

Review: Pemanfaatan Nanosains dan Nanoteknologi untuk Meningkatkan Efektivitas Obat

Teti Indrawati

Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jalan Moh Kahfi II,
Srengseng Sawah, Jagakarsa, Jakarta Selatan 12640

e-mail korespondensi: teti_indrawati@istn.ac.id

ABSTRAK

Sains dan teknologi nano di bidang farmasi antara lain digunakan untuk meningkatkan efektivitas dan keamanan obat yang optimal. Penelitian dilakukan dengan metode *review* dengan tujuan untuk mendapatkan informasi tentang pemanfaatan nanosains dan nanoteknologi yang dapat digunakan sebagai bahan acuan untuk pengembangan di bidang farmasi. Teknologi sistem penghantaran obat nano dilakukan dengan mengembangkan material yang digunakan baik yang berasal dari alam, sintesis maupun semi sintesis, serta mengembangkan sistem penghantaran obatnya. Teknologi sistem penghantaran obat nano atau dikenal dengan obat-pintar (*smart drugs*) menjanjikan masa depan yang sangat cerah melalui berbagai modifikasi bentuk sediaan obat dikembangkan dari bentuk sediaan konvensional menjadi bentuk sediaan dengan sistem penghantaran obat dengan pelepasan obat yang terkendali. Obat nano dengan sistem penghantaran nano dapat dibuat menggunakan pembawa yang berupa polimer alam, atau sintetik yang dapat bersifat *biodegradable* atau *non-biodegradable*. Terapi yang efisien menggunakan teknologi nano dilakukan dalam rangka meningkatkan tingkat keamanan obat, serta kemampuan obat mencapai target dengan efek samping minimal. Ada tiga cara yang dapat dilakukan, yaitu dengan peningkatan kelarutan dan bioavailabilitas obat, membuat bentuk sediaan baru, serta menggunakan rute pemberian yang lebih baik. Teknologi nano memiliki potensi besar dalam berkontribusi terhadap perekonomian nasional dan daya saing bangsa, walaupun banyak yang harus dilakukan untuk mengubah keunggulan ilmiah nanosains dan teknologi ke bidang ekonomi.

Kata kunci: efektivitas obat, nanosains, nanoteknologi, sistem penghantaran obat

Review: The Utilization of Nanoscience and Nanotechnology to Increase the Effectiveness of Drugs

ABSTRACT

Science and nanotechnology in the pharmaceutical field, among others, are used to increase drug effectiveness and optimal safety. The research was conducted using the review method with the aim of this study to obtain information about the utilization of nanoscience and nanotechnology which can be used as reference material for development in the pharmaceutical field. Nano-drug delivery system technology is carried out by developing materials used both from natural origin, synthetic, and semi-synthetic as well as developing drug delivery systems. Nano-drug delivery system technology or known as smart drugs promises a very bright future through various modifications of drug dosage forms developed from conventional dosage forms to dosage forms with drug delivery systems with controlled drug release. Nano-drugs with nano-delivery systems can be made using carriers in the form of natural polymers, or synthetic ones that can be biodegradable or non-biodegradable. Efficient therapy using nanotechnology is carried out in order to increase the safety level of the drug, as well as the ability of the drug to reach its target with minimal side effects. There are three ways to do this: increasing the solubility and bioavailability of drugs, creating new dosage forms, and using better routes of administration. Nanotechnology has great potential in contributing to the national economy and the nation's competitiveness, although much needs to be done to transform scientific and technological excellence into the economic field.

Keywords: drug delivery system, drug effectiveness, nanoscience, nanotechnology

PENDAHULUAN

Sejak ribuan tahun yang lalu penggunaan ekstrak alami telah dilakukan untuk tujuan pengobatan, namun baru sekitar setengah abad terakhir pencarian obat baru telah menemukan dirinya di ranah sains. Sejarah

penemuan obat di industri farmasi dan laboratorium akademik berawal dari penemuan penisilin setelah Perang Dunia II. Pada dekade yang sama muncul kebangkitan kimia organik sintetik, yang telah berkembang ke titik

persiapan skala besar obat-obatan atau kandidat obat "non-alami" layak secara ekonomi. Semakin hari semakin banyak jenis dan ragam penyakit yang muncul dan perkembangan pengobatan pun terus dikembangkan, sehingga sains dan teknologi di bidang farmasi pun senantiasa berkembang terus. Pengembangan agen terapeutik di masa depan melibatkan disiplin ilmu dasar yang sama yang selalu menjadi inti dari penemuan obat, yaitu ilmu tentang struktur biologi yang memberikan informasi tentang biomakromolekul target, ilmu kimia yang diperlukan untuk merancang dan mensintesis kandidat obat, serta farmakologi untuk menentukan efek interaksi antara obat dan target. Ilmu-ilmu tersebut akan membawa penemuan obat ke tingkat berikutnya yang memerlukan pendekatan baru (Junod & Beaver, 2008; Pina *et al.*, 2009; Taylor, 2016).

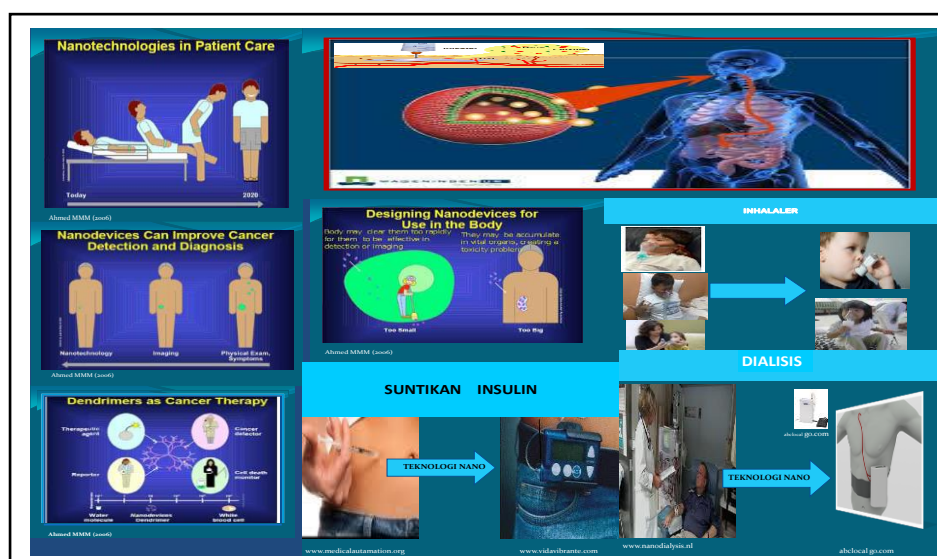
Berbagai macam turunan obat telah dibuat untuk meningkatkan efektivitas obat. Selain memodifikasi senyawa obat upaya yang banyak dilakukan adalah memodifikasi bentuk sediaan dan sistem penghantaran obat. Sistem Penghantaran Obat (SPO) yang ideal sampai saat ini masih dikembangkan adalah suatu sistem yang jika diberikan memiliki waktu laten pendek, memberikan efek farmakologi selama mungkin dan menghantarkan obat langsung pada tempat kerjanya (sasaran target) dengan aman. Oleh karena itu, berbagai penelitian telah dilakukan, berbagai sediaan obat yang dirancang sedemikian rupa sehingga mempunyai karakteristik melepaskan obat dengan waktu sesuai dengan yang direncanakan, untuk meningkatkan efektivitas obat (Ng, 2009).

