

ARTIKEL REVIEW: FORMULASI NANOPARTIKEL UNTUK TERAPI KANKER

Astri Sherly Inggriani, Patihul Husni
Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung, Sumedang Km 21 Jatinangor 45363
Telp./Fax. (022) 779 6200
Email : astrisher@gmail.com

ABSTRAK

Kanker merupakan salah satu penyakit penyebab kematian di dunia. Saat ini telah dikembangkan sebuah metode *nanomedicine* yang dapat menargetkan obat ke sel tumor secara spesifik yaitu terapi nanopartikel. Nanopartikel adalah partikel koloid yang dapat berbentuk amorf atau kristal yang memiliki ukuran lebih kecil dari 1 mikron. Tujuan *review* artikel ini adalah untuk mengetahui metode-metode yang dapat digunakan dalam pembuatan nanopartikel. Metode yang dapat digunakan untuk membuat nanopartikel adalah nanopresipitasi, ekstraksi/evaporasi, nanoemulsi, homogenisasi, desolvasi dan emulsifikasi. Berdasarkan penelitian menunjukkan bahwa obat yang diformulasikan nanopartikel memiliki efektivitas yang lebih baik dari pada obat tanpa formulasi nanopartikel

Kata kunci: nanopartikel, kanker, formulasi, karakterisasi

ABSTRACT

Cancer is one of the leading causes of death in the world. Currently it has developed a nanomedicine method that can targetting the drug specifically to tumor cells called nanoparticle therapy. Nanoparticles are colloidal particles that can be amorphous or crystalline which have a size smaller than 1 micron. The purpose of this article review is to determine methods that can be used in the production of nanoparticles. The method that can be used to make nanoparticles are nanoprecipitation, extraction/evaporation, nanoemulsion, homogenization, emulsification and desolvation. Based on the studies show that the drug which formulated by nanoparticle has a better effectiveness than the drug without the nanoparticle formulation.

Keywords: nanoparticle, cancer, formulation, characterization

Pendahuluan

Kanker merupakan salah satu penyakit yang sangat mematikan^[1] Berdasarkan Data *GLOBOCAN*, *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, diketahui bahwa pada tahun 2012 terdapat 14.067.894 kasus baru kanker dan 8.201.575 kematian akibat

kanker di seluruh dunia^[2] Prevalensi penyakit kanker di Indonesia cukup tinggi yaitu mencapai 135.000 kasus pertahun. Hal ini menjadikan Indonesia sebagai negara dengan kasus penyakit kanker terbanyak di wilayah ASEAN setelah Vietnam^[3]. Data tersebut hampir sama dengan data dari Depkes RI pada tahun

2007 yang menyebutkan bahwa prevalensi penyakit kanker di Indonesia mencapai 100 ribu setiap tahunnya^[4].

Kanker adalah pertumbuhan sel yang terjadi secara terus menerus dan tidak terkendali yang dapat merusak jaringan sekitarnya serta dapat menjalar ke tempat yang jauh dari asalnya. Kanker terjadi sebagai akibat mutasi atau perubahan abnormal dalam gen yang bertanggung jawab untuk mengatur pertumbuhan sel^[5].

Penanganan penyakit kanker bermacam-macam mulai dari dukungan psikologi, pembedahan, radioterapi, kemoterapi dan terapi hormon. Hal itu bertujuan untuk memperpanjang waktu hidup pasien beberapa tahun dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Pengobatan dapat diberikan secara tunggal atau dikombinasikan, seperti pembedahan dan kemoterapi^[6]. Namun, terdapat beberapa permasalahan dalam penggunaan kemoterapi konvensional, seperti metabolisme obat yang terlalu cepat, distribusi obat yang tidak sesuai, dan adanya efek pada jaringan yang normal^[7]. Untuk mengatasi permasalahan tersebut

dikembangkan sebuah metode *nanomedicine* yang dapat menargetkan obat ke sel tumor secara spesifik^[7].

