

## PROSES DAN APLIKASI NANOPARTIKEL KITOSAN SEBAGAI PENGHANTAR OBAT

Hari Eko Irianto<sup>\*)</sup> dan Ijah Muljanah<sup>\*)</sup>

### ABSTRAK

Kitosan memiliki potensi aplikasi yang sangat luas dan Indonesia memiliki sumber bahan baku yang cukup melimpah untuk mengolahnya, berupa cangkang kepiting dan rajungan serta kulit udang. Kitosan memiliki sifat yang sangat menguntungkan, yaitu *biocompatible*, *biodegradable*, tidak beracun, dan tidak mahal. Saat ini telah banyak penelitian pemanfaatan kitosan menjadi nanopartikel sebagai penghantar obat bagi berbagai target terapi. Nanopartikel kitosan dapat diolah dengan berbagai metode, di antaranya metode ikatan silang emulsi, presipitasi, pengeringan semprot, penggabungan droplet emulsi, gelasi ionik, *reverse micellar method*, dan kompleks polielektrolit. Aplikasi nanopartikel kitosan sebagai penghantar obat dapat dilakukan dengan pemberian secara parenteral, peroral, okular; sebagai vektor penghantar gen *non-viral*, penghantar vaksin, dan terapi fotodinamik.

**ABSTRACT:** *Chitosan nanoparticles: process and their application as drug delivery.*  
By: Hari Eko Irianto and Ijah Muljanah

*Chitosan has wide ranges of potential applications and Indonesia possesses abundant raw material sources such as crab and shrimp shells to produce it. Chitosan have beneficial properties, i.e. biocompatible, biodegradable, non-toxic and inexpensive. Nowadays, several experiments on the preparation of chitosan into nanoparticles and its utilization as drug delivery for various targeted therapies have been conducted. Chitosan nanoparticles can be prepared using various methods, e.g. emulsion cross-linking, precipitation, spray drying, emulsion-droplet coalescence method, ionic gelation, reverse micellar method and polyelectrolyte complex. Applications of chitosan nanoparticles as drug delivery can be performed through diverse administrations including parenteral, peroral and ocular, non-viral gene delivery vectors, vaccine delivery, and photodynamic therapy.*

**KEYWORDS:** *nanoparticles, chitosan, drug delivery*

### PENDAHULUAN

Kitosan pertama kali ditemukan oleh seorang ilmuwan Perancis bernama Ojier pada tahun 1823. Ojier meneliti kitosan hasil ekstrak kerak binatang berkulit keras, seperti udang, kepiting, dan serangga (Anon., 2008). Kitosan mempunyai banyak kegunaan, antara lain untuk flokulasi, menyembuhkan luka, penguat kertas, sarana penghantar obat dan gen serta biomaterial untuk imobilisasi, seperti biomolekul. Kitosan dan nanomagnetik kitosan telah digunakan untuk mengadsorpsi ion Ni (II) dari limbah *electroplating*. Kitosan merupakan biopolimer alami yang menarik disebabkan adanya gugus amino reaktif dan grup fungsional hidroksil. Kitosan memiliki karakteristik biokompatibilitas yang diinginkan serta kemampuan untuk meningkatkan permeabilitas membran. Oleh karenanya kitosan merupakan salah satu matriks imobilisasi yang paling menjanjikan karena memiliki kemampuan membentuk membran, sifat adhesi yang baik, harga murah, tidak beracun,

kekuatan mekanis dan hidrofilisitas yang tinggi serta perbaikan stabilitas (Nakorn, 2008; Erdawati, 2008).

Sumber utama untuk produksi kitosan adalah kitin dan bahan baku yang digunakan untuk mengolahnya tersedia dalam jumlah yang cukup melimpah di Indonesia, terutama cangkang kepiting dan rajungan serta kulit udang. Kitosan merupakan modifikasi polimer karbohidrat alami yang diproses melalui N-deasetilasi parsial kitin. Unit utama pada polimer kitin adalah 2-deoksi-2-(asetilamino) glukosa. Unit tersebut diikat oleh ikatan  $\beta$ -(1,4) glikosida yang membentuk polimer linier rantai panjang. Walaupun kitin tidak larut dalam sebagian besar pelarut, kitosan larut dalam sebagian besar larutan asam organik pada pH kurang dari 6,5 termasuk asam format, asetat, tartrat, dan sitrat. Kitosan tidak larut dalam asam fosfat dan asam sulfat. Kitosan tersedia dalam rentang berat molekul dan derajat deasetilasi yang luas. Berat molekul (BM) dan derajat deasetilasi (DD) adalah faktor utama yang mempengaruhi ukuran partikel, pembentukan partikel, dan agregasi (Tiyaboonchai, 2003).

<sup>\*)</sup> Peneliti pada Balai Besar Riset Pengolahan Produk dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan;  
Email: harieko\_iriato@yahoo.com

Keunggulan karakteristik tersebut membuat kitosan mempunyai aplikasi dan kegunaan yang luas seperti contoh yang telah diuraikan sebelumnya. Di samping itu, mengolahnya menjadi nanopartikel memungkinkan kitosan untuk menjadi penghantar senyawa farmasi atau obat yang lebih efektif. Menurut Tiyaboonchai (2003), efektivitas kebanyakan obat sering dibatasi oleh kemampuannya dalam mencapai sisi aksi terapeutik. Pada sebagian besar pengobatan, khususnya dalam bentuk dosis konvensional, hanya sebagian kecil dosis yang diberikan mencapai sisi target, sedangkan sebagian besar obat terdistribusi pada bagian tubuh lainnya sesuai dengan sifat fisikokimia dan biokimianya.

