



**FORUM GURU BESAR**  
INSTITUT TEKNOLOGI BANDUNG



# **Orasi Ilmiah Guru Besar Institut Teknologi Bandung**



## **DESAIN RASIONAL SISTEM PENGHANTARAN NANOPARTIKEL BERTARGET INTRASEL**

**Profesor Diky Mudhakhir**

**Sekolah Farmasi  
Institut Teknologi Bandung**

**Aula Barat ITB  
19 Juli 2025**



Orasi Ilmiah Guru Besar  
Institut Teknologi Bandung

**DESAIN RASIONAL SISTEM  
PENGHANTARAN NANOPARTIKEL  
BERTARGET INTRASEL**



Orasi Ilmiah Guru Besar  
Institut Teknologi Bandung

# **DESAIN RASIONAL SISTEM PENGHANTARAN NANOPARTIKEL BERTARGET INTRASEL**

**Prof. Diky Mudhakhir**

19 Juli 2025  
Aula Barat ITB



Hak cipta © pada penulis dan dilindungi Undang-Undang

Hak penerbitan pada ITB Press

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh bagian dari buku ini tanpa izin dari penerbit

*Orasi Ilmiah Guru Besar Institut Teknologi Bandung:*

***Desain Rasional Sistem Penghantaran Nanopartikel Bertarget Intrasel***

Penulis : Prof. Diky Mudhakhir

Reviewer : Prof. Yeyet Cahyati Sumirtapura

Editor Bahasa : Rina Lestari

Cetakan I : 2025

ISBN : 978-623-297-747-1

e-ISBN : 978-623-297-746-4 (PDF)

**ITB PRESS**

© Gedung STP ITB, Lantai 1,  
Jl. Ganesa No. 15F Bandung 40132

+62 22 20469057

www.itbpress.id

office@itbpress.id

Anggota Ikapi No. 043/JBA/92

APPTI No. 005.062.1.10.2018

*"Jangan pernah menyerah, karena setiap perjuangan pasti memiliki hasilnya."*



# PRAKATA

Penulis mengucapkan terima kasih dan rasa syukur kepada Allah Swt. yang merupakan tempat kita meminta bimbingan dalam menjalani segala aspek kehidupan ini. Semoga shalawat dan salam selalu tercurah kepada Nabi Muhammad Saw., keluarganya, para sahabatnya, dan seluruh umat yang beriman sampai akhir zaman. Alhamdulillah, akhirnya penulis dapat menyelesaikan naskah orasi ilmiah ini sebagai bentuk pertanggungjawaban atas posisi Guru Besar. Dalam Sidang Terbuka Forum Guru Besar (FGB) Institut Teknologi Bandung, penulis mengucapkan penghormatan, apresiasi, penghargaan, dan terima kasih yang tulus kepada pimpinan dan anggota FGB Institut Teknologi Bandung atas kesempatan yang diberikan untuk menyampaikan orasi ilmiah ini.

Sebagai Guru Besar bidang *Drug Delivery* di Institut Teknologi Bandung, penulis bertanggung jawab untuk mengembangkan disiplin ilmu ini agar bermanfaat bagi kesejahteraan manusia melalui kegiatan pendidikan, penelitian, dan pengabdian kepada masyarakat. Disiplin ilmu yang dikembangkan ini dalam cakupan untuk meningkatkan kemanjuran terapi dengan memberikan obat-obatan secara lebih efektif melalui penargetan organel intraseluler. Selain itu, sebagai Guru Besar, juga mengemban tanggung jawab dalam pembinaan kehidupan akademik dan integritas moral sivitas akademika ITB yang menjunjung tinggi etika, nilai, dan marwah ITB. Diharapkan orasi ilmiah berjudul “Desain Rasional Sistem Penghantaran Nanopartikel Bertarget Intrasel” ini, dapat memberikan wawasan dan inspirasi untuk implementasi sistem penghantaran obat dengan target organel sel pada berbagai penyakit dengan memperhatikan keamanannya.

Bandung, 19 Juli 2025

Prof. Diky Mudhakhir



# SINOPSIS

Pengembangan sistem penghantaran nanopartikel untuk kargo berupa zat aktif atau makromolekul materi genetik seperti DNA, RNA, siRNA, dan mRNA yang telah menjadi fokus utama dalam bidang *nanomedicine* dan terapi gen. Tantangan utama dalam penghantaran materi genetik meliputi ketidakstabilan molekul di lingkungan biologis, hambatan membran sel, degradasi oleh enzim nukleases, serta pencapaian target spesifik ke organel seluler. Sistem nanopartikel menawarkan solusi melalui enkapsulasi kargo genetik dalam pembawa nano yang dapat melindungi, mengarahkan, dan melepaskan muatan di lokasi target dengan efisiensi optimal.