National Cancer Institute mendefinisikan nanopartikel sebagai segala bentuk yang berukuran kurang dari 1 mikrometer^[8]. Nanopartikel merupakan partikel koloid yang memiliki ukuran diameter 1-10 nm, dan diformulasikan dengan menggunakan polimer biodegradabel^[9]. Penghantaran obat dengan menggunakan nanopartikel berguna untuk meningkatkan efektivitas, efisiensi obat yang diaplikasikan, dan meningkatkan keamanan obat dengan mencegah obat untuk bereaksi pada tempat yang tidak diharapkan.

Teknologi penghantaran obat menggunakan nanopartikel sukses digunakan pada terapi kanker. Ada beberapa nanopartikel yang dapat digunakan dalam pengobatan kanker yaitu PLGA-ORM Nanopartikel^[10], PCL-PLA-TPGS^[11], NP- HDACIs^[12], DTX-NPs^[13], Shikonin-Act-SLN^[14], BSA-ANZ dan Nab-ABZ^[15], LPI-NPs^[16], LCNP^[17], SH-

siRNA/ ssPEI (SAT) ^[18], PLGA-Fenretinide ^[19].

Metode

Metode review yang digunakan yaitu studi pustaka dengan mengumpulkan beberapa jurnal melalui sarana internet dari web terpercaya seperti *elsevier*. Pencarian pustaka menggunakan kata kunci

nanoparticle formulation for cancer. Dari 33 jurnal yang didapat, dipilih 10 jurnal yang memiliki tema formulasi nanopartikel untuk kanker. Kemudian dilakukan analisis dari 10 jurnal yang didapat. Pencarian fakta dan bahan referensi yang mendukung data diperoleh juga melalui sarana internet.

Hasil

Tabel 1. Perbandingan formulasi nanopartikel untuk terapi kanker

No	Nanopartikel	Platform	Obat	Metode	Ukuran	Pengujian
1.	PLGA-ORM ¹⁰	Poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA)	Ormeloxifene	Teknik nano-presipitasi	~100 nm	Kanker pankreas tikus
2.	PCL-PLA-TPGS ¹¹	3-caprolactone, lactide and D-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS)	Docetaxel	Ekstraksi/evaporasi	200 nm	Sel kanker ovarium (HeLa).
3.	NP-HDACIs ¹²	PLGA-lecithin-PEG	Vorinostat & quisinostat	Teknik nano-presipitasi	vorinostat 72.6 nm & quisinostat 125.6 nm	Kanker prostat dan kolorektal
4.	DTX-NPs ¹³	Chitosan	Docetaxel	Nanoemulsi air dalam minyak	170–227 nm	Sel kanker payudara (MDA-MB-231)
5.	Shikonin-Act-SLN ¹⁴	SLN	shikonin-Act	Homogenisasi panas	70–120 nm	Sel epitel paru-paru (A549)
6.	BSA-ANZ dan Nab-ABZ ¹⁵	-	Albendazole	Desolvasi	BSA-ABZ 10 nm Nab-ABZ 200 nm	Sel kanker ovarium (SKOV3, OVCAR3)
7.	LPI-NPs ¹⁶	cis-[Pt(NH ₃) ₂ (H ₂ O) ₂](NO ₃) ₂	Ciplastin	Mikroemulsi	16-128 nm	Sel melanoma tikus (A375M)
8.	LCNP ¹⁷	Lipid mixture	Docetaxel	Tidak disebutkan	80-90 nm	Kanker prostat tikus
9.	SH-siRNA/ssPEI (SAT) ¹⁸	thiolated BPEI (BPEI-SH) and disulfide-crosslinkedBPEI (ssPEI)	Thiolated	Tidak disebutkan	150-200 nm	Sel kanker kolon tikus
10.	PLGA-Fenretinide ¹⁹	PLGA/PEG	Fenretinide	Emulsifikasi/evaporasi	165-600 nm	Kanker payudara

Pembahasan

Nanopartikel adalah partikel koloid yang berbentuk amorf atau kristal yang memiliki ukuran lebih kecil dari 1 mikron dan berpotensi menjadi skala atom^[20]. Teknologi nanopartikel telah menjadi tren baru dalam pengembangan sistem penghantaran obat^[21] karena memiliki beberapa kelebihan, seperti nanopartikel mampu menembus ruang-ruang antar sel yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel koloidal^[20], memiliki stabilitas tinggi, kapasitas tinggi, terlindung dari degradasi, pelepasan terkontrol, tolerabilitas yang sangat baik dan memungkinkan rute administrasi parenteral, oral, subkutan, optalmik dan rektal^[22], aman dan memenuhi persyaratan dosis^[23].

