K, Vasvári G, Váradi J, Vecsernyés M, et al. Cyclodextrins in Drug Delivery Systems and Their Effects on Biological Barriers. *Sci Pharm*. 2019 Nov;87(4):33.
27. Huang S, Huang G. Preparation and drug delivery of dextran-drug complex. Vol. 26, *Drug Delivery*. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 252–61.
28. Náchér-Vázquez M, Ballesteros N, Canales Á, Rodríguez Saint-Jean S, Pérez-Prieto SI, Prieto A, et al. Dextrans produced by lactic acid bacteria exhibit antiviral and immunomodulatory activity against salmonid viruses. *Carbohydr Polym*. 2015;124:292–301.
29. Awadhiya A, Tyeb S, Rathore K, Verma V. Agarose bioplastic-based drug delivery system for surgical and wound dressings. *Eng Life Sci*. 2017 Feb;17(2):204–14.
30. Marras-Marquez T, Peña J, Veiga-Ochoa MD. Agarose drug delivery systems upgraded by surfactants inclusion: Critical role of the pore architecture. *Carbohydr Polym*. 2014 Mar;103(1):359–68.
31. Liu LS, Fishman ML, Hicks KB. Pectin in controlled drug delivery - A review. Vol. 14, *Cellulose*. Springer; 2007. p. 15–24.
32. Sriamornsak P. Application of pectin in oral drug delivery. Vol. 8, *Expert Opinion on Drug Delivery*. Taylor & Francis; 2011. p. 1009–23.
33. Rhein-Knudsen N, Ale MT, Meyer AS. Seaweed hydrocolloid production: An update on enzyme assisted extraction and modification technologies. Vol. 13, *Marine Drugs*. MDPI AG; 2015. p. 3340–59.
34. Pacheco-Quito EM, Ruiz-Caro R, Veiga MD. Carrageenan: Drug Delivery Systems and Other Biomedical Applications. Vol. 18, *Marine drugs*. NLM (Medline); 2020.
35. Reddy OS, Subha M, Jithendra T, Madhavi C, Rao KC. Fabrication and characterization of smart karaya gum/sodium alginate semi-IPN microbeads for controlled release of D-penicillamine drug. *Polym Polym Compos*. 2021 Mar;29(3):163–75.
36. Sethi S, Kaith BS, Kaur M, Sharma N, Khullar S. Study of a cross-linked

- hydrogel of Karaya gum and Starch as a controlled drug delivery system. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2019 Dec;30(18):1687–708.
37. Khizer Z, Nirwan JS, Conway BR, Ghori MU. Okra (*Hibiscus esculentus*) gum based hydrophilic matrices for controlled drug delivery applications: Estimation of percolation threshold. *Int J Biol Macromol.* 2020 Jul;155:835–45.
 38. Nayak AK, Ara TJ, Saquib Hasnain M, Hoda N. Okra gum-alginate composites for controlled releasing drug delivery. In: *Applications of Nanocomposite Materials in Drug Delivery.* Elsevier; 2018. p. 761–85.
 39. Verma A, Tiwari A, Panda PK, Saraf S, Jain A, Jain SK. Locust bean gum in drug delivery application. In: *Natural Polysaccharides in Drug Delivery and Biomedical Applications.* Elsevier; 2019. p. 203–22.
 40. Nayak AK, Hasnain MS. Locust bean gum based multiple units for oral drug delivery. In: *SpringerBriefs in Applied Sciences and Technology.* Springer Verlag; 2019. p. 61–6.
 41. Kaialy W, Emami P, Asare-Addo K, Shojaee S, Nokhodchi A. Psyllium: A promising polymer for sustained release formulations in combination with HPMC polymers. *Pharm Dev Technol.* 2014;19(3):269–77.
 42. Chavanpatil M, Jain P, Chaudhari S, Shear R, Vavia P. Development of sustained release gastroretentive drug delivery system for ofloxacin: In vitro and in vivo evaluation. *Int J Pharm.* 2005 Nov;304(1–2):178–84.
 43. Newton AMJ, Indana VL, Kumar J. Chronotherapeutic drug delivery of Tamarind gum, Chitosan and Okra gum controlled release colon targeted directly compressed Propranolol HCl matrix tablets and in-vitro evaluation. *Int J Biol Macromol.* 2015 Aug;79:290–9.