Pada tiga dekade terakhir, nanoteknologi muncul sebagai primadona di dunia penelitian. Teknologi nano mempunyai masa depan yang sangat menjanjikan di berbagai bidang. Sejak tahun 2002 negara-negara maju seperti Jepang, Amerika Serikat, Uni Eropa dan lain-lain telah mulai berinvestasi untuk pengembangan teknologi nano. Pengembangan ini diikuti oleh Singapura dan

Malaysia pada tahun 2006. Indonesia memulai program teknologi nano dengan diluncurkannya inisiatif nasional yang dikoordinasikan pada tahun 2009 (Junod & Beaver, 2008; Ng, 2009; Taylor, 2016).

Peluang perkembangan teknologi nano sampai tahun 2000 masih berada pada *basic research*, lalu pada tahun 2000 sampai 2005 berkembang masuk ke dalam *early adapter*, dan mulai tahun 2010 sampai 2020 termasuk ke dalam *rapid advancement*. Pada tahun 2014, produk teknologi nano dalam bidang farmasi mencapai 23% dari keseluruhan produk teknologi nano. Peluang *nano carrier* (pembawa nano) pada sistem penghantaran obat dimulai tahun 2011 yang diperkirakan berlangsung sampai tahun 2021 (Junod & Beaver, 2008; Ng, 2009; Pina *et al.*, 2009). Data ini membuktikan adanya komitmen negara-negara tersebut pada keunggulan teknologi nano di masa depan.

Aplikasi teknologi nano sangat luas dan menyentuh hampir seluruh aspek kehidupan manusia termasuk di bidang kesehatan. Saat ini aplikasi teknologi nano di bidang medis sudah cukup banyak yang dikembangkan, mulai dari bidang farmasi, berlanjut ke bidang kedokteran regeneratif, pencegahan penyakit, diagnosis dan lain-lain (**Gambar 1**). Menurut *European Medical Research Councils of European Society of Foundation* (EMRC-ESF), nanomedisin merupakan sains dan teknologi menggunakan alat dan pengetahuan molekuler tubuh manusia yang digunakan untuk mendiagnosis, mengobati, serta mencegah penyakit dan trauma, menghilangkan rasa sakit, melestarikan, dan meningkatkan kesehatan manusia. Khususnya dalam bidang farmasi, teknologi nano digunakan untuk meningkatkan efektivitas dan keamanan obat. Partikel nano dalam bidang farmasi memiliki potensi yang luar biasa terutama dalam perkembangan menuju sistem penghantaran obat nano yang ideal (Sa'adon *et al.*, 2019; Shariatnia & Barzegari, 2019).



Gambar 1. Beberapa contoh aplikasi teknologi di bidang Kesehatan (Indrawati, 2014)

Industri-industri farmasi dari berbagai negara di seluruh dunia telah meluncurkan berbagai metode baru dalam mengeksplorasi teknologi nano dalam pemberian

obat, seperti: *nano carrier* (Jepang), Cerami Sphere Pty Ltd (Australia), Nanovindex Ltd (Inggris), Aquanova (Jerman), Insert Therapeutics (USA), Biophan (USA),

Capsulation (Jerman), Flamel Technologies (Perancis). Walaupun industri farmasi di Indonesia belum banyak yang memproduksi sistem penghantaran obat nano, tetapi para peneliti dari lembaga penelitian maupun perguruan tinggi sudah banyak yang melakukan penelitian untuk memproduksi sistem penghantaran obat ini (De Jong & Borm, 2008; Indrawati, 2016; Jain *et al.*, 2017; Sa'adon *et al.*, 2019; Sahlan *et al.*, 2019; Shariatinia & Barzegari, 2019; Franco & De Marco, 2020; Pratami *et al.*, 2020).

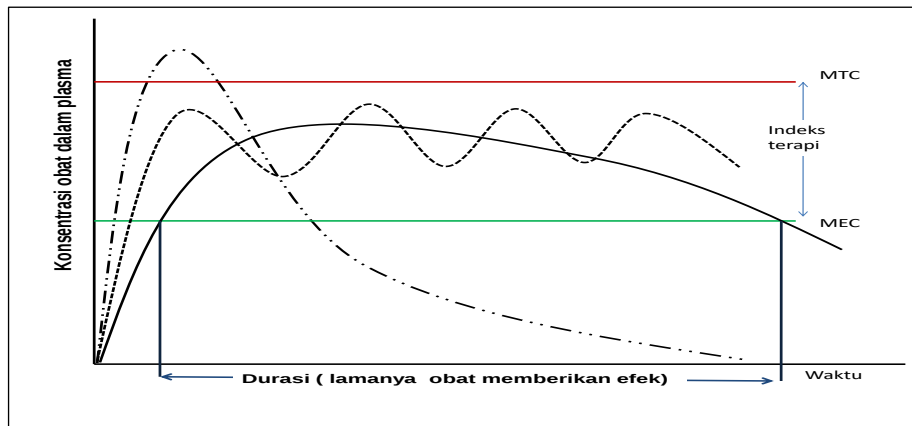
Tujuan dari tulisan ini adalah untuk memberikan informasi tentang pemanfaatan nano sains dan teknologi nano yang dapat digunakan sebagai bahan acuan untuk pengembangan di bidang farmasi. Namun yang menjadi permasalahan disini adalah perlu diketahui tentang perkembangan pemanfaatan nanosains dan nanoteknologi dalam bidang ilmu farmasi terutama dalam peningkatan efektivitas obat .

1. Perkembangan Sistem Penghantaran Obat Baru Berbasis Nano

Berbagai modifikasi bentuk sediaan obat telah dikembangkan dari bentuk sediaan konvensional menjadi bentuk sediaan dengan sistem penghantaran obat. Sistem penghantaran obat baru merupakan suatu sistem penghantaran obat yang pelepasan obatnya dimodifikasi

(dikendalikan/dikontrol). Sistem ini dapat melepaskan satu atau lebih obat secara kontinu sesuai dengan pola yang sudah ditetapkan sebelumnya atau pada organ sasaran spesifik untuk mencapai sasaran pengobatan yang diinginkan (Indrawati, 2021).