Dalam pembuatan nanopartikel terdapat beberapa sistem yang dapat digunakan, yaitu polimer nanopartikel, polimer konjugat, liposom, dan nanokristal. Pada tabel 1. Rata-rata nanopartikel diformulasikan dengan menggunakan sistem polimer seperti PLGA/PEG. PGLA merupakan salah satu

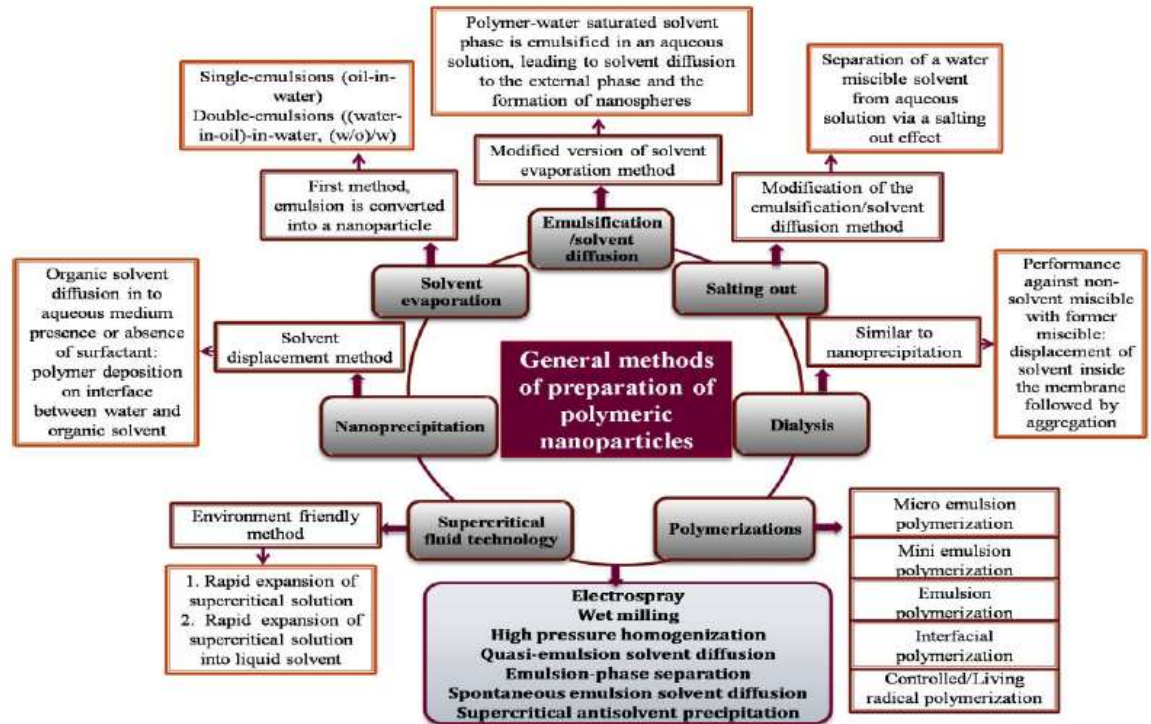
polimer biodegradabel yang paling sering digunakan karena mengalami degradasi hidrolitik yang dimodulasi dengan bermacam-macam faktor seperti komposisi kimia, porositas, hidrofilisitas, hidrofobisitas, morfologi, ukuran molekul dan distribusi molekul^[24] selain itu PGLA memiliki karakter khusus, bersifat inert terhadap bahan aktif namun kompatibel jika dilakukan kombinasi^[25], serta memiliki kemampuan membentuk jaringan. Penelitian telah menunjukkan bahwa PLGA-PEG berperan dalam membentuk sistem penghantaran obat dengan pelepasan obat yang terkontrol dengan lambat yaitu 7 hari (*in vitro*) dan 11 hari (*in vivo*) dengan biodegradasi gradual^[26]. Penggunaan polimer dalam pembuatan nanopartikel dapat ditentukan dengan melihat jenis ikatan yang paling optimal antara gugus fungsi dengan molekul obat, kelebihan spesifik polimer dalam proses biofarmasetis, dan dengan optimasi beberapa alternatif polimer^[21].