Tulisan ini akan menguraikan bahasan tentang proses pengolahan nanopartikel kitosan dan aplikasinya dalam dunia farmasi sebagai penghantar obat (*drug delivery*) untuk berbagai penyakit.

## NANOPARTIKEL KITOSAN

Pada teknologi nano, suatu partikel didefinisikan sebagai obyek kecil yang berperilaku seperti unit utuh dalam hal penghantaran dan sifat-sifatnya. Menurut Tiyaboonchai (2003) nanopartikel merupakan partikel koloid padat dengan diameter berkisar antara 1–1000 nm.

Dengan nanoteknologi, material dapat didesain sedemikian rupa dalam orde nano, sehingga dapat diperoleh sifat dan material yang kita inginkan tanpa melakukan pemborosan atom-atom yang tidak diperlukan. Aplikasi nanoteknologi dimaksudkan untuk menghasilkan material berskala nanometer, mengeksplorasi dan merekayasa karakteristik material tersebut, serta mendesain-ulang material tersebut ke dalam bentuk, ukuran, dan fungsi yang diinginkan. Nanopartikel sebagai partikulat material dengan paling sedikit satu dimensi lebih kecil dari 100 nm mempunyai luas permukaan yang besar terhadap perbandingan volume (Siregar, 2009).

Nanopartikel terdiri dari bahan makromolekul dan dapat digunakan untuk terapi sebagai pembantu (*adjuvant*) vaksin atau pembawa obat, yaitu dengan melarutkan, memerangkap, mengenkapsulasi, menyerap atau menempelkan bahan aktif secara kimia. Polimer yang digunakan untuk membentuk nanopartikel dapat berupa polimer sintetik dan alami. Terdapat dua jenis nanopartikel tergantung pada proses penyiapan, yaitu *nanosphere* dan *nanocapsule*. *Nanosphere* mempunyai struktur tipe monolitik (matriks) dan *nanocapsule* berupa struktur tipe dinding. Terminologi nanopartikel diadopsi karena seringkali sangat sulit untuk menetapkan dengan tanpa keraguan apakah partikel tersebut tipe matriks atau membran. Polimer yang memudahkan dalam

penyiapan nanopartikel dapat dipilih berupa polimer yang larut air. Salah satu polimer larut air yang dapat digunakan pada pembuatan nanopartikel untuk tujuan pengobatan adalah kitosan. Kitosan memiliki sifat yang ideal, yaitu *biocompatible*, *biodegradable*, tidak beracun, dan tidak mahal (Tiyaboonchai, 2003). Di samping itu, kitosan merupakan polisakarida pada urutan kedua dalam hal ketersediaannya di alam dan termasuk sebagai polielektrolit kationik (Wu *et al.*, 2005).

Menurut Qi & Xu (2006), nanopartikel kitosan memiliki ukuran 40–100 nm dan muatan permukaan positifnya adalah 50 mV. Kitosan nanopartikel disaring menggunakan membran dengan diameter 0,45 mm dan diotoklaf untuk menghilangkan kontaminan. Nanopartikel stabil pada kondisi proses pemanasan dengan otoklaf.

Dustgani *et al.* (2008) dalam penelitiannya memperoleh nanopartikel kitosan dengan ukuran sekitar 256–350 nm yang diukur dengan menggunakan hamburan sinar laser dinamis (*dynamic laser light scattering*). Menurut mereka, diameter hidrodinamis dari partikel yang diukur dengan menggunakan hamburan sinar lebih besar dibandingkan dengan ukuran yang diperkirakan dengan menggunakan mikroskop, terutama karena tingginya kapasitas pengembangan dari nanopartikel kitosan.

## METODE PEMBUATAN NANOPARTIKEL KITOSAN

Beberapa metode telah digunakan untuk membuat sistem partikulat kitosan. Penentuan metode yang digunakan tergantung faktor-faktor seperti ukuran partikel yang diinginkan, stabilitas kimia dan panas dari bahan aktif, reproduibilitas profil kinetik pelepasan produk akhir dan toksisitas residu yang terkait dengan produk akhir (Agnihotri *et al.*, 2004).

Menurut Agnihotri *et al.* (2004) dan Tiyaboonchai (2003), metode yang dapat digunakan untuk memproduksi mikro dan nanopartikel kitosan dari kitosan adalah metode ikatan silang emulsi (*emulsion cross-linking*), presipitasi (*precipitation*), pengeringan semprot (*spray drying*), metode penggabungan droplet emulsi (*emulsion-droplet coalescence method*), gelasi ionik (*ionic gelation*), *reverse micellar method*, dan kompleks polielektrolit (*polyelectrolyte complex*).