 44. Nayak AK, Pal D. Functionalization of Tamarind Gum for Drug Delivery. In 2018. p. 25–56.
 45. Patel V, Sabale V, Paranjape A. Comparative evaluation of tara gum as mucoadhesive and controlled release agent in buccal tablets. In: *The IIER International Conference.* 2015. p. 20–3.
 46. Javaid MU, Qurat-ul-Ain, Tahir U, Shahid S. A summarized review about natural polymers role in floating drug delivery system and in-vivo evaluation studies. *Int Curr Pharm J.* 2017;6(4):23–6.
 47. De Cicco F, Russo P, Reverchon E, García-González CA, Aquino RP, Del Gaudio P. Prilling and supercritical drying: A successful duo to produce core-shell polysaccharide aerogel beads for wound healing. *Carbohydr Polym.* 2016 Aug;147:482–9.
 48. Miao T, Rao KS, Spees JL, Oldinski RA. Osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells through alginate-graft-poly(ethylene glycol) microsphere-mediated intracellular growth factor delivery. *J Control Release.* 2014 Oct;192:57–66.
 49. Greenwood-Goodwin M, Teasley ES, Heilshorn SC. Dual-stage growth factor release within 3D protein-engineered hydrogel niches promotes adipogenesis. *Biomater Sci.* 2014 Nov;2(11):1627–39.
 50. Li W, Guan T, Zhang X, Wang Z, Wang M, Zhong W, et al. The effect of layer-by-layer assembly coating on the proliferation and differentiation of neural stem cells. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2015 Feb;7(5):3018–29.
 51. Mohandas A, Anisha BS, Chennazhi KP, Jayakumar R. Chitosan-hyaluronic acid/VEGF loaded fibrin nanoparticles composite sponges for enhancing angiogenesis in wounds. *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2015 Mar;127:105–13.
 52. Choi GH, Lee HJ, Lee SC. Titanium-adhesive polymer nanoparticles as a surface-releasing system of dual osteogenic growth factors. *Macromol Biosci.* 2014;14(4):496–507.
 53. Chen FM, Ma ZW, Dong GY, Wu ZF. Composite glycidyl methacrylated dextran (Dex-GMA)/gelatin nanoparticles for localized protein delivery. *Acta Pharmacol Sin.* 2009 Apr;30(4):485–93.
 54. Suarez S, Grover GN, Braden RL, Christman KL, Almutairi A. Tunable protein release from acetalated dextran microparticles: A platform for delivery of protein therapeutics to the heart post-MI. *Biomacromolecules.* 2013

- Nov;14(11):3927–35.
55. Xie J, Wang H, Wang Y, Ren F, Yi W, Zhao K, et al. Induction of Angiogenesis by Controlled Delivery of Vascular Endothelial Growth Factor Using Nanoparticles. *Cardiovasc Ther.* 2013 Jun;31(3).
 56. Zhao L, Zhang K, Bu W, Xu X, Jin H, Chang B, et al. Effective delivery of bone morphogenetic protein 2 gene using chitosan-polyethylenimine nanoparticle to promote bone formation. *RSC Adv.* 2016 Apr;6(41):34081–9.
 57. Cun M, Remun C, Alonso J. Formation of New Glucomannan - Chitosan Nanoparticles and Study of Their Ability To Associate and Deliver Proteins. 2006;4152–8.
 58. Du J, Sun R, Zhang S, Govender T, Zhang L, Xiong C, et al. Novel Polyelectrolyte Carboxymethyl Konjac Glucomannan – Chitosan Nanoparticles for Drug Delivery. 2004;954–8.
 59. Zhang L, Xiong C, Peng Y. Carboxymethyl Konjac Nanoparticles for Drug Delivery . I . Physicochemical Characterization of the Carboxymethyl Konjac Glucomannan – Chitosan. 2004;
 60. Nadirah A, Romainor B, Chin SF, Pang SC, Bilung LM. Preparation and Characterization of Chitosan Nanoparticles-Doped Cellulose Films with Antimicrobial Property. 2014;2014.
 61. Giri TK. 20 - Alginate Containing Nanoarchitectonics for Improved Cancer Therapy [Internet]. *Nanoarchitectonics for Smart Delivery and Drug Targeting.* Elsevier Inc.; 2016. 3-31 p.
 62. Sarmento B, Ribeiro A, Veiga F, Sampaio P, Neufeld R, Ferreira D. Alginate / Chitosan Nanoparticles are Effective for Oral Insulin Delivery. 2007;24(12):2198–206.