Nanopartikel diformulasikan dengan beberapa metode yakni nanopresipitasi, ekstraksi/evaporasi,

nanoemulsi, homogenisasi, desolvasi dan emulsifikasi. Pembuatan nanopartikel PLGA-ORM, NP-NDACIs digunakan metode nanopresipitasi. Pada metode ini terjadi perpindahan pelarut yang melibatkan pengendapan dari polimer dari pelarut organik dan difusi pelarut organik dalam medium berair dengan ada atau tidaknya surfaktan. Polimer, obat dan surfaktan lipofilik dilarutkan dalam air semipolar seperti aseton atau etanol. Larutan tersebut kemudian dituangkan ke dalam larutan yang mengandung stabilizer dengan magnetic stirrer. Nanopartikel terbentuk seketika oleh difusi pelarut yang cepat^[27].

PCL-PLA-TPGS dan PLGA-Fenretinide dibuat dengan metode ekstraksi/evaporasi. Ekstraksi/evaporasi melibatkan dua langkah yaitu emulsifikasi dari larutan polimer ke dalam fase air dan penguapan pelarut polimer. Nanopartikel dihasilkan dengan ultrasentrifugasi dan dicuci dengan air suling untuk

menghilangkan residu stabilizer atau obat bebas kemudian diliofilisasi untuk penyimpanan^[26] DTX-NPs dengan nanoemulsi air dalam minyak yaitu dengan dicampurkannya surfaktan, fase minyak, fase air dan cosurfaktan^[13]. Shikonin-Act-SLN dengan homogenisasi panas. Metode ini dilakukan pemanasan pada suhu tinggi, kemudian dihomogenisasi dengan alat sentrifugasi^[14]. BSA-ANZ dan Nab-ABZ dengan desolvasi, yaitu ABZ dilarutkan dengan pelarut yang sesuai, kemudian dicampur albumin dan dipanaskan. Metode ini tidak diperlukan sentrifugasi untuk membentuk sedimentasi^[15]. Sedangkan pembuatan LPI-NPs menggunakan metode mikroemulsi dengan cara mencampurkan prekursor dan senyawa *leaving group* yang baik, dimana keduanya merupakan senyawa yang larut dalam air. Pembuatan CDDP-I menjadi NPs tidak dapat dilakukan dengan metode *double* emulsi atau nanopresipitasi karena CDDP merupakan molekul anorganik^[16].



Gambar 1. Beberapa metode yang dapat digunakan untuk membuat nanopartikel²⁸

Ada beberapa macam parameter yang digunakan untuk mengkarakterisasi sistem nanopartikel seperti ukuran partikel, analisis dimensi, dan zeta potensial^[24]. Karakterisasi nanopartikel dapat digunakan beberapa jenis alat seperti JEOL-1210 TEM^[10], Dynamic Light Scattering^[11], JEOL JSM-6700F^[11], Zetasizer Nano Z dynamic light scattering detector^[12], Zetasizer Nano ZS^{[13][18]}, Malven Zetasizer^{[15][16][17]}, TEM^[15]. Pada Tabel 1 dihasilkan ukuran partikel dengan range 10-600 nm. Batasan ukuran partikel yang efektif digunakan dalam penghantaran obat masih belum pasti karena nanopartikel pada

sistem penghantaran obat berbeda dengan teknologi nanopartikel secara umum. Diameter partikel rata-rata dan distribusi ukuran akan mempengaruhi stabilitas fisik dan distribusi nanopartikel. Teknik mikroskop elektron berguna untuk memastikan bentuk keseluruhan partikel polimer, yang mana dapat menentukan toksisitasnya^[27]. Semakin kecil ukuran partikel maka semakin besar luas permukaannya, sehingga pelepasan obat akan semakin cepat. Namun kelemahannya yaitu partikel yang lebih kecil cenderung membentuk agregat selama penyimpanan dan transportasi nanopartikel^[27].