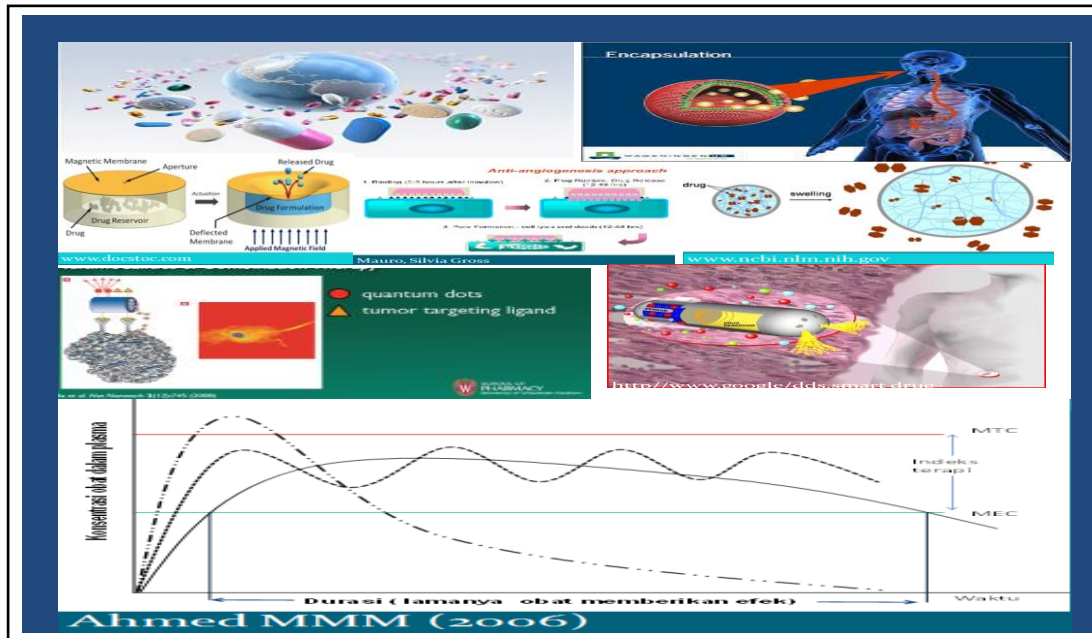
Sistem penghantaran obat tidak hanya untuk melepaskan senyawa obat secara terkendali, tetapi juga untuk mempertahankan konsentrasi obat dalam darah agar selalu berada dalam jendela terapeutik. **Gambar 2** memperlihatkan profil kadar obat dalam darah dari bentuk sediaan konvensional yang diberikan secara ekstrasvaskuler. **Gambar 3** memperlihatkan skema pelepasan obat dari berbagai bentuk sediaan serta profil kadar obat yang diberikan secara ekstrasvaskular dengan bentuk sediaan yang berbeda. Berbagai modifikasi bentuk sediaan obat telah dikembangkan dari bentuk sediaan konvensional menjadi bentuk sediaan dengan bentuk sediaan baru. Model pelepasan yang dikenal dalam sistem penghantaran obat cukup banyak, seperti *controlled release*, *sustain release*, *delayed release*, *continous release*, *prolong release*, *depot*, *gradual release*, *long term release*, *programme release*, *proportionate release*, *protracted release*, *repository*, *retrad*, *slow relase* dan lain-lain.



Keterangan:

(-.-), dosis ganda (----) dan pelepasan terkontrol (-) yang diberikan secara ekstrasvaskuler.

Gambar 2. Profil kadar obat dalam darah dari bentuk sediaan konvensional tunggal (Indrawati, 2016)



Gambar 3. Pelepasan obat dari berbagai bentuk sediaan serta profil kadar obat dalam darah dari bentuk sediaan konvensional dosis tunggal(---), dosis ganda (----) dan pelepasan terkontrol (—) yang diberikan secara ekstravaskuler (Indrawati, 2016)

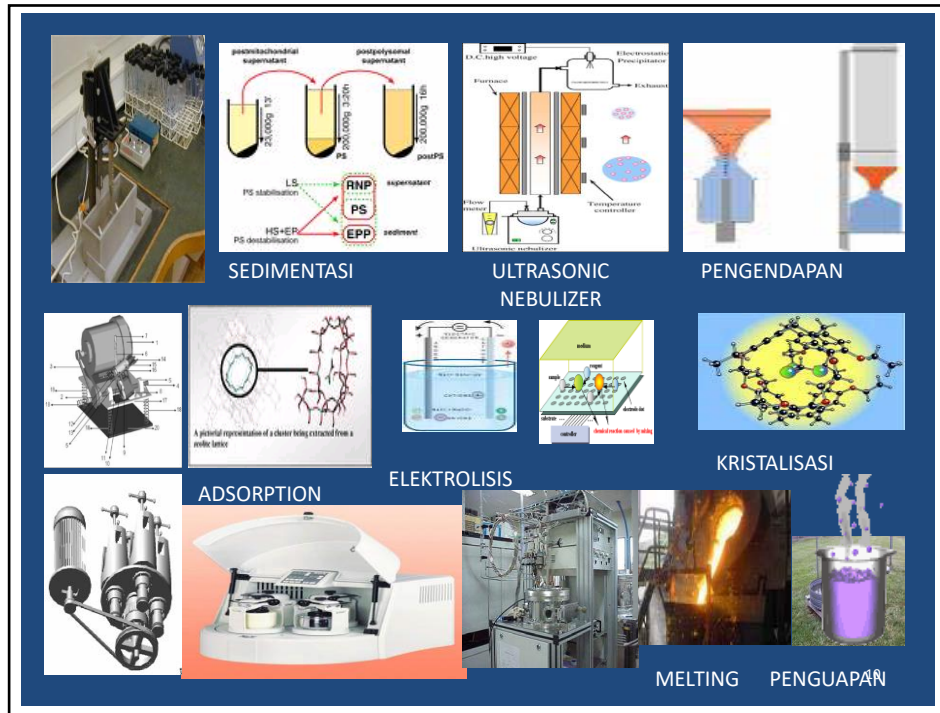
Menurut USP bentuk sediaan dikembangkan menjadi sediaan *delayed release* dan *extended release*. *Delayed release* atau lepas tunda adalah sediaan yang bertujuan untuk menunda pelepasan obat sampai sediaan telah melewati lambung, sedang *extended release* atau *sustained release* atau lepas lambat adalah suatu sediaan yang dibuat sedemikian rupa sehingga zat aktif akan tersedia selama jangka waktu tertentu setelah obat diberikan. Adapun *extended-release dosage form* adalah suatu bentuk sediaan yang dibuat dengan cara khusus, sediaan segera mencapai level obat terapi dan mempertahankannya selama 8-12 jam setelah pemberian satu kali dosis tunggal. *Controlled release dosage form* (sediaan dengan pelepasan terkontrol/terkendali) adalah suatu bentuk sediaan yang dibuat secara khusus, sediaan dirancang untuk melepas obat dengan kinetik orde nol dalam jumlah yang sesuai untuk mempertahankan level obat terapeutik selama 24 jam atau lebih. Sistem terapeutik atau sistem penghantaran obat adalah suatu bentuk sediaan yang melepaskan satu atau lebih bahan berkhasiat secara kontinu menurut pola yang sudah ditetapkan sebelumnya atau pada organ sasaran spesifik. **Gambar 2** memperlihatkan beberapa profil kadar obat dalam darah dari berbagai bentuk sediaan obat yang pelepasan obatnya berbeda (Indrawati, 2016).