Karakteristik kitosan yang telah digunakan untuk pembuatan nanopartikel kitosan oleh beberapa peneliti bervariasi di antaranya adalah BM 200 kDa dan DD 85% (Dustgani *et al.*, 2008), BM 21 kDa dan DD 87% (Zhang *et al.*, 2010), BM 360 kDa dan DD 95% (Wu *et al.*, 2005), BM 100 kDa dan DD 80% (Kim *et al.*, 2006), serta viskositas 95 mPa dan DD 86% (Grenha *et al.*, 2005). Kitosan komersial diperdagangkan

dengan BM dan DD rata-rata masing-masing adalah 3800–20.000 Dalton dan 66–95% (Agnihotri *et al.*, 2004).

#### Metode Ikatan Silang Emulsi (Agnihotri *et al.*, 2004)

Metode ini menggunakan grup amina fungsional reaktif dari kitosan berikatan silang dengan grup aldehid dari agen ikatan silang. Pada metode ini, emulsi air dalam minyak disiapkan dengan mengemulsikan larutan encer kitosan dalam fase minyak. Droplet (tetesan berukuran kecil) encer distabilkan dengan menggunakan surfaktan yang tepat. Emulsi yang stabil direaksikan dengan bahan yang tepat agar terjadi ikatan silang, misalnya glutaraldehid, untuk mengeraskan droplet. *Microsphere* disaring dan dicuci berulang kali dengan n-heksan diikuti dengan alkohol kemudian dikeringkan. Dengan metode ini, ukuran partikel dapat dikontrol dengan mengendalikan ukuran droplet encer. Tetapi ukuran partikel produk akhir tergantung pada kemampuan bahan ikatan silang yang digunakan mengeraskan dan kecepatan pengadukan selama pembentukan emulsi (Agnihotri *et al.*, 2004).

Metode ini telah digunakan pada preparasi *microsphere* kitosan untuk mengenkapsulasi natrium diklofenak dengan menggunakan dua bahan pengikat silang (glutaraldehid dan asam sulfat) dan perlakuan panas. *Microsphere* adalah bulatan dengan permukaan halus seperti dapat dilihat pada Gambar 1.

#### Koarsivasi/Presipitasi (Agnihotri *et al.*, 2004)

Metode ini memanfaatkan sifat fisikokimia kitosan yang tidak larut pada medium dengan pH alkali,

sehingga presipitasi/koarsivasi terjadi pada saat kontak dengan larutan alkali. Partikel dihasilkan dengan memancarkan larutan kitosan pada larutan alkali seperti natrium hidroksida, NaOH-metanol atau etanadiamin menggunakan nozel udara bertekanan untuk membentuk droplet koaservat. Separasi dan purifikasi dari partikel dilakukan dengan filtrasi/sentrifugasi yang diikuti pencucian dengan air panas dan air dingin secara berurutan. Variasi tekanan udara atau diameter nozel digunakan untuk mengatur ukuran partikel.

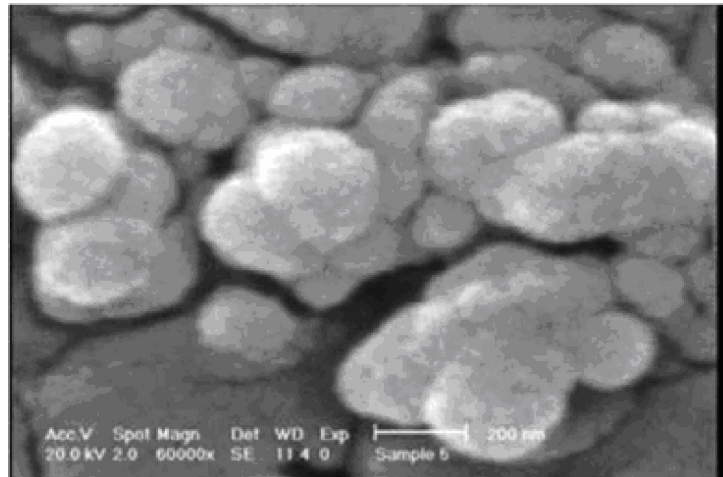
Pada teknik lain, larutan natrium sulfat ditambahkan tetes demi tetes pada larutan kitosan dalam asam encer yang mengandung surfaktan dengan pengadukan dan ultrasonikasi selama 30 menit. *Microsphere* dimurnikan dengan sentrifugasi dan disuspensi kembali dalam air yang telah didemineralisasi. Partikel ditambahkan dengan glutaraldehid agar terjadi ikatan silang.

#### Pengeringan Semprot (Agnihotri *et al.*, 2004)

Pengeringan semprot (*spray drying*) merupakan teknik yang telah dikenal umum digunakan untuk memproduksi tepung, granula atau aglomerat dari campuran obat dan larutan excipien serta suspensi. Metode ini didasarkan pada pengeringan droplet atom dalam aliran udara panas. Di dalam metode ini, pertama-tama kitosan dilarutkan atau didispersikan dalam larutan dan kemudian ditambahkan bahan yang tepat untuk pembentukan ikatan silang. Larutan atau dispersi ini diatomisasi dalam aliran udara panas untuk pembentukan droplet kecil. Dari proses ini, pelarut secara instan menguap dan menghasilkan partikel yang bergerak bebas. Ukuran partikel tergantung pada ukuran nozel, kecepatan aliran semprot, tekanan atomisasi, suhu udara *inlet*, dan tingkat ikatan silang.



Gambar 1. *Scanning electron micrograph* dari *microsphere* kitosan yang diproduksi menggunakan metode ikatan silang emulsi (Agnihotri *et al.*, 2004).