 63. Thach LT, Tran MT, Can M Van, Tran LD, Bach GL, Sathish CI. Characterization of chitosan / alginate / lovastatin nanoparticles and investigation of their toxic effects in vitro and in vivo. 2020;1–15.
 64. Katuwavila NP, Perera ADLC, Samarakoon SR, Soysa P, Karunaratne V, Amaratunga GAJ, et al. Chitosan-Alginate Nanoparticle System Efficiently Delivers Doxorubicin to MCF-7 Cells. 2016;2016.
 65. Li P, Dai Y, Zhang J, Wang A, Wei Q. Chitosan-Alginate Nanoparticles as a Novel Drug Delivery System for Nifedipine. 2008;4(3):221–8.
 66. Khan MA, Yue C, Fang Z, Bakry AM, Liang L, Hu S. Alginate / chitosan-coated zein nanoparticles for the delivery of resveratrol. *J Food Eng [Internet].* 2019;258(March):45–53.
 67. Marty J, Oppenheim R, Speiser P. Nanoparticles- a new colloidal drug delivery system. *Pharm Acta Helv [Internet].* 1978;53 (1):17–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/643885/>
 68. Weber C, Coester C, Kreuter J, Langer K. Desolvation process and surface characterisation of protein nanoparticles. 2000;194:91–102.
 69. Karimi M, Avci P, Mobasser R, Hamblin MR, Naderi-manesh H. The novel albumin – chitosan core – shell nanoparticles for gene delivery : preparation , optimization and cell uptake investigation. 2013;
 70. Li Y, Song H, Xiong S, Tian T, Liu T, Sun Y. SC. *Int J Biol Macromol [Internet].* 2017;
 71. Piazzini V, Landucci E, Ambrosio MD, Tiozzo L, Cinci L, Colombo G, et al. International Journal of Biological Macromolecules Chitosan coated human serum albumin nanoparticles: A promising strategy for nose-to-brain drug delivery. *Int J Biol Macromol [Internet].* 2019;129:267–80.
 72. Razi MA, Wakabayashi R, Goto M, Kamiya N. Self-Assembled Reduced Albumin and Glycol Chitosan Nanoparticles for Paclitaxel Delivery. *Langmuir.* 2019;35:2610–8.
 73. Varshosaz J, Hassanzadeh F, Sadeghi H, Khan ZG, Rostami M. Retinoic Acid Decorated Albumin-Chitosan Nanoparticles for Targeted Delivery of Doxorubicin Hydrochloride in Hepatocellular Carcinoma. 2013;2013(2).
 74. Patel A, Patel M, Yang X, Mitra A. Recent Advances in Protein and Peptide Drug Delivery: A Special Emphasis on Polymeric Nanoparticles. *Protein Pept Lett.* 2014 Oct;21(11):1102–20.
 75. Asfour MH. Advanced trends in protein and peptide drug delivery: a special

- emphasis on aquasomes and microneedles techniques. Vol. 11, Drug Delivery and Translational Research. Springer; 2021. p. 1–23.
76. Jao D, Xue Y, Medina J, Hu X. Protein-based drug-delivery materials. Vol. 10, Materials. MDPI AG; 2017.
 77. Ferraro V, Anton M, Santé-Lhoutellier V. The “sisters” α -helices of collagen, elastin and keratin recovered from animal by-products: Functionality, bioactivity and trends of application. Vol. 51, Trends in Food Science and Technology. Elsevier Ltd; 2016. p. 65–75.
 78. Wang B, Yang W, McKittrick J, Meyers MA. Keratin: Structure, mechanical properties, occurrence in biological organisms, and efforts at bioinspiration. Vol. 76, Progress in Materials Science. Elsevier Ltd; 2016. p. 229–318.
 79. McKittrick J, Chen PY, Bodde SG, Yang W, Novitskaya EE, Meyers MA. The structure, functions, and mechanical properties of keratin. JOM. 2012 Apr;64(4):449–68.
 80. Han S, Ham TR, Haque S, Sparks JL, Saul JM. Alkylation of human hair keratin for tunable hydrogel erosion and drug delivery in tissue engineering applications. Acta Biomater. 2015 Sep;23:201–13.
 81. Cheng Z, Chen X, Zhai D, Gao F, Guo T, Li W, et al. Development of keratin nanoparticles for controlled gastric mucoadhesion and drug release. J Nanobiotechnology. 2018 Mar;16(1):24.