Obat baru pada hakikatnya sistem penghantaran bertujuan untuk mengurangi frekuensi pemberian, menjaga kadar terapeutik obat dalam darah, mengurangi efek samping, memberikan efek farmakologi yang konstan, mengurangi jumlah total obat, mengurangi risiko resistensi strain mikroba (Indrawati, 2021). Obat biasanya diberikan tidak sendiri, tetapi bersama dengan bahan pembawa (*carrier*). Sistem penghantaran obat nano atau dikenal dengan obat-pintar (*smart drugs*) pada hakikatnya terdiri dari dua atau lebih komponen partikel nano, yaitu partikel nano obat dan partikel sediaan obat nano itu

sendiri. Pembawa yang digunakan untuk memformulasi sediaan nano harus memenuhi beberapa persyaratan agar dapat diformulasikan dalam sistem penghantaran obat, seperti adanya data tentang (i) penggabungan dan pelepasan obat, (ii) stabilitas sediaan dan umur simpan, (iii) biokompatibilitas, (iv) biodistribusi dan penargetan, (v) fungsional dan sisa bahan pembawa dalam tubuh tidak boleh memberikan efek samping McConville *et al.*, 2019; Shariatnia & Barzegari, 2019; Indrawati *et al.*, 2022).

Obat nano dengan sistem penghantaran nano dapat dibuat menggunakan pembawa yang berupa polimer alam, atau sintetik yang dapat bersifat *biodegradable* atau *non-biodegradable*. Polimer alam yang biasa digunakan adalah protein, kolagen, gelatin, albumin, polisakarida, kitosan, asam alginat, dan dekstran; sedangkan polimer *artificial* adalah turunan selulosa, seperti etilselulosa, hidroksipropil metilselulosa. Polimer *biodegradable* yang biasa digunakan adalah poliester, *lactic-co-glycolic acid*, *poly(ortho esters)* dan *poly(alkyl cyanoacrylates)*, sedang polimer *non-biodegradable* contohnya polimer *acrylic*, *polymethyl methacrilat* dan *poli (hidroksietilmethacrilat)* (Junod & Beaver, 2008; Pina *et al.*, 2009; Delgado-Charro & Guy, 2014; Indermun *et al.*, 2014; Mokheba *et al.*, 2016; Franco & De Marco, 2020; Choudhury *et al.*, 2021).

Bahan berbasis polimer harus mampu merespon kondisi eksternal yang sangat diperlukan pada pembuatan sistem penghantaran obat. Polimer responsif ini dapat mengalami perubahan mendadak akibat adanya perubahan kecil kondisi lingkungan, seperti suhu, pH, muatan listrik, kekuatan ion, radiasi elektromagnetik, sinar ultra violet/sinar tampak, interaksi ionik atau logam atau kombinasinya. Rangsangan tersebut dapat menyebabkan berbagai jenis tanggapan, seperti degradasi, pelepasan obat, disolusi, pengendapan, pengembangan, dan penciutan (Taylor, 2016; Jain *et al.*, 2017; Shariatnia & Barzegari, 2019).

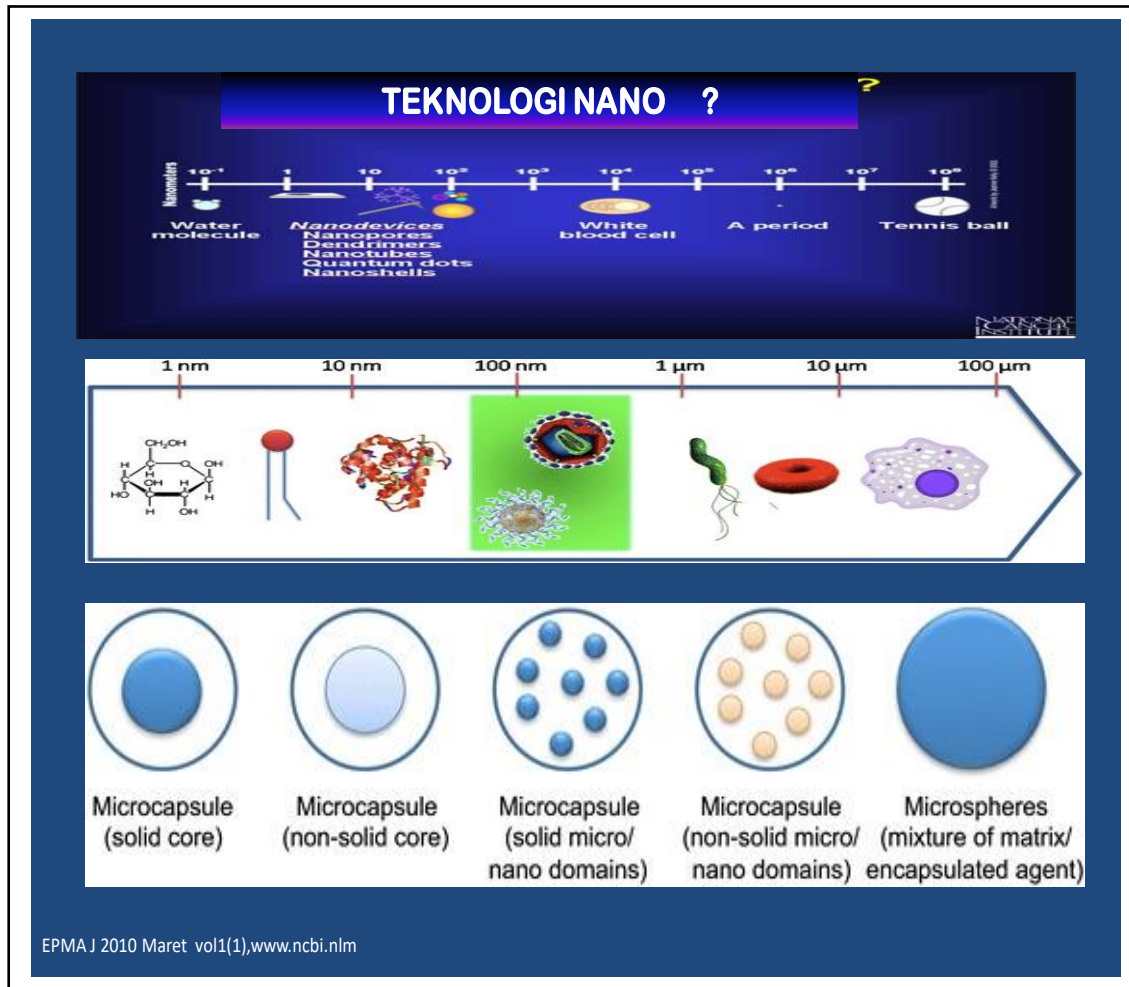


Gambar 4. Berbagai alat yang digunakan dalam pembuatan partikulat sistem penghantaran obat (Indrawati, 2014)