Gambar 2. Morfologi nanopartikel kitosan yang disiapkan dengan metode gelasi ionik (Dustgani *et al.*, 2008).

### Metode Penggabungan Droplet Emulsi (Agnihotri *et al.*, 2004)

Metode ini memanfaatkan prinsip ikatan silang emulsi (*emulsion cross-linking*) dan presipitasi. Presipitasi dihasilkan akibat penggabungan droplet kitosan dengan droplet NaOH. Pertama-tama emulsi stabil yang terdiri dari larutan encer kitosan yang mengandung obat dibuat dalam minyak parafin cair dan kemudian emulsi stabil lain yang mengandung larutan NaOH dibuat dengan cara yang sama. Ketika kedua emulsi dicampur dengan pengadukan berkecepatan tinggi, droplet setiap emulsi akan bertumbukan secara acak dan menggabung. Dengan cara demikian presipitasi droplet kitosan akan menghasilkan partikel ukuran kecil.

Nanopartikel kitosan yang mengandung asam gadopentetat untuk terapi *gadolinium neutron capture* disiapkan dengan metode ini. Ukuran partikel yang diperoleh tergantung dari tipe kitosan. Sebagai contoh, penggunaan kitosan dengan derajat deasetilisasi yang lebih kecil menghasilkan ukuran partikel yang lebih besar, tetapi kandungan obatnya lebih kecil. Partikel yang diproduksi dari kitosan dengan derajat deasetilisasi 100% memiliki ukuran rata-rata 452 nm dengan kemampuan mengandung obat 45%.

### Gelasi Ionik (Agnihotri *et al.*, 2004; Tiyaboonchai, 2003)

Ikatan silang secara fisik melalui interaksi elektrostatis sebagai alternatif dari ikatan silang secara kimia telah diterapkan untuk menghindari kemungkinan toksisitas dari pereaksi dan akibat lain yang tidak dikehendaki. Mekanisme pembentukan nanopartikel kitosan dengan metode ini didasarkan pada interaksi elektrostatis antara grup amina kitosan dan grup muatan negatif polianion seperti tripolifosfat

(TPP). Pembuatan kompleks TPP-kitosan dilakukan dengan meneteskan droplet kitosan ke dalam larutan TPP.

Pada metode gelasi ionik, kitosan dilarutkan dalam larutan asam encer untuk memperoleh kation kitosan. Larutan tersebut kemudian ditambahkan dengan meneteskan ke dalam larutan polianionik TPP sambil diaduk. Akibat kompleksasi antara muatan yang berbeda, kitosan mengalami gelasi ionik dan presipitasi membentuk partikel bulat seperti bola. Dengan demikian, nanopartikel dibentuk secara spontan akibat pengadukan mekanis pada suhu kamar. Ukuran dan muatan permukaan partikel dapat dimodifikasi dengan memvariasi rasio kitosan terhadap bahan penstabil (*stabilizer*).

### Reverse Micellar Method (Agnihotri *et al.*, 2004)

*Reverse micelles* adalah campuran berupa cairan yang terdiri dari air, minyak, dan surfaktan yang stabil secara termodinamika. Secara makroskopis, *reverse micelles* adalah homogen dan isotropik, terstruktur pada skala mikroskopis dalam mikrodomin cairan dan minyak yang dipisahkan oleh lapisan kaya surfaktan. Penyiapan nanopartikel polimerik yang sangat halus dengan distribusi ukuran yang kecil dapat diperoleh dengan menggunakan medium *reverse micelles*. Inti cairan dari tetesan halus *reverse micelles* dapat digunakan sebagai nanoreaktor untuk membuat partikel tersebut. Karena ukuran tetesan *reverse micelles* biasanya terletak antara 1–10 nm, pembuatan nanopartikel yang mengandung obat dalam *reverse micelles* akan menghasilkan partikel yang amat sangat halus dengan distribusi ukuran yang kecil. Karena tetes halus *micelles* dalam Gerak Brownian (gerak acak), mereka mengalami penggabungan secara kontinyu yang diikuti oleh pemisahan kembali dalam skala waktu yang bervariasi

antara milidetik dan mikrodetik. Ukuran, polidispersitas, dan stabilitas termodinamika dipertahankan dalam sistem oleh kesetimbangan dinamik cepat (*rapid dynamic equilibrium*).

Surfaktan dilarutkan dalam pelarut organik untuk membuat *reverse micelles*. Terhadap larutan tersebut, larutan encer dari kitosan dan obat ditambahkan dengan pengadukan secara teratur untuk menghindarkan terjadinya kekeruhan. Fase cair dipertahankan tidak keruh dengan pengadukan untuk menjaga campuran dalam fase mikroemulsi yang transparan. Tambahkan air diberikan untuk mendapatkan nanopartikel dengan ukuran yang lebih besar. Guna mendapatkan ikatan silang, terhadap larutan transparan tersebut ditambahkan bahan ikatan silang sambil diaduk selama semalam. Pelarut organik lalu diuapkan untuk mendapatkan massa kering transparan yang kemudian didispersikan dalam air dan ditambah garam yang sesuai untuk mengendapkan surfaktan. Campuran tersebut selanjutnya disentrifugasi. Larutan supernatan yang merupakan nanopartikel mengandung obat didekantasi. Dispersi cairan yang diperoleh segera didialisis melalui membran dialisis selama 1 jam dan cairan yang didapat, diliofilisasi sehingga dihasilkan serbuk kering.

