

## SISTEM PENGHANTARAN OBAT TERTARGET, MACAM, JENIS-JENIS SISTEM PENGHANTARAN, DAN APLIKASINYA

Lina Winarti

Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi Universitas Jember

### ABSTRACT

*Development of methods to improve delivery of drugs for treating dangerous disease like cancer and viral infections are very important today. Selectivity in therapy is needed, hence capability to deliver drugs at specific site being studied in order to reduce toxicity and unwanted side effect at non target site. Many drugs delivery from passive targeting to active targeting delivery will be improved to reach that purpose. Because this system is very important for cancer therapy, many cytotoxic agent have been approved by clinical examination. Besides that targeting drug delivery is very useful for neurological diseases such as alzheimer, liver diseases, kidney, lung, and colon diseases.*

**Keywords:** Targeting drug delivery, kinds of targeted drug delivery, targeting delivery vehicle, application of targeting drug delivery.

**Korespondensi (Correspondence):** lhinna\_w@yahoo.com

Pengembangan metode untuk memperbaiki penghantaran obat yang digunakan pada penyakit-penyakit yang membahayakan jiwa seperti kanker dan infeksi virus sangat dibutuhkan saat ini. Menurut Paracelsus (1493-1541) semua substansi adalah racun, tidak ada satupun yang bukan racun, dosis yang tepat yang membedakan antara racun dan obat. Oleh karena itu kemampuan penghantaran obat pada target spesifik banyak diteliti dan dikembangkan dalam penelitian farmasi untuk mengurangi toksisitas dan efek samping yang tidak diinginkan pada tempat nontarget<sup>1</sup>.

Selektifitas dalam pengobatan sangat dibutuhkan, sebagai contoh pengobatan kanker. Kanker merupakan penyakit kompleks dimana antara sel kanker dan sel normal tidak dapat dibedakan, sehingga banyak obat kanker yang menunjukkan bahwa antara rasio efek samping dan efek bermanfaatnya saling overlap. Hal tersebut merupakan tantangan bagi industri farmasi untuk mengembangkan sistem penghantaran tertarget yang memiliki fungsi spesifik pada target aksi tertentu.

Tujuan utama pengembangan sistem penghantaran tertarget adalah untuk meningkatkan kontrol dosis obat pada tempat spesifik seperti pada sel, jaringan, atau organ, sehingga akan mengurangi efek samping yang tidak diinginkan pada organ non target. Suatu molekul obat sangat sulit mencapai tempat aksinya karena jaringan seluler yang kompleks pada suatu organisme, sehingga sistem penghantaran ini berfungsi untuk mengarahkan molekul obat mencapai sasaran yang diinginkan.

Konsep sistem penghantaran obat tertarget mulai dikembangkan pada awal abad 20 ketika Paul Erlich menemukan konsep "magic bullet" yang menekankan pada penghantaran obat yang ditujukan

pada target spesifik. Kebanyakan sistem penghantaran obat bersifat tertarget pasif, sehingga untuk mengkonversi menjadi sistem penghantaran tertarget aktif, sistem penghantaran obat dibuat lebih pintar melalui penggabungan dengan ligan yang dapat dikenali oleh reseptor pada target sel. Keuntungan sistem penghantaran tertarget selain dapat mengurangi toksisitas dengan mengurangi efek samping yang ditimbulkan, juga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan mereduksi biaya pemeliharaan kesehatan.

### KONSEP SISTEM PENGHANTARAN OBAT TERTARGET

Sistem penghantaran obat tertarget dapat dibedakan menjadi 2, yaitu sistem tertarget aktif dan tertarget pasif. Sistem penghantaran tertarget pasif bertujuan meningkatkan konsentrasi obat pada tempat aksi melalui pengurangan interaksi yang tidak spesifik dengan mendesain sifat fisikakimia sistem penghantaran yang digunakan, meliputi: ukuran, muatan permukaan, hidrofobisitas permukaan, sensitivitas pada pemicu, dan aktivitas permukaan sehingga dapat mengatasi barrier anatomi, seluler, dan subseluler dalam penghantaran obat. Contoh sistem penghantaran jenis ini yaitu: liposom, mikro/nanopartikel, misel, dan konjugat polimer. Sebaliknya sistem penghantaran tertarget aktif merupakan sistem penghantaran tertarget pasif yang dibuat lebih spesifik dengan penambahan "homing device" yaitu suatu ligan yang dapat dikenali oleh suatu reseptor spesifik kemudian berinteraksi dengan reseptor tersebut yang bertujuan untuk meningkatkan konsentrasi obat pada tempat yang diinginkan.