 82. Posati T, Giuri D, Nocchetti M, Sagnella A, Gariboldi M, Ferroni C, et al. Keratin-hydrocalcites hybrid films for drug delivery applications. Eur Polym J. 2018 Aug;105:177–85.
 83. Ricard-Blum S. The Collagen Family. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011 Jan;3(1):1–19.
 84. Friess W. Collagen - Biomaterial for drug delivery. Eur J Pharm Biopharm. 1998;45(2):113–36.
 85. Gil CSB, Gil VSB, Carvalho SM, Silva GR, Magalhães JT, Oréfice RL, et al. Recycled collagen films as biomaterials for controlled drug delivery. New J Chem. 2016 Oct;40(10):8502–10.
 86. Georgiana M, Titorencu I, Violeta M. Collagen-Based Drug Delivery Systems for Tissue Engineering. In: Biomaterials Applications for Nanomedicine. InTech; 2011.
 87. Zhang Y, Sun T, Jiang C. Biomacromolecules as carriers in drug delivery and tissue engineering. Vol. 8, Acta Pharmaceutica Sinica B. Chinese Academy of Medical Sciences; 2018. p. 34–50.
 88. Foox M, Zilberman M. Drug delivery from gelatin-based systems. Vol. 12, Expert Opinion on Drug Delivery. Taylor and Francis Ltd; 2015. p. 1547–63.
 89. Santoro M, Tatara AM, Mikos AG. Gelatin carriers for drug and cell delivery in tissue engineering. Vol. 190, Journal of Controlled Release. Elsevier B.V.; 2014. p. 210–8.
 90. Larsen MT, Kuhlmann M, Hvam ML, Howard KA. Albumin-based drug delivery: harnessing nature to cure disease. Mol Cell Ther. 2016 Dec;4(1).
 91. Karimi M, Bahrami S, Ravari SB, Zangabad PS, Mirshekari H, Bozorgomid M, et al. Albumin nanostructures as advanced drug delivery systems. Vol. 13, Expert Opinion on Drug Delivery. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 1609–23.
 92. Rahimizadeh P, Yang S, Lim SI. Albumin: An Emerging Opportunity in Drug Delivery. Vol. 25, Biotechnology and Bioprocess Engineering. Korean Society for Biotechnology and Bioengineering; 2020. p. 985–95.
 93. Labib G. Overview on zein protein: a promising pharmaceutical excipient in drug delivery systems and tissue engineering. Vol. 15, Expert Opinion on Drug Delivery. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 65–75.
 94. Yu X, Wu H, Hu H, Dong Z, Dang Y, Qi Q, et al. Zein nanoparticles as nontoxic delivery system for maytansine in the treatment of non-small cell lung cancer. Drug Deliv. 2020 Jan;27(1):100–9.
 95. Elzoghby A, Freag M, MAMDouh H, Elkhodairy K. Zein-based Nanocarriers as Potential Natural Alternatives for Drug and Gene Delivery: Focus on Cancer Therapy. Curr Pharm Des. 2018 Jan;23(35).
 96. Dong F, Dong X, Zhou L, Xiao H, Ho PY, Wong MS, et al. Doxorubicin-loaded biodegradable self-assembly zein nanoparticle and its anti-cancer effect:

- Preparation, in vitro evaluation, and cellular uptake. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2016 Apr;140:324–31.
97. Nguyen TP, Nguyen QV, Nguyen VH, Le TH, Huynh VQN, Vo DVN, et al. Silk fibroin-based biomaterials for biomedical applications: A review. Vol. 11, *Polymers*. MDPI AG; 2019.
 98. Bhuyan D, Greene GW, Das RK. Dataset on the synthesis and physicochemical characterization of blank and curcumin encapsulated sericin nanoparticles obtained from *Philosamia ricini* silkworm cocoons. *Data Br*. 2019 Oct;26:104359.
 99. Yucel T, Lovett ML, Kaplan DL. Silk-based biomaterials for sustained drug delivery. Vol. 190, *Journal of Controlled Release*. Elsevier; 2014. p. 381–97.
 100. Din Wani SU, Veerabhadrapa GH. Silk Fibroin Based Drug Delivery Applications: Promises and Challenges. *Curr Drug Targets*. 2017 Dec;19(10):1177–90.