#### **Kompleks Polielektrolit (Tiyaboonchai, 2003)**

Kompleks polielektrolit adalah istilah untuk menjelaskan kompleks yang dibentuk melalui penggabungan diri (*self-assembly*) polimer kationik dan plasmid DNA. Mekanisme pembentukan kompleks polielektrolit meliputi netralisasi muatan polimer kationik dan DNA yang membentuk hidrofilitas akibat penggabungan diri komponen polielektrolit. Beberapa polimer kationik seperti gelatin dan polietilenimin juga memiliki sifat seperti ini. Nanopartikel terbentuk secara spontan setelah penambahan larutan DNA ke dalam larutan kitosan dalam asam asetat dengan mengaduknya secara mekanis pada suhu kamar. Ukuran kompleks bervariasi antara 50–700 nm.

Metode yang telah berkembang luas adalah gelasi ionik dan kompleks polielektrolit. Metode tersebut menawarkan banyak kelebihan, antara lain metodenya sederhana dan tidak terlalu merepotkan serta tanpa menggunakan pelarut organik atau gaya gunting tinggi (*high shear force*). Metode ini juga dapat diterapkan untuk berbagai kategori obat, termasuk makromolekul yang dikenal sebagai obat yang labil (Tiyaboonchai, 2003).

#### **APLIKASI SEBAGAI PENGHANTAR OBAT**

Pemuatan obat ke dalam sistem nanopartikel dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu inkorporasi dan

inkubasi. Inkorporasi dilakukan selama pembuatan nanopartikel, sedangkan inkubasi dilakukan setelah pembentukan nanopartikel. Pada kedua sistem ini obat melekat secara fisik pada matriks atau diadsorpsi pada permukaan. Pemuatan obat yang maksimum dapat diperoleh melalui inkorporasi obat selama pembuatan partikel, dan kemampuan pemuatan dipengaruhi oleh parameter proses, seperti metode pembuatan, adanya aditif dan lain-lain. Baik obat yang larut maupun yang tidak larut air dapat dimuatkan pada sistem partikulat berbasis kitosan (Agnihotri *et al.*, 2004). Penggunaan kompleks polielektrolit berbasis kitosan sebagai material pembawa yang potensial pada sistem penghantaran obat juga dikemukakan oleh Hamman (2010).

Pelepasan obat dari sistem partikulat berbasis kitosan tergantung pada tingkat ikatan silang, morfologi, ukuran dan densitas dari sistem partikulat, sifat fisikokimia obat serta adanya *adjuvant* yang membantu peningkatan efek pengobatan. Pelepasan secara *in vitro* juga tergantung pada pH, polaritas, dan adanya enzim pada media disolusi. Pelepasan obat dari sistem partikulat kitosan melibatkan tiga mekanisme berbeda, yaitu (a) pelepasan dari permukaan partikel, (b) difusi melalui *swollen ruberry matrix*, dan (c) pelepasan akibat erosi polimer (Agnihotri *et al.*, 2004).

Beberapa aplikasi nanopartikel kitosan di bidang farmasi dan biomedik sebagai alat penghantar obat telah banyak diteliti dengan berbagai target pengobatan.

#### **Pemberian secara Parenteral (*Parenteral Administration*)**

Partikel ukuran nano dapat diberikan secara *intravenous*, karena diameter terkecil kapiler darah sekitar 4 mm. Partikel dengan diameter lebih besar dari 100 nm dapat diambil secara cepat oleh sistem *reticuloendothelial* pada hati, limpa, paru-paru, dan sumsum tulang. Sementara itu, partikel dengan ukuran lebih kecil cenderung memiliki waktu sirkulasi lebih panjang. Partikel bermuatan negatif lebih cepat tereliminasi dibandingkan partikel yang bermuatan positif atau netral. Pembuatan nanopartikel bersifat hidrofilik, tetapi bermuatan permukaan netral merupakan cara yang baik untuk mengurangi fagositosis makrofag dan sekaligus memperbaiki tingkat keberhasilan pengobatan dari partikel bermuatan obat (Tiyaboonchai, 2003).

Obat yang memiliki potensi baik dan menarik untuk diteliti adalah antikanker. Qi & Xu (2006) memperlihatkan bahwa nanopartikel kitosan memiliki aktivitas antitumor yang baik berdasarkan uji terhadap berbagai lini sel kanker secara *in vivo*. Agnihotri *et al.*

(2004) menginformasikan bahwa nanopartikel kitosan bermuatan asam gadopentetat dipreparasi untuk terapi menangkap neutron gadolinium (*gadolinium neutron-capture therapy*). Sifat pelepasan dan kemampuan untuk retensi yang lama dari asam gadopentetat pada sel tumor menunjukkan bahwa nanopartikel berguna sebagai *intratumoral injectable devices* pada terapi menangkap neutron gadolinium. Qi *et al.* (2005) memperlihatkan bahwa nanopartikel kitosan efektif menghambat proliferasi *cell line* karsinoma lambung manusia MGC803 *in vitro* melalui mekanisme berulang dan mungkin merupakan agen yang menguntungkan melawan karsinoma pada manusia.