### SISTEM PENGHANTARAN TERTARGET PASIF

Desain sistem penghantaran obat yang baik dan berhasil digunakan dalam

terapi harus memperhatikan barrier yang harus dilalui oleh obat sehingga sampai pada tempat aksi. Selain itu pemahaman tentang sifat unik tertentu dari target sel dan jaringan juga perlu dipertimbangkan agar dapat mendesain sistem penghantaran yang dapat mengakumulasi obat pada target aksi. Terdapat 3 pertimbangan utama untuk membentuk sistem penghantaran yang stabil, yaitu (1) sistem tersebut harus memiliki stabilitas fisikakimia yang cukup sehingga obat tidak terdisosiasi atau terdekomposisi dari sistem penghantarnya sebelum mencapai tempat aksi<sup>2</sup>, (2) setelah sampai pada target aksi, sistem penghantar harus melepaskan obat dalam jumlah yang cukup untuk menimbulkan efek terapi<sup>3</sup>, (3) sistem penghantar yang digunakan (carrier) harus terdegradasi dan dapat dieliminasi dari tubuh untuk menghindari toksisitas jangka panjang atau imunogenisitas<sup>4,5</sup>.

Sifat fisikakimia sistem penghantaran obat berperan penting pada aktivitas *in vivo*, antara lain berat molekul, ukuran, hidrofobitas permukaan, muatan permukaan, dan sensitivitas pada trigger.

#### Berat Molekul dan Ukuran

Ukuran dan berat molekul sistem penghantaran obat yang optimal dipengaruhi oleh fisiologi sirkulasi dan ekskresi. Molekul berukuran 30kDa atau kurang akan mengalami eliminasi yang cepat melalui tubulus ginjal, demikian pula molekul-molekul metabolit obat yang sudah ditransformasi menjadi lebih hidrofil serta berukuran kecil akan sangat mudah dikeluarkan melalui ginjal. Untuk menghindari pembersihan cepat melalui ginjal, sistem penghantaran didesain dengan ukuran lebih dari 30 kDa<sup>6</sup>. Selain itu sel endotelial pembuluh darah juga merupakan hambatan penetrasi obat karena antara satu sel dengan sel yang lain bersatu dengan ikatan yang kuat dan ketat (*tight junction*) yang sukar ditembus molekul dengan ukuran > 10 nm. Namun demikian terdapat organ-organ yang dapat dilalui oleh sistem penghantaran dengan ukuran diameter 100 hingga 200nm seperti liver, limpa, dan sumsum tulang karena organ ini memiliki kapiler sinusoidal, sehingga suatu sistem penghantaran obat dapat berdifusi ke dalam ruang interstitial organ ini dengan mudah. Pada tumor yang padat sel endotelial kurang terbentuk dengan baik sehingga memungkinkan penetrasi partikel > 200 nm. Pada tumor juga terdapat sistem limfatik yang kurang sempurna sehingga pembersihan partikel asing juga buruk<sup>7,8</sup>. Fenomena ini dalam kondisi patologi disebut EPR (*enhanced permeation and retention*) yang banyak dieksploitasi untuk penanganan tumor secara klinik<sup>9,10</sup>.

Permeasi sistem kapiler darah juga meningkat pada kondisi inflamasi sehingga memudahkan penetrasi molekul dengan ukuran > 200 nm. Sistem pembersihan oleh sistem mononuklear fagosit juga harus

diperhatikan pada partikel dengan ukuran 100nm hingga 7µm karena partikel dengan ukuran ini akan mudah dikenali dan dibersihkan oleh sistem tersebut<sup>3</sup>.

#### Hidrofobitas Permukaan

Sistem fagosit mononuklear bertugas membersihkan partikel asing dari tubuh seperti virus, bakteri, dan protein terdenaturasi. Proses pembersihan oleh sistem ini diawali dengan adsorpsi opsonin (plasma protein) pada permukaan partikel asing yang masuk, kemudian makrofag mengenali partikel yang terbungkus opsonin dan melakukan fagositosis. Tendensi makrofag untuk mengambil partikel yang bersifat lipid digunakan untuk mendesain liposom tertarget pada sistem fagosit mononuklear untuk mempotensiasi sistem imun dengan menggunakan interferon-γ sebagai agen pengaktif makrofag. Sebaliknya apabila sistem penghantaran didesain untuk tertarget pada sel lain maka interaksi dengan sistem fagosit mononuklear harus diminimalisir dengan melapisi partikel dengan material bersifat hidrofilik seperti PEG (polietilenglikol). Liposom yang dilapisi dengan PEG tersirkulasi lebih lama di dalam tubuh dibanding liposom yang tidak dibungkus dengan material hidrofilik<sup>10,11</sup>.