Keberhasilan sistem penghantaran nanopartikel ditentukan oleh kemampuannya untuk bertahan dalam sirkulasi sistemik, melintasi *barrier* biologis, terinternalisasi ke dalam sel target, dan mencapai kompartemen seluler yang tepat. Selain itu, profil keamanan dengan minimisasi nanotoksitas menjadi parameter kritis untuk aplikasi klinis. Sinopsis ini menguraikan aspek fundamental sistem penghantaran nanopartikel untuk materi genetik dengan fokus pada mekanisme sirkulasi, internalisasi, *trafficking* intraselular, *targeting organel*, serta evaluasi efikasi dan toksitas.

Kemampuan nanopartikel untuk bersirkulasi lama dalam kompartemen sentral merupakan prasyarat untuk mencapai target jaringan secara efektif. Waktu sirkulasi nanopartikel yang diperpanjang di kompartemen sentral dapat dicapai melalui modifikasi permukaan nanopartikel tersebut untuk menghindari opsonisasi dan fagositosis oleh sistem retikuloendotelial. Strategi modifikasi sifat permukaan nanopartikel menggunakan suatu polimer hidrofilik akan memberikan perlindungan hidrofilik yang kemudian mengurangi interaksi dengan protein plasma dan makrofag. Setelah mencapai sel target, nanopartikel di pembuluh darah kemudian akan terinternalisasi ke dalam selnya yang

merupakan tahap kritis akan menentukan keberhasilan penghantaran materi genetik. Berbagai jalur endositosis dapat dimanfaatkan, termasuk endositosis yang meliputi clathrin-mediated endocytosis, caveolar endocytosis, makropinositosis. Pemilihan jalur internalisasi dapat dikontrol melalui modifikasi permukaan nanopartikel dengan ligan spesifik, topologi permukaan dan juga ukuran partikel.

Setelah internalisasi, nanopartikel terlokalisasi dalam vesikel endositik yang mengalami pematangan dari *early endosome* ke *late endosome* dan berpotensi fusi dengan lisosom. Lingkungan *acidic* dan enzim proteolitik dalam kompartemen endosomal-lisosomal dapat mendegradasi kargo genetik sebelum mencapai target. Oleh karena itu, strategi terlepas dari endosom menjadi komponen penting dalam desain sistem penghantaran melalui mekanisme *proton sponge effect* yang menyebabkan destabilisasi membran endosom melalui tekanan osmotik atau penggunaan peptida fusogenik yang mengandalkan terjadinya fusi pada membran endosom. Untuk memberikan efek terapeutik, target kerja intrasel lain berupa nukleus sangat penting terkait dengan penyakit yang berasosiasi dengan materi genetik. Untuk aplikasi yang memerlukan akses ke nukleus, seperti penghantaran plasmid DNA atau oligonukleotida, nanopartikel harus dapat melintasi membran nukleus melalui *nuclear pore complex* (NPC). Selain itu, *nuclear localization signals* (NLS) dapat diinkorporasi ke dalam sistem nanopartikel untuk memfasilitasi transport aktif ke nukleus.

Pada implementasi sistem penghantaran nanopartikel mengandung obat atau makromolekul bertarget organel intraseluler harus memperhatikan aspek toksisitas pada penghantarannya agar memberikan terapi yang maksimal. Toksisitas dapat timbul dari komponen nanopartikel itu sendiri, proses internalisasi, atau gangguan fungsi seluler normal. Lingkup yang dipelajari dan menjadi pertimbangan pada aspek tersebut untuk memberikan gambaran yang komprehensif adalah stress oksidatif, sitotoksitas, genotoksitas, gangguan *membrane integrity* dan mekanisme toksisitas nanopartikel.

Dengan studi nanotoksisitas tersebut akan menjadi dasar pertimbangan untuk mendesain sistem penghantaran yang lebih menjanjikan.