Penghantaran antiinfeksi, seperti obat antibakterial, antiviral, antifungal, dan antiparasitik adalah penggunaan umum lainnya dari nanopartikel. Rendahnya indeks terapi dari obat antiparasitik, pendeknya umur simpan dari antiviral, dan terbatasnya kemampuan antibiotik untuk berpenetrasi ke sel yang terinfeksi dalam kompartemen intraseluler membuatnya sebagai kandidat yang ideal bagi penghantaran menggunakan nanopartikel (Tiyaboonchai, 2003). Qi *et al.* (2004) membuat antibakterial nanopartikel kitosan menggunakan metode gelasi ionik dengan anion tripolifosfat, dan nanopartikel tersebut memiliki aktivitas antibakterial terhadap *E. coli*, *S. choleraesuis*, *S. typhimurium*, dan *S. aureus*.

#### **Pemberian secara Peroral (Peroral Administration)**

Ide bahwa nanopartikel mungkin dapat melindungi obat yang labil dari degradasi enzimatis dalam saluran pencernaan mendorong dikembangkannya nanopartikel sebagai sistem penghantaran oral untuk makromolekul, protein, dan polinukleotida. Pendekatan ini dikaji secara ekstensif setelah suatu laporan menginformasikan bahwa kadar gula darah pada tikus penderita diabetes berhasil diturunkan setelah mendapat perlakuan pemberian nanopartikel insulin secara oral (Tiyaboonchai, 2003; Ahonkhai *et al.*, 2006).

Sona (2010) menginformasikan kitosan telah digunakan untuk penghantar molekul insulin dengan nanopartikel polimerik sebagai sistem pembawa. Uji *in vivo* pada model tikus penderita diabetes dengan kitosan/poli-( $\gamma$ -asam glutamat) menunjukkan bahwa sistem nanopartikel ini secara efektif menurunkan tingkat gula darah. Kombinasi nanopartikel dekstran sulfat-kitosan efektif sebagai sistem penghantaran sensitif pH dan pelepasan insulin dikendalikan oleh mekanisme disosiasi antar-polisakarida. Alonso *et al.* (2005) menunjukkan bahwa nanopartikel kitosan dapat memperbaiki absorpsi insulin dan memiliki kemampuan berinteraksi dengan mukosa usus.

Zhang *et al.* (2010) meneliti pembuatan nanopartikel untuk penghantar protein dari kitosan larut air dengan natrium tripolifosfat menggunakan metode gelasi ionotropik dengan *bovine serum albumin* (BSA) sebagai model obat dan diperoleh nanopartikel berukuran 100–400 nm. Pengamatan menunjukkan bahwa nanopartikel kitosan larut air dapat memperbaiki dan memperpanjang absorpsi usus terhadap BSA. Dengan demikian, nanopartikel kitosan larut air merupakan sistem penghantar protein yang potensial. Chen *et al.* (2007) membuat formulasi nanopartikel menggunakan kitosan yang dikombinasi dengan sulfobutil eter-7- $\beta$ -natrium siklodekstran untuk penghantar peptida hidrofilik. Grenha *et al.* (2005) berdasarkan hasil penelitiannya mengusulkan penggunaan nanopartikel kitosan mikroenkapsulasi untuk penghantar protein ke paru-paru, di mana kitosan dapat meningkatkan absorpsi peptida. Selain itu, juga disarankan nanopartikel kitosan untuk pengobatan penyakit lokal paru-paru, seperti *cystic fibrosis* atau kanker.

#### **Pemberian secara Okular**

Nanopartikel telah diketahui merupakan pembawa potensial untuk pemberian secara okular. Berbagai observasi menunjukkan bahwa beragam tipe nanopartikel cenderung untuk menempel pada permukaan epitel mata. Semakin lamanya waktu tinggal nanopartikel menyebabkan kecepatan penghilangannya jauh lebih lambat dibandingkan formulasi oftalmologis konvensional, dengan demikian memperbaiki bioavailabilitas obat. Oleh karenanya, nanopartikel telah dikembangkan untuk penghantaran zat aktif dalam tetes mata yang ditargetkan sebagai obat anti-inflamasi, antialergi, dan *beta-blocker*. Di antara polimer mukoadhesif yang telah diteliti, kitosan menarik untuk digunakan sebagai pembawa obat tetes mata karena memiliki efek meningkatkan adsorpsi (Tiyaboonchai, 2003).

Salamanca *et al.* (2006) menguji potensi nanopartikel kitosan sebagai sistem penghantar obat untuk permukaan okular yang dalam pembuatannya menggunakan gelasi ionotropik kitosan dengan pentasodium tripolifosfat. Hasil pengujian menunjukkan bahwa nanopartikel kitosan mudah menembus sel *epitel conjunctiva* dan ditoleransi dengan baik pada permukaan mata kelinci.

#### **Vektor Penghantar Gen Non-Viral**

Walaupun virus dapat secara efektif mentransfer gen ke dalam sel, tetapi kekhawatiran adanya respon imun dari inang (*host*), residu patogenisitas, dan induksi potensial pertumbuhan neoplastik yang diikuti dengan mutagenesis sisipan telah mendorong eksplorasi sistem transfer gen non-viral. Secara

umum, sistem penghantar gen non-viral dipandang lebih aman, karena potensi mutasi dan imunogenik sistem tersebut lebih rendah. Kitosan merupakan vektor penghantar gen yang menjanjikan, dapat memediasi secara efisien transfer gen *in vitro* pada rasio nitrogen dan fosfat 3:5. Pada rasio tersebut, kompleks kitosan-DNA dapat dibuat pada ukuran 50–100 nm dengan muatan permukaan positif sekitar +30 mV (Tiyaboonchai, 2003).