Sistem partikulat dalam penghantaran obat nano dapat dibuat dengan berbagai cara, seperti polimerisasi emulsi, penguapan pelarut, *ionic gelation*, *self-assembly*, *nanoprecipitation* dan *supercritical fluid technology*. Berbagai alat yang digunakan dalam pembuatan partikulat sistem penghantaran obat dapat dilihat pada **Gambar 4**. Secara garis besar hasil teknologi ini ada dua macam bentuknya, yaitu bola dan kapsul. Partikulat bola terdiri dari campuran homogen zat aktif dan polimer, sedangkan partikulat kapsul berupa partikel inti di dalam suatu bahan polimer. Partikel inti dapat berupa satu atau beberapa bahan aktif yang berbeda yang dapat berupa bahan padat atau gas (De Jong & Borm, 2008).

Partikel berukuran hingga 100 nm dikelompokkan ke dalam partikel nano, sedang partikel dengan ukuran 1

μm sampai 1.000 μm diklasifikasikan sebagai mikropartikel seperti terlihat pada **Gambar 5**. Partikel ini berukuran kecil, sehingga dapat diberikan langsung ke dalam kompartemen tubuh tertentu dengan cara tertentu untuk mempertahankan keberlanjutan efek, seperti inhalasi atau pemberian topikal. Partikel tersebut juga sangat stabil dan memungkinkan enkapsulasi baik untuk obat yang bersifat hidrofobik maupun hidrofilik. Partikel obat berukuran nano lebih kecil dari diameter sel, dapat dengan mudah menyeberangi hambatan biologis serta mudah masuk ke semua jenis sel, sedang yang berukuran mikro hanya dapat dimasukkan ke sel dengan kapasitas fagosit (**Gambar 3**) (De Jong & Borm, 2008; Franco & De Marco, 2020; Jain *et al.*, 2017; Sa'adon *et al.*, 2019; Shariatinia & Barzegari, 2019).



Gambar 5. Ukuran nanopartikel dibandingkan entitas biologis dan morfologi partikel (Indrawati, 2016)

Perbedaan ukuran sistem partikel ini dapat digunakan untuk mengarahkan ke organ (tempat) tertentu di mana obat harus diberikan dengan menggunakan strategi penargetan. Partikel mikro setelah diinjeksikan cenderung untuk tinggal di jaringan tempat injeksi cukup lama, sedang partikel nano berada di tempat injeksi hanya sebentar. Partikel mikro jika diberikan secara intravena dapat menghalangi aliran darah di pembuluh kapiler, sehingga dapat mengakibatkan penyumbatan pembuluh kapiler (Jain *et al.*, 2017).

Terapi yang efisien menggunakan teknologi nano dapat dilakukan dengan cara: pertama peningkatan kelarutan dan bioavailabilitas obat, kedua membuat bentuk sediaan baru dan ketiga menggunakan rute pemberian yang lebih baik. Sistem penghantaran obat untuk terapi sel telah dirancang dalam rangka meningkatkan tingkat keamanan obat, serta kemampuan obat mencapai target dengan efek samping minimal. Dengan pemberian sistem ini akan terjadi perbedaan

2. Aplikasi Nanoteknologi Dalam Sistem Penghantaran Obat

Secara garis besar aplikasi teknologi nano ada tiga, yaitu pertama *nanomaterials* meliputi material dengan ukuran nano yang berupa *nanoporous*, *nanoparticles/nanocomposites*, *dendrimers*, *thin film & coatings* dll. Kedua energi nano seperti *solar cell*,

distribusi obat, dimana konsentrasi obat lebih besar di tempat tertentu untuk mencapai tingkat terapi yang diinginkan. Dengan demikian, melalui sistem ini, pengobatan yang ideal semakin nyata dimana salah satu sistem yang memiliki aktivitas farmakologi hanya pada situs target, sedang di kompartemen nontarget jumlah obat serendah mungkin sehingga tidak menimbulkan efek negatif (De Jong & Borm, 2008; Jain *et al.*, 2017; Chauhan & Sharma, 2019; Sa'adon *et al.*, 2019; Shariatnia & Barzegari, 2019; Franco & De Marco, 2020).

Selama dua dekade terakhir, pendekatan dan strategi baru telah dikembangkan untuk mengendalikan beberapa parameter yang dianggap penting untuk meningkatkan kinerja pengobatan, seperti tingkat, periode waktu dan sasaran pengiriman. Inilah awal dari apa yang disebut sistem penghantaran obat dengan menggunakan teknologi nano (Indrawati, 2021).

thermoelectricity, *rechargeable batteries* dan *supercapacitors*, *heat insulation and conductance*). Ketiga *Health and Medical Systems* (*Encapsulation, Delivery & Targeting of Drug, Biomolecular Sensor, Medical Imaging*) (De Jong & Borm, 2008; Jain *et al.*, 2017; McConville *et al.*, 2019; Shariatnia & Barzegari,

2019; Franco & De Marco, 2020; Choudhury *et al.*, 2021; Indrawati *et al.*, 2022).

Pada saat ini, 95% dari semua sistem terapi memiliki profil farmakokinetik masih jauh dari ideal, sistem penghantaran obat yang menghantarkan dan mendistribusikan molekul obat aktif ke lokasi kerja tanpa efek samping masih sedikit. Masalah ini dapat diatasi melalui berbagai penelitian sistem penghantaran obat menggunakan teknologi nano. Secara umum tujuan utama penelitian-penelitian nano-bio-teknologi dalam pemberian obat meliputi: (i) penghantaran dan penempatan target obat yang lebih spesifik; (ii) penurunan toksisitas disamping mempertahankan efek terapi; (iii) keamanan yang lebih besar dan

biokompatibilitas; dan (iv) pengembangan obat baru yang aman lebih cepat. **Tabel 1** memperlihatkan beberapa jenis senyawa kimia dan aplikasi bahan nano sebagai sistem pembawa farmasi (De Jong & Borm, 2008; Indrawati, 2016).