#### Muatan Permukaan

Sediaan liposom yang bersifat netral akan tersirkulasi lebih lama dalam tubuh, sedangkan yang muatan permukaannya negatif akan cepat dibersihkan oleh sel Kupfer yang ada di liver<sup>12,13</sup>. Liposom dengan muatan positif akan berinteraksi dengan muatan negative plasma protein dalam sirkulasi darah sehingga dikenali sebagai obyek asing oleh sistem imun<sup>14</sup>. Namun demikian apabila muatan positif permukaan berlebih maka akan berinteraksi kuat dengan proteoglikan pada sel endotelial yang bermuatan negatif dan terdeposit di tempat tersebut sehingga pada sistem penghantaran yang membawa material genetik seperti DNA dapat memediasi ekspresi gen pada sel endotelial tersebut<sup>15</sup>.

#### Sensitivitas Terhadap Pemicu

Desain sistem penghantaran yang pelepasannya dapat dipicu oleh suatu trigger dibuat dengan penggabungan suatu material fisikakimia fungsional yang stabil selama distribusi namun sensitif dengan berbagai stimulus di tempat aksi. Stimulus yang menginduksi pelepasan obat dapat berupa faktor eksternal seperti panas, radiasi, atau yang berasal dari proses biologi yaitu penurunan pH, transformasi enzimatis, atau perubahan pada potensial redoks. Dalam mendesain sistem ini juga perlu memenuhi beberapa kriteria seperti sistem tetap stabil selama distribusi dan stimulus pelepasannya spesifik di tempat aksi kemudian sistem cukup sensitif terhadap stimulus untuk menghasilkan pelepasan yang efektif, selain itu mekanisme

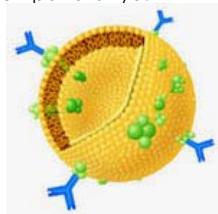
pemicu pelepasan harus sesuai dengan sistem penghantaran yang dibuat seperti stabil dalam sirkulasi darah dan terdeposisi selektif di target aksi.

**JENIS-JENIS SISTEM PENGHANTARAN TERTARGET**

Berbagai jenis pembawa obat dalam sistem penghantaran tertarget, antara lain: liposom, polimer misel, nanopartikel, dendrimers dan lain sebagainya. Sistem penghantaran obat yang digunakan harus memenuhi persyaratan ideal antara lain: harus tidak beracun, biokompatibel, non-immunogenik, biodegradabel, dan menghindari pengenalan oleh mekanisme imun host.

**Liposom**

Liposom atau gelembung lemak merupakan partikel koloid yang dibuat menggunakan molekul, fosfolipid dan merupakan sistem penghantaran yang paling umum digunakan untuk penghantaran obat tertarget<sup>16</sup>. Sistem penghantaran ini menarik banyak minat peneliti karena berperan penting dalam meningkatkan efek terapi, keamanan, dan efikasi berbagai obat termasuk antitumor, antiviral, antimikrobal, dan vaksin<sup>17</sup>. Liposom tidak beracun, non-hemolitik dan non-immunogenik bahkan setelah suntikan berulang. Sifatnya biokompatibel dan biodegradable dan dapat dirancang untuk menghindari mekanisme pembersihan sistem retikuloendotelial (RES), ginjal atau inaktivasi secara kimiawi dan enzimatik. Kekurangan liposom in vivo merupakan pembersihan segera oleh sistem RES dan stabilitas yang relatif rendah in vitro. Untuk mengatasi hal ini, polietilen glikol (PEG) dapat ditambahkan ke permukaan liposom. Meningkatkan persen mol PEG pada permukaan liposom 4-10% meningkatkan secara signifikan waktu sirkulasi in vivo 200-1000 menit. Untuk memperbaiki terapi dengan sistem ini perlu modifikasi permukaan dengan ligan agar meningkatkan penghantaran menjadi lebih selektif. Hal ini penting untuk transportasi dan penghantaran in vivo makromolekul, termasuk antisense, aptamers oligonukleotida, dan gen, yang tidak seperti kebanyakan obat konvensional, kurang tersirkulasi dengan baik dan sering membutuhkan serapan seluler oleh fusi, endositosis, atau proses lainnya untuk mencapai tempat aksinya.