Bowman & Leong (2006) mengulas kemampuan dari nanopartikel kitosan sebagai komponen yang menunjukkan kinerja yang baik di dalam penghantaran gen. Alonso *et al.* (2005) membuat nanopartikel kitosan mengandung plasmid DNA dengan metode gelasi ionotropik. Nanopartikel menunjukkan kemampuan yang baik untuk asosiasi makromolekul dan merupakan sistem yang menjanjikan untuk penghantar transmukosal dari pDNA. Kim *et al.* (2006) menunjukkan bahwa nanopartikel kitosan manosilat memiliki potensi yang baik digunakan untuk sistem penghantar gen secara *in vitro*. Kompleks kitosan manosilat/plasmid penyandi murin IL-12 dapat menghambat pertumbuhan tumor melalui berbagai fungsi, seperti anti-angiogenesis, apoptosis, dan induksi siklus sel.

### Penghantar Vaksin

Nanopartikel sering memperlihatkan efek *adjuvant* yang nyata pada pemberian vaksin secara parenteral karena mungkin dapat langsung diambil oleh sel yang menghasilkan antigen. Selain itu, pada pemberian secara oral dan nasal, nanopartikel dianggap memiliki potensi untuk menghasilkan respons imun pelindung mukosa, yang merupakan salah satu tujuan yang diharapkan pada vaksinologi modern. Target utama pemberian vaksin secara oral adalah *Peyer's patches*. Dengan menginkorporasikan vaksin ke dalam sistem nanopartikel, vaksin terproteksi dari degradasi enzimatis pada perjalanannya menuju jaringan mukosa dan secara efisien diambil oleh sel-M. Tidak seperti pada pemberian secara oral, untuk pemberian secara nasal vaksin harus ditransportasikan melalui jarak yang sangat pendek, tinggal selama 15 menit dalam rongga hidung, serta tidak terpapar pH rendah dan enzim degradatif. Oleh karenanya, pemberian vaksin secara nasal mungkin tidak perlu diformulasikan sebagai nanopartikel, dan mungkin diberikan sebagai larutan atau serbuk sehingga memperpanjang waktu kontak antara formulasi dan jaringan hidung (Tiyaboonchai, 2003).

Gordon *et al.* (2008) membuat nanopartikel kitosan yang dimuati dengan model ovalbumin (OVA) antigen protein dalam sistem penghantar vaksin. Jumlah OVA yang dapat diadsorpsi oleh nanopartikel kitosan tinggi

dengan efikasi adsorpsi lebih besar dari 95%. Pengamatan *in vitro* menggunakan aktivasi imunologis sel dendritik murin menunjukkan bahwa sekitar 50% dari total protein dilepaskan oleh nanopartikel kitosan dalam waktu 10 hari.

### Terapi Fotodinamik

Terapi fotodinamik (PDT) semakin dikenal sebagai perlakuan alternatif untuk kanker. Namun agen terapi fotodinamik, seperti fotosensitizer (PS) terbatas aplikasinya sebagai akibat dari fotosensitivitas kulit berkepanjangan, kurang larut dalam air, dan selektivitas tidak memadai, seperti yang ditemukan pada sejumlah terapi kimia. Nanopartikel magnetik kitosan dapat memberikan biokompatibilitas, biodegradabilitas, tidak beracun dan kelarutan air yang sangat baik tanpa mengganggu penargetan magnetiknya (*magnetic targeting*). Nanopartikel kitosan penargetan magnetik (MTCNPs) dibuat dan dirancang sebagai sistem penghantar obat dan agen pencitraan (*imaging agent*) untuk PS yang didesain sebagai PS 2,7,12,18-tetrametil-3,8-di-(1-propoksietil)-13,17-bis-(3-hidroksipropil) porfirin (PHPP). PHPP-MTCNPs dapat digunakan dalam PDT penargetan yang dimonitor dengan pencitraan resonan magnetik (*magnetic resonance imaging*) dengan penargetan dan kemampuan pencitraan yang sangat baik (Sun *et al.*, 2009).

### PENUTUP

Nanopartikel kitosan memiliki prospek yang baik untuk diterapkan pada industri farmasi, khususnya sebagai penghantar obat dengan berbagai target pengobatan. Nanopartikel kitosan diperkirakan memiliki harga yang tinggi, sehingga layak untuk dikembangkan di Indonesia. Oleh karena itu perlu dilakukan pengkajian pengembangan industri kitosan di Indonesia dengan kapasitas yang disesuaikan kebutuhan yang mengikuti perkembangan permintaan terhadap nanopartikel kitosan oleh industri farmasi. Kitosan dapat diproduksi pada rentang bobot molekul yang lebar, memudahkannya dalam pengembangan formulasi nanopartikel sesuai yang dibutuhkan.