Sistem penghantaran nanopartikel untuk molekul zat aktif atau makromolekul materi genetik telah menunjukkan potensi signifikan dalam aplikasi terapeutik dengan kemampuan untuk mengatasi *barrier* biologis utama. Keberhasilan translasi ke klinis memerlukan optimisasi yang cermat terhadap semua aspek dari sirkulasi sistemik hingga *targeting* organel, dengan menjaga profil keamanan yang dapat diterima. Perkembangan masa depan akan fokus pada sistem penghantaran obat dengan target organel secara intrasel dengan memperhatikan toksisitas sistem penghantaran nanopartikel akan menjadi kombinasi yang sangat potensial untuk memberikan dampak terapi yang lebih efisien.



# DAFTAR ISI

PRAKATA.....	vii
SINOPSIS .....	ix
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xix
1. PENDAHULUAN.....	1
2. SISTEM PENGHANTARAN OBAT BERBASIS NANOPARTIKEL.....	7
3. KLASIFIKASI NANOPARTIKEL .....	11
4. PERJALANAN NANOPARTIKEL DARI TEMPAT INJEKSI KE SEL TARGET .....	15
5. TANTANGAN PENGHANTARAN BERBASIS NANOTEKNOLOGI.....	19
5.1. Distribusi Non-spesifik .....	19
5.2. Kemampuan Internalisasi ke Dalam Sel Target .....	22
5.3. <i>Multidrug Resistance (MDR)</i> .....	23
5.4. Eliminasi Nanopartikel oleh <i>Mononuclear Phagocyte System</i> ( <i>MPS</i> ) .....	25
6. MEKANISME <i>CELLULAR UPTAKE</i> .....	37
7. PROSES <i>ENDOSOMAL ESCAPE</i> DAN <i>CYTOSOLIC DELIVERY</i> , SERTA <i>NUCLEAR TARGETING</i> .....	43
7.1. <i>Nuclear Targeting</i> .....	47
8. NANOTOKSIKOLOGI .....	49
8.1. Sifat Fisikokimia Nanopartikel Menentukan Toksisitas.....	49
8.2. Evaluasi Genotoksisitas .....	51
8.3. Nanotoksisitas dan Spermatogenesis .....	53
8.4. <i>Safe-by-Design (SbD)</i> .....	55
9. RISET TERKAIT YANG TELAH DIKEMBANGKAN .....	57
10. UCAPAN TERIMAKASIH .....	69
DAFTAR PUSTAKA .....	71
CURRICULUM VITAE .....	85



# DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1</b>	Perbandingan ukuran partikel dari berbagai objek dengan skala nanometer hingga skala makrometer (Shukla et al., 2021). ....	10
<b>Gambar 2</b>	Klasifikasi nanopartikel yang terdiri atas tiga kelas utama yakni nanopartikel organik, nanopartikel anorganik, dan nanopartikel berbasis karbon (Eker et al., 2024). ....	12
<b>Gambar 3</b>	Proses perjalanan nanopartikel sejak dari proses administrasi masuk ke dalam sirkulasi sistemik, kemudian mengalami interaksi dengan protein plasma dalam darah yang dapat menyebabkan terbentuknya <i>protein corona</i> . Kemudian, nanopartikel didistribusikan ke organ melalui sirkulasi darah. Ketika nanopartikel tiba di organ atau jaringan target, kemudian nanopartikel akan berinteraksi dengan sel target untuk mengalami proses internalisasi, <i>intracellular trafficking</i> , hingga rilis zat aktif pada target sel (Souri et al., 2022). ....	18
<b>Gambar 4</b>	Ligan untuk penargetan aktif yang terdiri atas protein, polisakarida, peptida, aptamer, dan molekul kecil. Ligan tersebut ditempelkan ke permukaan suatu nanopartikel, sehingga ketika diadministrasikan ke tubuh, ligan tersebut akan berikatan secara spesifik dengan target sel yang dituju. Hal ini dapat meminimalisasi adanya distribusi yang non-spesifik (Yoo et al., 2019). ....	22
<b>Gambar 5</b>	Beberapa strategi yang dapat dilakukan untuk menghindari nanopartikel dari eliminasi oleh MPS, antara lain dengan proses PEGilasi permukaan nanopartikel menggunakan polimer PEG, modifikasi permukaan nanopartikel menggunakan “self-peptide”, dan pembuatan sistem biomimetik dengan memanfaatkan membran selular yang diisolasi dari eritrosit maupun leukosit (Blanco et al., 2015). ....	28