Pada aplikasi terapi, obat dapat diintegrasikan dalam partikel matriks atau melekat pada permukaan partikel. Suatu obat dengan sistem target harus mampu mengendalikan nasib obat pada saat memasuki lingkungan biologis. Sistem nano dengan komposisi yang berbeda dan sifat biologi telah banyak diteliti untuk aplikasi pengiriman obat dan gen (De Jong & Borm, 2008; Jain *et al.*, 2017; Chauhan & Sharma, 2019).

Tabel 1. Partikel nano dan aplikasinya (Indrawati, 2016)

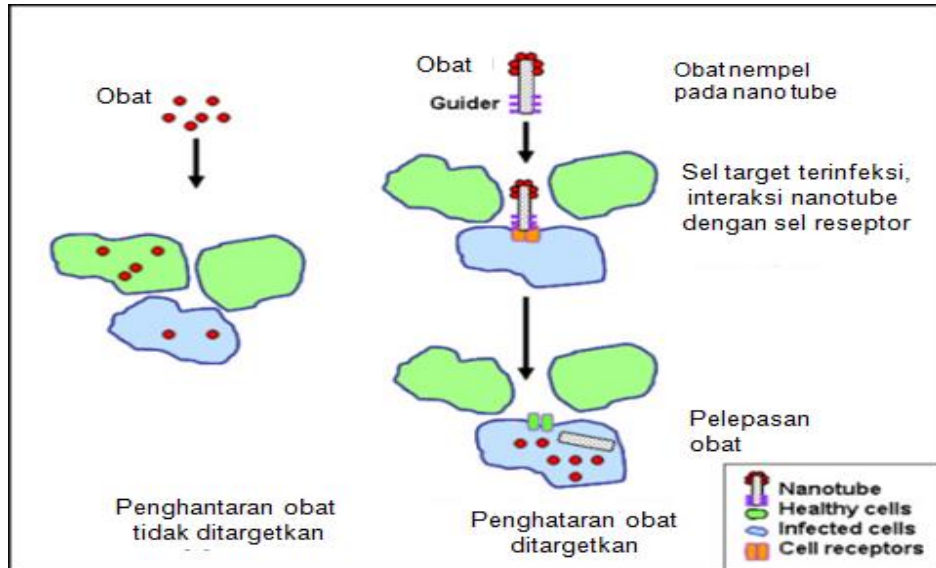
Jenis Partikel	Material	Aplikasi
Bahan alam dan turunannya	Chitosan	Penghantar obat/gen
	Dekstrane	
	Gelatine	
	Alginat	
	Liposom	
	Strach	
Dendrimers	Branched polimer	penghantar obat
Fulleremers	pembawa berbasis karbon	Photodynamics
		penghantar obat
Pembawa polimer	Polylactic acid	penghantar obat/gen
	Poly(cyano)acrylates	
	Polyethyleinimine	

Partikel nano dapat digunakan dalam pemberian obat yang ditargetkan pada lokasi penyakit untuk meningkatkan penyerapan obat yang kelarutannya buruk, meningkatkan obat ke situs tertentu, dan meningkatkan bioavailabilitas obat (Indrawati, 2011). Skema sistem penghantaran obat yang ditargetkan dan tidak ditargetkan ditunjukkan pada **Gambar 6**.

Beberapa obat anti-kanker, termasuk paclitaxel, doxorubicin, 5-fluorouracil dan deksametason telah berhasil diformulasikan menggunakan bahan nano. Partikel nano berbasis *Polylactic*/asam glikolat (PLGA) dan asam *polylactic* (LA) telah dirancang untuk merangkum deksametason, suatu glukokortikoid dengan situs intraseluler. Obat anti-kanker seperti loperamide dan doxorubicin yang terikat bahan nano telah diteliti dapat melintasi barrier darah-otak utuh dan dirilis pada konsentrasi terapeutik dalam otak. Penggunaan material nano termasuk peptida berbasis *nanotube* untuk

menargetkan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) reseptor dan molekul adhesi sel seperti integrin, cadherins dan selectins, adalah pendekatan baru untuk mengendalikan perkembangan penyakit (De Jong & Borm, 2008; Jain *et al.*, 2017; Chauhan & Sharma, 2019).

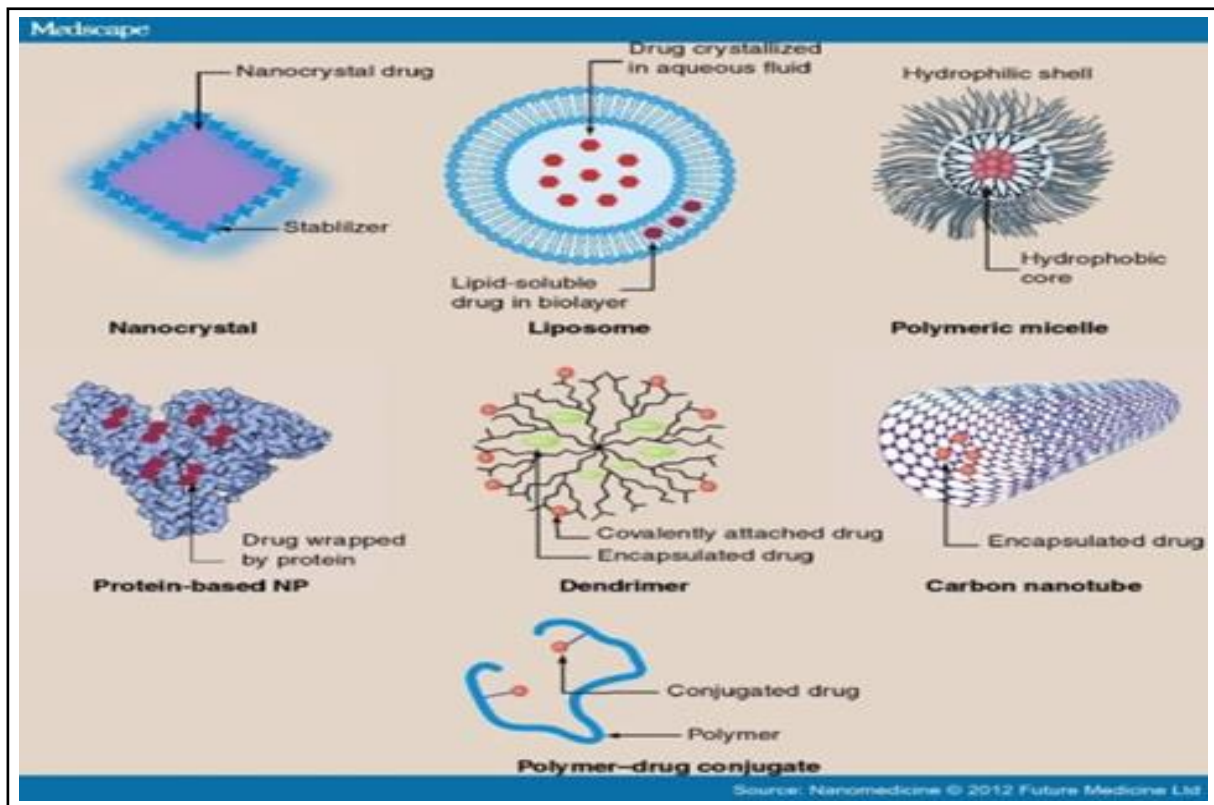
Ukuran nanopartikel dapat memengaruhi distribusi partikel nano, dimana perbedaan ukuran kecil dapat memengaruhi distribusi partikel sebenarnya sehingga bioavailabilitas juga dipengaruhi. Liposom dengan ukuran lebih kecil dari 100 nm klirensnya meningkat dengan bertambahnya ukuran partikel. Namun, tidak semua partikel dengan ukuran di bawah 100 nm akan berperilaku sama, karena komposisi penyusun partikel juga akan memengaruhinya. **Gambar 7** memperlihatkan berbagai konjugasi antara obat dan polimer (Indrawati, 2021)