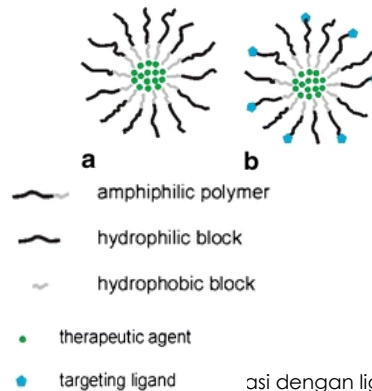


Gb 1. Ligan pentarget melekat

**Polimer Misel**

Misel adalah partikel koloid dengan ukuran dalam kisaran 5-100 nm. Misel terdiri dari amfifil atau bahan aktif permukaan (surfaktan), dimana sebagian besar kepala merupakan kelompok-hidrofilik dan ekor hidrofobik. Pada konsentrasi rendah dalam medium berair, amfifil berupa monomer dalam larutan, namun ketika konsentrasi meningkat, agregasi dan self-assembly berlangsung sehingga misel terbentuk<sup>18</sup>. Konsentrasi di mana misel yang terbentuk disebut sebagai konsentrasi misel kritis (CMC). Pembentukan misel dipicu oleh penataan ekor hidrofobik yang mengarah ke keadaan yang menguntungkan entropi. Fungsionalisasi misel sebagai penghantar obat dapat ditingkatkan dengan cara menempelkan ligan pentarget yang secara khusus mengenali dan mengikat reseptor yang diekspresikan pada sel tumor.

Misel juga sangat menarik digunakan dalam pemberian obat yang ditargetkan pada sel-sel kanker karena: 1) akumulasi misel polimer pada tumor dapat meningkat karena efek EPR sehingga pendekatan pentargetan pasif dapat berlaku di sini; 2) polimer misel dapat dibuat sensitif terhadap perubahan suhu atau pH, yang berpotensi berguna untuk penghantaran obat yang ditargetkan pada kanker, karena banyak proses patologis dalam jaringan kanker yang disertai dengan peningkatan suhu atau keasaman; 3) Ligan yang berinteraksi dengan reseptor spesifik untuk sel-sel kanker juga dapat melekat pada unit hidrofilik dari misel. Pendekatan ini dikenal sebagai penargetan aktif<sup>19</sup>.



asi dengan ligan<sup>18</sup>

**Nanopartikel**

Nanopartikel adalah sistem koloid dengan ukuran submikron (< 1 μm) terbuat dari berbagai macam bahan dalam berbagai komposisi. Vektor nanopartikel meliputi: liposom, misel, dendrimers, nanopartikel lipid padat, nanopartikel logam, semikonduktor nanopartikel dan polimer nanopartikel<sup>20</sup>. Nanopartikel sangat baik untuk penargetan tumor karena sifat unik yang mampu melekat pada tumor padat. Pertumbuhan tumor padat yang cepat menyebabkan drainase

limfatik pembuluh darah yang jelek serta peningkatan efek permeabilitas dan retensi (EPR) yang memungkinkan nanopartikel terakumulasi di lokasi tumor. Penelitian menunjukkan bahwa sistem penghantaran nanopartikel memungkinkan konsentrasi obat pada tumor mencapai 10 - 100 kali lipat lebih tinggi dibandingkan ketika pemberian obat bebas. Selain pentargetan tumor secara pasif melalui efek EPR, lokalisasi intratumoral nanopartikel dapat lebih ditingkatkan dengan pentargetan aktif melalui konjugasi partikel dengan molekul kecil pengenal tumor spesifik seperti asam folat, tiamin, dan antibodi atau lektin<sup>21</sup>.

#### Dendrimer

Dendrimer merupakan makromolekul dengan struktur bercabang dan terdiri atas inti, cabang dan gugus ujung<sup>19</sup>. Dendrimer yang didekorasi dengan bioaktif ligan yang terbuat dari peptide dan sakarida pada gugus perifer, membentuk nanomaterial yang memiliki sifat mampu berikatan dengan reseptor spesifik. Pada level selular konjugat bioaktif dendrimer dapat berinteraksi dengan sel berdasar afinitas dan selektivitas sehingga menarik banyak minat karena potensi pentargetan untuk desain sistem penghantaran obat. Selain itu konjugat dendrimer juga banyak dipelajari karena dapat menaikkan stabilitas, solubilitas, dan absorpsi berbagai jenis tipe bahan aktif terapeutik.

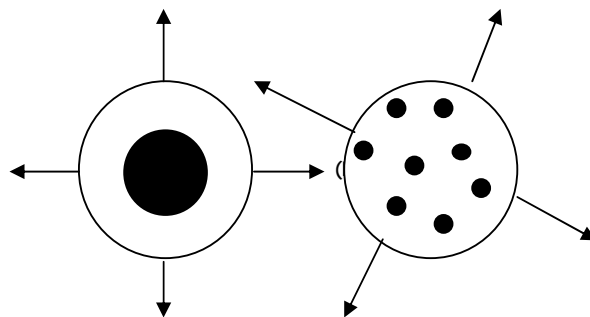
#### SISTEM PENGHANTARAN TERTARGET AKTIF

Sistem penghantaran tertarget ini dapat diklasifikasikan menjadi 3, yaitu target ke organ, target ke sel, dan target subseluler. Sistem penghantaran yang ditargetkan di organ dimaksudkan agar obat terdeposit dalam organ tersebut dengan memanfaatkan karakter unik yang dimiliki suatu organ. Sebagai contoh liver yang memiliki sifat jaringan mudah ditembus oleh makromolekul atau mikropartikel, sehingga jaringan lain tidak terpengaruh oleh obat yang diberikan karena adanya ikatan ketat "tight junction".