### DAFTAR PUSTAKA

- Agnihotri, S.A., Mallikarjuna, N.N., and Aminabhavi, T.M. 2004. Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery. *J. of Controlled Release* 100: 5–28.
- Ahonkhai, E.I., Arhewoh, I.M., and Okhamafe, A.O. 2006. Effect of solvent type and drying method on protein retention in chitosan-alginate microcapsules. *Trop. J. Pharm. Res.* 5 (2): 583–588.
- Alonso, M.J., Csaba, N., Sande, M.A., Sanches, A., and Lopez, C.R. 2005. Nanoencapsulation of macro-

- molecules. *Proceeding of the 15th International Symposium on Microencapsulation, Parma (Italy), September 18–21, 2005*. p. 451–452.
- Anonim. 2008. Chitosan: Apakah manfaat chitosan? *Naturakos Vol. III (7)*: 10–12.
- Bowman, K. and Leong, K.W. 2007. Chitosan nanoparticles for oral drug and gene delivery. *Int. J. Nanomedicine*. 2006 June; 1 (2): 117–128.
- Chen, Y., Chan, P., and Benson, H.A.E. 2007. Formulation development of chitosan-based nanoparticles for delivery of a hydrophilic hexapeptide. *Proceeding of the 4th International Peptide Symposium in Conjunction with the 7th Australian Peptide Conference and the 2nd Asia-Pacific International Peptide Symposium (Ed. Wilce, J.)*. Australian Peptide Association. p. 1–2.
- Dustgani, A., Farahani, E.V., and Imani, M. 2008. Preparation of chitosan nanopartikel loaded by dexamethasone sodium phosphate. *Iranian J. of Pharmaceutical Science* 4 (2): 111–114.
- Erdawati, 2008. Kapasitas adsorpsi kitosan dan nanomagnetik kitosan terhadap ion Ni (II). *Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi II*, Universitas Lampung, 17–18 November 2008. (3): 248–256.
- Gordon, S., Saupe, A., McBurney, W., Rades, T., and Hook, S. 2008. Comparison of chitosan nanoparticles and chitosan hydrogels for vaccine delivery. *J. Pharm. Pharmacol.* 2008 Dec;60(12):1591–1600.
- Grenha, A., Seijo, B., and Remunan-Lopez, C. 2005. Microencapsulated chitosan nanoparticles for long protein delivery. *European Journal of Pharmaceutical Science* 25: 427–437.
- Hamman, J.H. 2010. Chitosan based polyelectrolyte complexes as potential carrier materials in drug delivery systems. *Marine Drugs* 8: 1305–1322.
- Kim, T.H., Jin, H., Kim, H.W., Cho, M.H., and Cho, C.S. 2006. Mannosylated chitosan nanoparticle-based cytokine gene therapy suppressed cancer growth in BAB/c mice bearing CT-26 carcinoma cells. *Mol. Cancer Ther* 5 (7): 1723–1732.
- Nakorn, P.N. 2008. Chitin nanowhisker and chitosan nanoparticles in protein immobilization for biosensor applications. *J. of Metals, Materials and Minerals* 18 (2): 73–77.
- Qi, L., Xu, Z., Jiang, X., Hu, C., and Zou, X. 2004. Preparation and antibacterial activity of chitosan nanoparticles. *Carbohydrate Research* 339 (16): 2693–2700.
- Qi, L., Xu, Z., Li, Y., Jiang, X., and Han, X. 2005. In vitro effects of chitosan nanoparticles on proliferation of human gastric carcinoma cell line MGC803 cells. *World J. Gastroenterol* 11 (33): 5136–5141.
- Qi, L. and Xu, Z. 2006. In vivo antitumor activity of chitosan nanoparticles. *Bioorganic & Medical Chemistry Letters* 16: 4243–4245.
- Salamanca, A.E., Diebold, Y., Calonge, M., Garcia-Vazquez, C., Callejo, S., Vila, A., and Alonso, M.J. 2006. Chitosan nanoparticles as a potential drug delivery system for the ocular: toxicity, uptake mechanism and in vivo tolerance. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 47 (4): 1416–1425.
- Siregar, M. 2009. *Pengaruh Berat Molekul Kitosan Nanopartikel untuk Menurunkan Kadar Logam Besi (Fe) dan Zat Warna pada Limbah Industri Tekstil Jeans*. Tesis. Sekolah Pascasarjana. Universitas Sumatera Utara. Medan.
- Sona, P.S. 2010. Nanoparticulate drug delivery system for the treatment of diabetes. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures* 5 (2): 411–418.
- Sun, Y.S., Chen, Z., Yang, X., Huang, P., Zhou, X., and Du, X. 2009. Magnetic chitosan nanoparticles as a drug delivery system for targeting photodynamic therapy. *Nanotechnology* 20, 135102: 8 pp.
- Tiyaboonchai, W. 2003. Chitosan nanoparticles: A promising system for drug delivery. *Naresuan University Journal* 11 (3): 51–66.
- Wu, Y., Yang, W., Wang, C., Hu, J., and Fu, S. 2005. Chitosan nanoparticles as a novel delivery system for ammonium glycyrrhizinate. *International Journal of Pharmaceutics* 295: 235–245.
- Zhang, H.H., Wu, S., Tao, Y., Zang, L., and Su, Z. 2010. Preparation and characterization of water-soluble chitosan nanoparticles as protein delivery system. *J. of Nanomaterials* Vol. 2010, Article ID 898910. Doc: 10.1155/2010/898910. 5 pp.