Gambar 6. Skema sistem pengantaran obat ditargetkan dan tidak ditargetkan (Indrawati, 2014)

Sistem nano dengan komposisi dan sifat biologi yang berbeda telah banyak diteliti untuk aplikasi pengiriman obat dan gen. Hal yang perlu dipahami untuk mendapatkan pemberian obat yang efisien adalah (i) interaksi *nanomaterials* dengan lingkungan biologis, (ii)

menargetkan reseptor ke permukaan sel, (iii) pelepasan obat, pemberian obat ganda, (iv) stabilitas agen terapeutik, dan mekanisme molekuler dari sel sinyal yang terlibat dalam patobiologi penyakit dalam pertimbangan (Parawansah *et al.*, 2016).



Gambar 7. Konjugasi polimer dengan obat pada sistem pengantaran nanopartikel obat (Indrawati, 2016)

3. Peluang Dan Tantangan Sebagai Dampak Perkembangan Teknologi Nano Dalam SPOB

Indonesia sejak zaman dahulu dikenal dengan negara yang kaya akan sumber daya alamnya, negara yang *gemah ripah loh jinawi*. Berbagai macam jenis kekayaan yang ada di negara ini menjadi incaran negara-

negara adidaya, baik sumber daya alam hayati maupun nonhayati, yang dapat diperbaharui maupun tidak dapat diperbaharui. Kekayaan inilah yang dapat dimanfaatkan dengan seoptimal mungkin dengan cara menggunakan ilmu dan teknologi yang sedang berkembang saat ini.

Revolusi sistem penghantaran obat baru menggunakan teknologi nano semakin meningkat dengan meningkatnya penelitian dalam farmakologi dan terapi obat dan saat ini perkembangan nanomedisin didominasi oleh sistem penghantaran obat dan beberapa obat nano yang telah beredar di pasaran (**Tabel 2**). Memanfaatkan peluang dari perkembangan teknologi nano dalam sistem penghantaran obat dapat menjadi salah satu penentu daya saing bangsa dengan beberapa alasan, seperti:

1. Kekayaan yang melimpah ruah yang berupa sumber daya alam, baik mineral maupun flora dan fauna untuk membuat obat dan bahan pembawa obat dengan ukuran nano.
2. Peluang untuk memformulasi sistem penghantaran obat nano yang efektivitasnya lebih baik dan lebih aman.
3. Peluang dalam merancang sistem penghantaran obat nano untuk sampai ke tempat kerjanya (*site action*).
4. Peluang untuk pengobatan penyakit kekurangan enzim dan terapi kanker dengan sasaran yang lebih baik.
5. Meningkatkan kualitas obat di Indonesia dengan efikasi dan keamanan yang lebih baik dan lebih khusus dibandingkan dengan sediaan konvensional.
6. Meningkatkan kepatuhan pasien dan mengurangi biaya pengobatan.
7. Melakukan paten kembali obat-obat yang telah berhasil dipasarkan dengan menggunakan sistem penghantaran obat nano.
8. Letak geografis dan jumlah penduduk Indonesia merupakan pasar yang sangat potensial bagi perkembangan ekonomi dan dunia industri.

Tabel 2. Beberapa contoh obat-obat berbasis *nanocarrier* di pasaran (Indrawati, 2016)

Tipe struktur nano	Brand name	Bahan aktif	Indikasi
Nanokristal obat	Rapamune®	Rapamycin	imunosupresif
	Emend®	Aprepitant	Anti-emetic
	Tricor®	Fenofibrate	Hypercholesterolemia
	Megace®	Megestrol	Anti-anorexia
Liposom	AmBisome®	Amphotericin B	Fungal infections
	Doxil®	Doxorubicin	Ovarian cancer, Kaposi's sarcoma and breast cancer
	Caelyx®	Doxorubicin	Ovarian cancer, Kaposi's sarcoma and breast cancer
	Depocyt®	Cytarabine	Lymphomatous meningitis
	Daunoxome®	Daunorubicin	Kaposi's sarcoma
Polymer–drug conjugates	Adagen®	Adenosine	deaminase Adenosine deaminase enzyme deficiency
	Onscaspar®	L-asparaginase	Acute lymphoblastic leukemia
	Pegasys®	PEGylated IFN- α -2a	Hepatitis C
Polymeric micelles Protein (albumin) nanoparticles Lipid colloidal dispersion	Genexol-PM®	Paclitaxel	Cancer chemotherapy
	Abraxane®	Paclitaxel	Metastatic breast cancer
	Amphotec®	Amphotericin B	Fungal infections

Secara garis besar ada empat tantangan yang dihadapi dalam peluang di atas, yaitu dari segi biologis, keamanan, manufakturing dan finansial (De Jong & Borm, 2008; Indrawati, 2016).

1. Sistem penghantaran obat saat ini mengalami beberapa kendala utama misalnya, waktu penerimaan yang cepat oleh sistem kekebalan tubuh, efisiensi menargetkan rendah dan kesulitan dalam menyeberangi barrier biologis. Kendala ini dapat ditanggulangi melalui pemahaman penuh tentang ilmu dasar transportasi partikel untuk mengontrol dan memanipulasi pemberian obat.
2. Demi masalah keamanan, maka diperlukan pembentukan standar atau bahan acuan dan konsensus

protokol pengujian yang dapat menjadi tolak ukur untuk pengembangan material baru.

3. Pada saat produksi (skala besar), kendala yang dihadapi adalah *scaling up* yang meliputi konsentrasi rendah materi nano, aglomerasi dan proses kimia
4. Masalah finansial juga akan muncul dalam menerapkan produk nano karena kompleksitas permasalahan baru akan muncul. Biaya pengembangan obat nano dan peralatan medis sangat tinggi, sehingga perlu dukungan dari Industri farmasi besar yang mampu menyediakan sumber daya keuangan dan keahlian yang dibutuhkan untuk mencapai keberhasilan.