Sistem penghantaran yang targetnya ke sel dilengkapi dengan material pentarget yang dapat dikenali dan berikatan dengan antigen komplementer dan reseptor yang ada di permukaan sel. Sedangkan sistem penghantaran subseluler menghantarkan obat pada tempat spesifik di dalam sel. Sebagai contoh penghantaran gen ke nukleus suatu sel<sup>22</sup>.

#### DESAIN SISTEM PENGHANTARAN TERTARGET MENGGUNAKAN LIGAN

Banyak faktor yang perlu dipertimbangkan untuk mengembangkan sistem penghantaran tertarget, antara lain pengembangan sistem yang biodegradable, biokompatibel dan nontoksik, pemilihan bahan pembawa (carrier) serta material pentarget yang tepat.



Keterangan: skema desain sistem pembawa tertarget

- = matrik pembawa (polimer)
- = obat
- = homing device

(a) Sistem koloidal nanokapsul; (b) sistem koloidal nanosphere

#### LIGAN YANG DIGUNAKAN UNTUK PENTARGETAN

"Homing device" dalam sistem penghantaran tertarget aktif menggunakan antibodi, peptide, gula, vitamin, dan lain sebagainya sebagai sistem penarget pada tempat spesifik.

**Cadherins-Selectins-Integrins.** Cadherins-Selectins-Integrins merupakan grup glikoprotein yang bertanggung jawab pada adhesi sel, apabila fungsinya terganggu akan menyebabkan sel mudah terlepas sehingga menimbulkan metastasis pada sel kanker<sup>23 24</sup>. Selectins dan integrin memediasi pelekatan antar sel apabila terdapat ligan spesifik seperti karbohidrat pada selectins dan inti sekuens peptida pada integrins. Pada kondisi kanker ekspresi integrin mengalami upregulasi dan fungsinya dapat diblok oleh antibodi monoklonal, antagonis peptide, dan molekul-molekul kecil.

**Transferin.** Transferin merupakan glikoprotein yang bertanggung jawab pada transport besi ke dalam sel melalui jalur spesifik endositosis<sup>22 25</sup>. Reseptor transferin terdapat baik pada sel normal maupun sel yang mengalami proliferasi, namun pada tumor reseptor transferin mengalami upregulasi sehingga hal ini yang dijadikan pertimbangan penghantaran obat kanker spesifik ke sel kanker dengan menggunakan transferin sebagai pentarget<sup>26</sup>.

**Vitamin.** Vitamin memiliki peran yang penting untuk melaksanakan fungsi normal sel. Vitamin telah digunakan untuk pentargetan obat karena secara umum vitamin diinternalisasi ke dalam sel melalui reseptor yang akan memediasi endositosis. Beberapa vitamin telah dievaluasi dan berpotensi sebagai pentarget obat, yaitu asam folat, riboflavin, biotin, dan vitamin B6<sup>27</sup>. Di antara vitamin potensial tersebut asam folat lebih banyak digunakan karena dapat menginternalisasi makromolekul yang telah dikonjugasi dengan asam folat dengan jalur yang sama dengan

asam folat bebas. Pada berbagai tumor pada manusia terjadi overekspresi reseptor folat sehingga hal ini dimanfaatkan untuk pentargetan obat pada tumor<sup>28</sup>.

**Hormon.** Kanker yang sensitif terhadap hormone merupakan target penghantaran obat, mengingat adanya reseptor hormone yang dapat dijadikan target penghantaran obat dengan ligan hormon. Reseptor LH-RH (*lutinizing hormone-release hormone*) banyak ditemui di kelenjar pituitary sehingga toksitas obat kanker hanya terlokalisasi pada sel-sel gonad<sup>29</sup>. Pendekatan tersebut sangat cocok untuk kanker ovarium, endometrial, dan kanker payudara.

#### **Low Density Lipoprotein (LDL).**

Lipoprotein berfungsi untuk mentransport lipid ke dalam sel<sup>30</sup>. Kebanyakan sel tumor overekspresi reseptor LDL yang dapat mengenali lipoprotein, sehingga hal ini yang dijadikan pendekatan untuk pentargetan obat pada tumor.