 101. Huang J, Shu Q, Wang L, Wu H, Wang AY, Mao H. Layer-by-layer assembled milk protein coated magnetic nanoparticle enabled oral drug delivery with high stability in stomach and enzyme-responsive release in small intestine. *Biomaterials*. 2015 Jan;39:105–13.
 102. Sundar S, Kundu J, Kundu SC. Biopolymeric nanoparticles. *Sci Technol Adv Mater*. 2010 Feb;11(1):014104.
 103. Kundu J, Chung Y Il, Kim YH, Tae G, Kundu SC. Silk fibroin nanoparticles for cellular uptake and control release. *Int J Pharm*. 2010 Mar;388(1–2):242–50.
 104. Saraogi GK, Gupta P, Gupta UD, Jain NK, Agrawal GP. Gelatin nanocarriers as potential vectors for effective management of tuberculosis. *Int J Pharm*. 2010 Jan;385(1–2):143–9.
 105. Khatik R, Dwivedi P, Khare P, Kansal S, Dube A, Mishra PR, et al. Development of targeted 1,2-diacyl-sn-glycero-3-phospho-l-serine-coated gelatin nanoparticles loaded with amphotericin B for improved in vitro and in vivo effect in leishmaniasis. *Expert Opin Drug Deliv*. 2014;11(5):633–46.
 106. Zhao YZ, Jin RR, Yang W, Xiang Q, Yu WZ, Lin Q, et al. Using gelatin nanoparticle mediated intranasal delivery of neuropeptide substance P to enhance neuro-recovery in hemiparkinsonian rats. *PLoS One*. 2016 Feb;11(2).
 107. Abbasi S, Paul A, Shao W, Prakash S. Cationic Albumin Nanoparticles for Enhanced Drug Delivery to Treat Breast Cancer: Preparation and In Vitro Assessment. *J Drug Deliv*. 2012 Dec;2012:1–8.
 108. Ren K, Dusad A, Dong R, Quan L. Albumin as a delivery carrier for rheumatoid arthritis. Vol. 4, *Journal of Nanomedicine and Nanotechnology*. Longdom Publishing SL; 2013. p. 1–3.
 109. Li Y, Liu Y, Guo Q. Silk fibroin hydrogel scaffolds incorporated with chitosan nanoparticles repair articular cartilage defects by regulating TGF- β 1 and. 2021;1–11.
 110. Silva R, Fabry B, Boccaccini AR. Biomaterials Fibrous protein-based hydrogels for cell encapsulation. *Biomaterials* [Internet]. 2014.
 111. Silva R, Singh R, Sarker B, Papageorgiou DG, Juhasz JA, Roether JA, et al. International Journal of Biological Macromolecules Soft-matrices based on silk fibroin and alginate for tissue engineering. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2016;93:1420–31.
 112. Wolf G. Friedrich Miescher: The man who discovered DNA. *Chem Herit*. 2003;21:10–1, 37–41.
 113. Levene P. The structure of yeast nucleic acid. IV. Ammonia hydrolysis. *J Biol Chem*. 1919;40:415–24.
 114. Pray LA. Discovery of DNA Structure and Function: Watson and Crick. *Nat Educ*. 2008;1(1):100.
 115. Wivel NA, Wilson JM. METHODS OF GENE DELIVERY. 1998;12(3):483–501.
 116. Zhu X, Ye H, Liu J, Yu R, Jiang J. Multivalent Self-Assembled DNA Polymer for Tumor-Targeted Delivery and Live Cell Imaging of Telomerase Activity. 2018;
 117. Mo F, Jiang K, Zhao D, Wang Y, Song J, Tan W. DNA hydrogel-based gene editing and drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2020.
 118. Iqbal M, Lin W, Jabbal-gill I, Davis SS, Steward MW, Illum L. Nasal delivery of chitosan – DNA plasmid expressing epitopes of respiratory syncytial virus (RSV) induces protective CTL responses in BALB / c mice. 2003;21:1478–85.

119. Du X, Zhao B, Li J, Cao X, Diao M, Feng H, et al. International Immunopharmacology Astragalus polysaccharides enhance immune responses of HBV DNA vaccination via promoting the dendritic cell maturation and suppressing Treg frequency in mice. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2012;14(4):463–70.
120. Toussaint JF, Dubois A, Dispas M, Paquet D, Letellier C, Kerkhofs P. Delivery of DNA vaccines by agarose hydrogel implants facilitates genetic immunization in cattle. 2007;25:1167–74.