Pengujian aktivitas anti kanker dapat dilakukan secara in vitro maupun in vivo dengan menggunakan berbagai jenis sel kanker seperti sel kanker ovarium (HeLa)^[10] (SKOV3, OVCAR3)^[15], sel kanker prostat^[17] dan kolorektal^[12], Sel kanker payudara (MDA-MB-231)^[13], Sel epitel paru-paru (A549)^[14], Sel melanoma tikus (A375M)^[16], kanker kolon^[18], dan kanker payudara^[19]. Pengujian efektivitas dilakukan dengan cara membandingkan obat yang diformulasikan nanopartikel dengan obat tanpa formulasi nanopartikel. Berdasarkan penelitian menunjukkan bahwa obat yang diformulasikan nanopartikel memiliki indeks terapi yang lebih baik dengan tidak adanya toksisitas sistemik pada administrasi kronis^[10], anti-poliferasi yang lebih baik^{[10][16]}, pelepasan obat lebih cepat^[11] efikasi terapi lebih tinggi^[12], dan penetrasi lebih baik^[17]. Namun terdapat penelitian menyatakan bahwa ukuran partikel yang lebih kecil memiliki penghantaran obat yang lebih baik dengan toksisitas yang lebih tinggi^[15].

Simpulan

Nanopartikel adalah partikel koloid yang dapat berbentuk amorf atau kristal yang memiliki ukuran lebih kecil dari 1 mikron. Nanopartikel dapat diformulasikan dengan beberapa metode seperti nanopresipitasi, ekstraksi/evaporasi, nanoemulsi, homogenisasi, desolvasi dan emulsifikasi. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa obat yang diformulasikan nanopartikel memiliki indeks terapi yang lebih baik dengan tidak adanya toksisitas sistemik pada administrasi kronis, anti-poliferasi yang lebih baik, pelepasan obat lebih cepat, efikasi terapi lebih tinggi, dan penetrasi lebih baik.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada Bapak Patihul Husni, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing, dan juga kepada Bapak Rizky Abdullah, PhD., Apt sebagai dosen pengampu mata kuliah Metode dan Desain Penelitian.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan

penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] Kemenkes RI. Data dan Informasi Kesehatan Situasi Penyakit Kanker. Jakarta: : Buletin Jendela Data dan Informsi Kesehatan; 2014. 1-5 p.
- [2] International Agency for Research on Cancer (IARC). Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. GLOBOCAN; 2012.
- [3] WHO. WHO Reference 2007 for Child & Adolescent. Geneva : WHO; 2007.
- [4] Depkes RI. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor : 812/Menkes/SK/ VII/2007 Tentang Kebijakan Perawatan Paliatif; 2007.
- [5] Depkes RI. Pencegahan Kanker Leher Rahim dan Kanker Payudara. Jakarta: Direktorat Pengendalian Penyakit Tidak Menular Direktorat Jenderal PPP Departemen Kesehatan RI; 2009.
- [6] WHO. Cancer Control Knowledge into Action Treatment Knowledge into Action Diagnosis and Treatment. Geneva : WHO Guid Eff Program; 2008.
- [7] Keen J. 2008. Commentary: a step towards a new targeted nanotherapy for pancreatic cancer. *Cancer Biol Ther* 2008;7(10):1591-2.
- [8] Shanker M, Jin J, Branch CD, Miyamoto S, Grimm EA, Roth JA, Ramesh R. 2011. Tumor suppressor gene-based nanotherapy : from test tube to the clinic. *J Drug Deliv* 2011;1-10.
- [9] Sahoo, S., K., Labhasetwar, V. Nanotech Approaches to Drug Delivery and Imaging, *Drug Discov*, 2003;8:1112–1120.
- [10] Khan S, Chauhan N, Yallapu MM, Ebeling MC, Balakrishna S, Ellis RT, et al. Nanoparticle formulation of ormeloxifene for pancreatic cancer. *Biomaterials*. Elsevier Ltd; 2015;53:731–43.
- [11] Ma Y, Zheng Y, Liu K, Tian G, Tian Y, Xu L, et al. Nanoparticles of poly(Lactide-Co-Glycolide)-d-a-Tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate random copolymer for cancer treatment. *Nanoscale Res Lett*. Elsevier Ltd; 2010;5(7):1161–9.
- [12] Wang EC, Min Y, Palm RC, Fiordalisi JJ, Wagner KT, Hyder N, et al. Nanoparticle formulations of histone deacetylase inhibitors for effective chemoradiotherapy in solid tumors. *Biomaterials*. Elsevier Ltd; 2015;51:208–15.
- [13] Jain A, Thakur K, Kush P, Jain UK. Docetaxel loaded chitosan nanoparticles: Formulation, characterization and cytotoxicity studies. *Int J Biol Macromol*. Elsevier B.V.; 2014;69:546–53.
- [14] Eskandani M, Nazemiyeh H. Self-reporter shikonin-Act-loaded solid lipid nanoparticle: Formulation, physicochemical characterization and geno/cytotoxicity evaluation. *Eur J Pharm Sci*. Elsevier B.V.; 2014;59(1):49–57.
- [15] Noorani L, Stenzel M, Liang R, Pourgholami MH, Morris DL. Albumin nanoparticles increase the anticancer efficacy of albendazole in ovarian cancer xenograft model. *J Nanobiotechnology*. 2015;13(1):25.
- [16] Guo S, Wang Y, Miao L, Xu Z, Lin CHM, Huang L. Turning a water and oil insoluble cisplatin derivative into a nanoparticle formulation for cancer therapy. *Biomaterials*. Elsevier Ltd; 2014;35(26):7647–53.
- [17] Cervin C, Tinzl M, Johnsson M, Abrahamsson PA, Tiberg F, Dizeyi N. Properties and effects of a novel liquid crystal nanoparticle formulation of docetaxel in a prostate cancer mouse model. *Eur J Pharm Sci*. Elsevier B.V.; 2010;41(2):369–75.
- [18] Muthiah M, Che HL, Kalash S, Jo J, Choi SY, Kim WJ, et al. Formulation of glutathione responsive anti-proliferative nanoparticles from thiolated Akt1 siRNA and disulfide-crosslinked PEI for efficient anti-cancer gene therapy. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. Elsevier B.V.; 2015;126:322–7.