### **APLIKASI SISTEM PENGHANTARAN TERTARGET PADA TERAPI**

#### **Sistem Penghantaran Obat Tertarget Pada Otak**

Otak merupakan organ yang sangat rapuh dan sensitive sehingga didesain dengan proteksi yang cukup efektif. Hal ini menyebabkan penghantaran obat menuju otak merupakan suatu tantangan yang sulit, terutama untuk pengobatan kelainan neurologikal. Tantangan utama penghantaran obat ke otak adalah adanya "Blood Brain Barrier" (BBB) yang membatasi akses obat, namun pemahaman yang meningkat mengenai biologi BBB menyebabkan semakin terbukanya kemungkinan untuk memperbaiki penghantaran obat menuju 'Central Nervous Sistem' (CNS). Strategi yang dilakukan antara lain dengan menggunakan agen farmakologi aktif yang dapat membuka BBB, menggunakan metode invasif dengan cara memasukkan obat secara langsung ke CNS, serta menggunakan sistem transport atau pembawa yang didesain dapat menargetkan obat ke CNS seperti liposom dan nanopartikel<sup>31</sup>.

#### **Sistem Penghantaran Obat tertarget Pada Sel Kanker**

Para peneliti mengembangkan sistem penghantaran multifungsional baru untuk meningkatkan efektifitas dan keamanan terapi kanker dengan menggunakan penghantaran spesifik ke sel atau organ tertentu. Pada sistem penghantaran pasif, pembawa seperti nanopartikel dapat terakumulasi pada sel tumor melalui efek EPR yang dipengaruhi oleh sifat fisikakimianya seperti ukuran partikel dan muatan permukaan, serta waktu paruh yang lebih lama akibat penambahan molekul hidrofil permukaan seperti PEG. Untuk tumor targeting adanya ligan pentarget dapat meningkatkan pengambilan oleh sel dan

retensi obat melalui reseptor yang memediasi endositosis. Selain itu dengan metode pentargetan aktif menggunakan ligan ini akan mengurangi efek samping pengobatan tumor karena obat tidak akan terakumulasi pada selain sel tumor<sup>32</sup>.

### **PROSPEK KE DEPAN SISTEM PENGHANTARAN OBAT TERTARGET**

Berbagai material disarankan sebagai pembawa dalam penghantaran obat pada tempat aksi spesifik. Obat dapat berikatan secara kovalen pada pembawa atau terjebak di dalam partikel pembawa. Sistem penghantar tertarget semakin berkembang setelah penemuan antibodi monoklonal serta sistem penghantaran obat liposom dan polimer nanopartikel. Secara khusus agen antibodi monoklonal dikembangkan untuk pentargetan agen sitotoksik pada sel malignan serta dikembangkan dengan radiolabel untuk keperluan diagnosis dan perawatan kanker. Antibodi monoklonal, liposom, polimer, dan protein memberikan banyak harapan sebagai molekul pembawa, namun menemui berbagai kesulitan mulai dari masalah dalam sintesis pembawa yang secara farmakokinetik dan toksitasnya tidak menguntungkan. Selain itu, kurangnya pengetahuan tentang anatomi dan hambatan fisiologis dalam tubuh telah menghambat aplikasi klinis pembawa tersebut. Namun, banyak masalah telah dipecahkan, karena munculnya teknologi DNA rekombinan untuk membuat pembawa yang baik dan dapat diproduksi dalam jumlah besar, dengan teknologi formulasi farmasi yang canggih. Demikian pula, perkembangan pesat dalam biologi molekuler, biologi sel dan imunologi menyebabkan pemahaman yang lebih baik pada proses yang terjadi in vivo pada administrasi konjugat obat-pembawa. Hanya sedikit sistem penghantaran tertarget berbasis polimer atau protein yang berhasil mencapai klinik. Semua akan tergantung pada efektivitas dan perbaikan pada profil toksitas dibanding obat bebasnya serta kemudahan produksi pada skala besar.

Beberapa terapi bertarget telah disetujui oleh FDA untuk pengobatan kanker, dan jumlah itu kemungkinan akan meningkat karena penelitian terus berlangsung. Alemtuzumab (Campath®), Anastrozole (Arimidex®), Bevacizumab (Avastin®), Bortezomib (Velcade®), Cetuximab (Erbix®), Dasatinib (Sprycel®), Erlotinib Hydrochloride (Tarceva®), Exemestane (Aromasin®), Fulvestrant (Faslodex®), Gefitinib (Iressa®), Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®), Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®), Imatinib Mesylate (Gleevec®), Lapatinib Ditosylate (Tykerb®), Letrozole (Femara®), Nilotinib (Tasigna®), Panitumumab (Vectibix®), Rituximab (Rituxan®), Sorafenib Tosylate (Nexavar®), Sunitinib Malate (Sutent®), Tamoxifen, Temsirolimus (Torisel®), Toremifene

(Fareston®), Tositumomab dan 131I-tositumomab (Bexxar®), Trastuzumab (Herceptin®) disetujui oleh FDA untuk indikasi kanker tertentu. Obat ini terus dipelajari dalam uji klinis untuk berbagai jenis kanker<sup>33</sup>.