KESIMPULAN

Nano sains dan teknologi nano dalam ilmu farmasi sangat bermanfaat dalam meningkatkan efektivitas obat dan memiliki potensi besar dalam berkontribusi terhadap perekonomian nasional dan daya saing bangsa, walaupun banyak yang harus dilakukan untuk mengubah keunggulan ilmiah dan teknologi ke bidang ekonomi. Secara garis besar dengan adanya perkembangan sains dan teknologi nano ada tiga manfaat yang akan menjadi tantangan dari pengembangan obat nano di masa yang akan datang, yaitu:

1. Dalam rangka mempercepat peralihan dari penelitian dasar ke teknologi nano menjadi produk farmasi yang dapat digunakan masyarakat umum, diperlukan *database* mengenai toksisitas sebagai fungsi dari bahan, ukuran, bentuk, jenis sel atau hewan, lamanya ekspos dan metode yang digunakan untuk uji toksisitas serta data penyimpanan dan protokol penanganannya.
2. Diperlukan upaya harmonisasi di antara para ilmuwan dalam berbagai disiplin ilmu. Para ahli dari berbagai disiplin ilmu sebaiknya bekerja sama untuk mendapatkan inovasi laboratorium baru ke produk obat komersial, serta diperlukan kerjasama berkelanjutan antara badan pemerintah, perguruan tinggi dan industri farmasi.
3. Seiring dengan kecepatan munculnya teknologi produk nano dan nanomedikal diperlukan sistem peraturan untuk pengawasan, evaluasi, seperangkat pemasaran dan informasi yang jelas untuk produk nano. Oleh karena itu, sebaiknya diupayakan adanya pengembangan kebijakan yang koheren, serta mengintegrasikan dan mengoordinasikan kepentingan akademisi, industri, dan pemerintah.

DAFTAR PUSTAKA

- Chauhan, M.K., & Sharma, P.K. (2019). Optimization and characterization of rivastigmine nanolipid carrier loaded transdermal patches for the treatment of dementia. *Chemistry and Physics of Lipids*, 224, 104794. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2019.104794>
- Choudhury, D., Dutta, K.N., & Kalita, R. (2021). A Review on Transdermal Patches Used As an Anti-Inflammatory Agent. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 14(12), 21–26. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2021.v14i12.43277>
- De Jong, W.H. & Borm, P.J.A. (2008). Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards. *International Journal of Nanomedicine*, 3(2), 133–149. <https://doi.org/10.2147/IJN.S596>
- Delgado-Charro, M.B. & Guy, R.H. (2014). Effective use of transdermal drug delivery in children. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 73, 63–82. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.11.014>
- Franco, P. & De Marco, I. (2020). The use of poly(N-vinyl pyrrolidone) in the delivery of drugs: A review. *Polymers*, 12(5), 18–21. <https://doi.org/10.3390/POLYM12051114>
- Indermun, S., Choonara, Y.E., Kumar, P., Du Toit, L.C., Modi, G., Luttge, R., & Pillay, V. (2014). Patient-controlled analgesia: Therapeutic interventions using transdermal electro-activated and electro-modulated drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(2), 353–366. <https://doi.org/10.1002/jps.23829>
- Indrawati, T. (2011). Sistem Penghantaran Obat Baru Peroral Dengan Pelepasan Terkontrol. *Ilmu Kefarmasian*, 2(1), 27–31.
- Indrawati, T. (2014). *Peluang dan Tantangan Aplikasi Nanoteknologi dan Nanosains pada Sistem Penghantaran Obat Sebagai Penentu Daya Saing Bangsa*.
- Indrawati, T. (2016). *Pemanfaatan Sumber Daya Alam Melalui Sistem Penghantaran Obat dan Kosmetik* (No. 3; 1).
- Indrawati, T., Hakim, Z.R., & Fatimah, F. (2022). *Developing transdermal patch from Momordica charantia L. fruit using polyvinyl alcohol and ethyl cellulose potentially as anti-inflammatory dosage form*. 13.
- Jain, S., Patel, N., Shah, M.K., Khatri, P., & Vora, N. (2017). Recent Advances in Lipid-Based Vesicles and Particulate Carriers for Topical and Transdermal Application. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(2), 423–445. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.10.001>
- Junod, S. W., & Beaver, W. T. (2008). FDA and Clinical Drug Trials: A Short History. *Quick Guide to Clinical Trials*, 25–55. www.fda.gov
- McConville, A., Atchison, J., Roddy, A., & Davis, J. (2019). A wireless smart patch for the controlled repetitive transdermal administration of therapeutic agents. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 294, 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.05.023>
- Mokheena, T., Mochane, M., Tshwafo, M., Liganiso, L., Thekiso, O., & Songca, S. (2016). We are IntechOpen, the world's leading publisher of Open Access books Built by scientists, for scientists TOP 1 %. *Intech*, 225–240. <https://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics>
- Ng, R. (2009). History of Drug Discovery and Development. *Drugs: From Discovery to Approval*, 391–397.
- Parawansah, Wahyuni, & Mahmudah, Z. (2016). Uji Efek Antipiretik dan Antiinflamasi Ekstrak Etanol Buah Pare (*Momordica charantia* L.) terhadap Mencit Jantan. *Jurnal Medula (Jurnal Ilmiah Fakultas Kedokteran Halu Oleo)*, 4(1), 309–315.
- Pina, A. S., Hussain, A., & Roque, A. C. A. (2009). An historical overview of drug discovery. *Methods in Molecular Biology*, 572(1), 3–12. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-244-5_1
- Pratami, D. K., Indrawati, T., Istikomah, I., Farida, S., Pujianto, P., & Sahlan, M. (2020). Antifungal activity of microcapsule propolis from *Tetragonula*

- spp. To *Candida albicans*. *Communications in Science and Technology*, 5(1), 16–21. <https://doi.org/10.21924/cst.5.1.2020.178>
- Sa'adon, S., Abd Razak, S. I., Ismail, A. E., & Fakhruddin, K. (2019). Fabrication of Dual Layer Polyvinyl Alcohol Transdermal Patch: Effect of Freezing-Thawing Cycles on Morphological and Swelling Ability. *Procedia Computer Science*, 158, 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2019.09.027>
- Shariatinia, Z., & Barzegari, A. (2019). Polysaccharide hydrogel films/membranes for transdermal delivery of therapeutics. In *Polysaccharide Carriers for Drug Delivery*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102553-6.00022-2>
- Taylor, D. (2016). The pharmaceutical industry and the future of drug development. In *Issues in Environmental Science and Technology* (Vols. 2016-Janua, Issue 41). <https://doi.org/10.1039/9781782622345-00001>