- [19] Graves R a., Ledet G a., Glotser EY, Mitchner DM, Bostanian L a., Mandal TK. Formulation and evaluation of biodegradable nanoparticles for the oral delivery of fenretinide. *Eur J Pharm Sci.* Elsevier B.V.; 2015;76(April):1–9.
- [20] Buzea C, Pacheco II, Robbie K. Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity. *Biointerphases.* 2007;2(4):MR17–R71.
- [21] Martien R, Adhyatmika, Irianto IDK, Farida V, Dian PS. Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat. *Majalah Farmaseutik.* 2012;8(1):133–44.
- [22] Bawarski WE, Chidlowsky E, Bharali DJ, Mousa SA. Nanomedicine: NBM 2008;4:273.
- [23] Merisko-Liversidge EM, Liversidge GG. Drug Nanoparticles: Formulating Poorly Water-Soluble Compounds. *Toxicol Pathol.* 2008;36(1):43–8.
- [24] Pathak Y, Thassu D. Drug Delivery Nanoparticles Formulation and Characterization. Vol. 191, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences* [First Edition]. 2009. 126-143 p.
- [25] Schellenkens R. C. A., Baltink J. H., Woesthuis E. M., Stellaard F., Kosterink J. G. W., Woerdenbag H. J., dan Frijlink H. W., Film coated tablets (ColoPulse technology) for targeted delivery in the lower intestinal tract: Influence of the core composition on release characteristics. *Pharmaceutical Development and Technology*, ;2012;17(1): 40-47.
- [26] Vij N., Min T., Marasigan R., Belcher C. N., Mazur S., Ding H., et al. Development of PEGylated PLGA nanoparticle for controlled and sustained drug delivery in cystic fibrosis, *J. Nanobiotech.*; 2010;8: 22.
- [27] Sovan Lal Pal, Utpal Jana, P. K. Manna, G. P. Mohanta, R. Manavalan. Nanoparticle: An overview of preparation and Characterization. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 01 (06); 2011: 228-234.
- [28] Bennet D, Kim S. Application of Nanotechnology in Drug Delivery. Chapter 8 : Polymer Nanoparticles for Smart Drug Delivery; intech; 2014:257-310.