#### KESIMPULAN

Sistem penghantaran tertarget sangat penting untuk meningkatkan efisiensi pengobatan dan mengurangi efek samping. Banyak peneliti mengembangkan metode untuk menghantarkan obat agar selektif pada sel yang sakit saja dan tidak berdampak negative pada sel sehat. Sistem penghantaran tertarget baik pasif maupun aktif dikembangkan untuk mencapai maksud tersebut. Desain pembawa dengan sifat fisikakimia tertentu yang memungkinkan akumulasi obat pada sel atau organ target dibuat pada sistem penghantaran pasif, sedangkan konjugasi dengan molekul pentarget seperti antibodi dan vitamin dibuat agar obat dapat terlokalisasi pada organ atau sel spesifik berdasarkan spesifisitas ikatan antara reseptor dan ligan. Banyak produk yang telah lulus uji klinik serta masih banyak lagi yang baru memasuki tahap "clinical trial". Sistem ini tidak hanya menguntungkan untuk terapi kanker dan tumor, namun juga untuk penyakit Alzheimer, cystic fibrosis, hepatitis, serta penyakit-penyakit di organ-organ ginjal, paru-paru serta kolon.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Garnett, M., Targeted Drug Conjugates: Principles and Progress, *Adv. Drug. Del. Rev.*, 2001, 53:171-216
- Needham, D., Materials Engineering of Lipid Bilayers for Drug Carrier Performances, *MRS Bull*, 1999, 24:32-40
- Crommelin, D., J., A., Hennink, W., E., Storm, G., Drug Targeting Systems Fundamentals and Applications to Parental Drug Delivery, in Hillery, A., M., Loyc, A., W., Swarbrick, J., *Drug Delivery and Targeting for Pharmacist and Pharmaceutical Scientist*, London: London Taylor and Francis, 2001
- Guo, X., Szoka, F., C., Chemical Approaches to Triggerable Lipid Vesicles for Drug and Gene Delivery, *Acc. Chem. Res.*, 2003, 36(5):335-341
- Lim, H., J., Masin, D., McIntosh, N., L., Role of Drug Release and Liposome mediated Drug Delivery in Governing The Therapeutic Activity of Liposomal Mitoxantron Used to Treat Human A431 and LS180 Solid Tumors, *J., Pharmacol. Exp.*, 2000, 292(1):337-345
- Torchilin, V., P., Structure and Design of Polymeric Surfactant-based Drug Delivery Systems, *J., Cont. Rel.*, 2001, 73(2-3):137-172
- Fang, J., Sawa, T., Maeda, H., Factors and Mechanism of EPR Effect and The Enhanced antitumor Effects of Macromolecular Drugs Including SMANCS, *Adv. Ex. Med. Biol.*, 2003, 519:29-49
- Maeda, H., The Enhanced Permeability and retention (EPR) effect in Tumor Vasculature: The key Role of Tumor selective macromolecular drug targeting, *Adv. Enzym. Regul.*, 2001, 41:189-207
- Duncan, R., The Dawning Era of Polymer Therapeutics, *Natur. Rev. Drug. Disc.*, 2003, 2(5):347-360
- Moghimi, S., M., Hunter, A., C., Murray, J., C., Long Circulating and Target Specific Nanoparticles: Theory to Practice, *Pharmacol. Rev.*, 2001, 53(2):283-318
- Drummond, D., C., Meyer, O., Hong, K., Optimizing Liposomes for Delivery Chemotherapeutic agents to solid Tumors, *Pharmacol. Rev.*, 1999, 51(4):83-94
- Bradley, A., J., Devine, D., V., The Complement System in Liposomes Clearance: Can Complement Deposition be Inhibited?, *Adv. Drug. Del. Rev.*, 1998, 32(1-2)
- Devine, D., V., Wong, K., Serrano, K., Liposome Complement Interaction in Rats serum: Implication for Liposome survival studies, *Biochim. Biophys. Acta*, 1994, 1191(1):43-51
- Plank, C., Mechtler, K., Szoka, F., C., Wagner, E., 1996, Activation of The Complements System by Synthetic DNA complexes: A Potential Barrier for Intravenous Gene Delivery, *Hum. Gene. Ther.*, 7(12):1437-1446
- Brown, M., D., Schatzlein, A., G., Uchegbu, I., F., Gene Delivery With Synthetic (non viral carrier), *Int. J. Pharm.*, 2001, 229(1-2):1-21
- Sharma, A., Sharma, U., S., Liposomes in Drug Delivery: Progress and Limitations, *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, 154:123-140
- Jufri, M., Arah dan Perkembangan Liposomes Drugs Delivery Systems, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 2004, Vol 1 No 2, hal 59-68
- Oerlemans, C., Bult, W., Bos, M., S., G., Nijssen, J., F., W., Hennink, W., E., Polymeric Micelles in Anticancer Therapy; Targeting, Imaging, and Triggered Release, *Pharm. Res.*, 2010, 27(12):2569-2584
- Klajnert, B., Bryszewska, M., Dendrimers : Properties and Applications, *Acta Biochemica Polonica*, 2001, vol 48 no 1
- Affama, A., H., Momoh, M., A., Builders, P., F., Lipid Nanoparticle Drug Delivery System: A Revolution in Dosage Form Design and Development, *Recent Advances in Novel Drug Carrier System*, 2012
- Kayser, O., Lemke, A., Trejo, N., H., The Impact of Nanobiotechnology on The Delivery of New Drug Delivery System, *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2005, 6:3-5

22. Wagner, E., uriel, D., Cotton, M., Delivery of Drugs, Proteins and Genes into Cells Using Transferrin as a Ligand for Receptor-mediated Endocytosis, *Adv.Drug.Del.Rev.*, 1994, 14:113-135
23. Kadler, K., Extracellular Matrix:Fibril-forming Collagens, *Protein Profile*, 1994,1:519-638
24. Forscen, E., Willis, M., Ligand-targeted Liposomes, *Adv.Drug.Del.Rev.*, 1998, 29:249-271
25. Xu, L., Pirollo, K., F., Chang, E., H., Tumor-targeted p53-gene Therapy Enhances the Efficacy of Conventional Chemo/radiotherapy, *J.Contr.Rel.*, 2001, 74:115-128
26. Li, H., Sun, H., Qian, Z., M., The Role of The Transferrin-transferrin-receptor System in Drug Delivery and Targeting, *Trends Pharmacol.Sci.*, 2002, 23:206-209
27. Holladay, S., R., Yang, Zhen-fan, Kennedy, M., D., Riboflavin-mediated Delivery of a Macromolecule into Cultured Human Cells, *Biochim.Biophys.Acta*, 1999, 1426:195-204
28. Leamon, C., P., Low, P., S., Delivery of Macromolecules into Living Cells:A Method that Exploits Folate Receptor Endocytosis, *Proc.Natl.Acad.Sci., USA*, 1991, 88:5572-5576
29. Nagy, A., Schally, A., V., Armatis, P., cytotoxic Analogs of Luteinizing Hormone-releasing hormone Containing Doxorubicin or 2-pyrrolinodoxorubicin, a derivative 500-1000 more potent., *Proc.Natl.Acad.Sci.*, 1996, 94:652-656
30. Dubowchik, G., M., Walker, M., A., Receptor-mediated and Enzyme-dependent Targeting of Cytotoxic Anticancers Drugs, 1999, 83:67-123
31. Manish, G., Vimukta, S., Targeted Drug Delivery System: Review, *Research Journal of Chemical Sciences*, 2011, Vol 1(2)
32. Jain, M., D., K., K., Targeted Drug Delivery for Cancer, *Technology in Cancer Research and Treatment*, 2005, Vol 4 no 4
33. National Cancer Institute, Clinical Trials of FDA-Approved Drugs for Targeted Therapies, 2012, <http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/targetedtherapies/fda-approveddrugs> (diakses 10 Februari 2013)
34. Arikan, S., Rex, J., H., Lipid Base Antifungal Agents:Current status, *Curr.Pharm.Des.*, 2001, 7(5):393-415
35. Kerr, J., S., Slee, A., M., Mousa, S., A., Small Molecule Alpha(v)Integrin Antagonist:Novel Anticancer Agents, *Exp.Opin.Invest.Drugs.*, 2000, 9:1271-1279
36. Mourya, V., K., Inamdar, N., Nawale, R., B., Kulthe, S., S., Polymeric Micelles: General Conisferations and Their Applications, *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 2010, vol 45 issue 2
37. Pierschbacher, M., D., Ruoslahti, E., Cell Attachment Activity of Fibronectin Can be Duplicated by Small Synthetic Fragments of The Molecule, *Nature*, 1984, 309:30-33
38. Rensen, P., C., de vrueh, R., L., Kuipre, J., Recombinant Lipoproteins:Lipoprotein-like Lipid Particles for Drug Targeting, *Adv.Drug.eliv.Rev.*, 2001, 47:251-276
39. Rihova, B., Targeting of Drugs to Cell Surface Receptors, *Crit.Rev.Biotechnol.*, 1997, 17:149-16