<b>Gambar 6</b>	(A) Ilustrasi skematik dari proses pembuatan <i>biomimetic delivery platform</i> menggunakan <i>biodegradable polymeric nanoparticles</i> yang dikombinasikan dengan membran eritrosit; (B) morfologi nanopartikel yang dihasilkan berdasarkan pengujian <i>transmission electron microscopy</i> ; dan (C) profil sirkulasi darah antara <i>biomimetic nanoparticles</i> , <i>PEGylated nanoparticles</i> , dan <i>Bare nanoparticles</i> (Hu et al., 2011).....	30
<b>Gambar 7</b>	Perbandingan arsitektur pembuluh darah antara jaringan sehat dan jaringan yang mengalami tumor. Pembuluh darah pada jaringan normal terbentuk dari sel-sel yang tersusun rapi terdiri atas sel endothelial yang dikelilingi oleh basement membrane dan perisit. Sel-sel endothelial penyusunannya pun terhubung dengan sangat rapi satu sama lain membentuk suatu struktur antarsel yang sangat rapat. Berbeda dengan arsitektur pembuluh darah pada jaringan tumor yang dipenuhi oleh sinyal pro-angiogenik sehingga terbentuk susunan pembuluh darah yang kacau, rendahnya cakupan perisit, dan memiliki struktur antarsel endothelial yang longgar (Schaaf et al., 2018). .....	34
<b>Gambar 8</b>	Ilustrasi perbandingan farmakokinetika dari PEGylated liposome dan Non-PEGylated liposome yang dapat memengaruhi derajat akumulasi nanopartikel di dalam jaringan tumor (Bulbake et al., 2017).....	35
<b>Gambar 9</b>	Ilustrasi terjadinya accelerated blood clearance phenomenon pada pemberian nanopartikel ter-PEGilasi secara berulang yang berakibat pada penurunan kemampuan sirkulasi sistemik dari nanopartikel ketika diberikan berulang (Abu Lila et al., 2013). .....	36
<b>Gambar 10</b>	Macam-macam mekanisme endositosis .....	40
<b>Gambar 11</b>	Ilustasi mekanisme <i>endosomal escape</i> yang mungkin terjadi pada nanopartikel (Smith et al., 2019).....	44
<b>Gambar 12</b>	Mekanisme nanopartikel dalam menginduksi genotoksisitas.....	52
<b>Gambar 13</b>	Skema strategi <i>Safe-by-design</i> dalam pengembangan nanopartikel (Sadaqa, Setiawansyah, et al., 2024).....	56

<b>Gambar 14</b>	Beberapa kumpulan mekanisme <i>intracellular trafficking</i> dan <i>nuclear delivery</i> yang dilakukan oleh virus (Mudhakhir & Harashima, 2009).....	57
<b>Gambar 15</b>	Ilustrasi proses sintesis dan fungsionalisasi MSN dengan gugus amin, inkorporasi celecoxib, dan modifikasi menggunakan PEI dan IP (Mudhakhir et al., 2024). .....	61
<b>Gambar 16</b>	Evaluasi proses <i>endosomal escape</i> dari tiga jenis nanopartikel pada sel 4T1. (A) dan (C) adalah efisiensi <i>endosomal escape</i> setelah 1 jam inkubasi, sedangkan (C) dan (D) menggambarkan tingkatan <i>endosomal escape</i> setelah 3 jam inkubasi (Sadaqa et al., 2025). .....	63
<b>Gambar 17</b>	Pembentukan ROS intraselular pada sel 4T1 setelah administrasi simvastatin dalam berbagai jenis liposom (Sadaqa et al., 2025). .....	63
<b>Gambar 18</b>	Mekanisme NaOL dalam menginduksi proses <i>endosomal escape</i> (Sadaqa, Satrialdi, et al., 2024). .....	65
<b>Gambar 19</b>	Viabilitas sel TM4 setelah diinkubasi menggunakan nanopartikel kitosan tanpa ekstrak (ChNP) dan dengan ekstrak (PNNP) (Sadaqa, Utami, et al., 2024).....	66
<b>Gambar 20</b>	<i>Comet assay</i> untuk mengevaluasi kerusakan DNA pada sel TM4. (a-h) Gambar representatif sel TM4: (a) kontrol yang tidak diobati; (b) kontrol positif (100 $\mu\text{M}$ $\text{H}_2\text{O}_2$ ); (c-e) diobati dengan ChNP pada 25, 50, dan 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; dan (f-h) diobati dengan PNNP pada 62,5, 125, dan 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Skala batang = 5 $\mu\text{m}$ . (i-j) Analisis kuantitatif kerusakan DNA, menunjukkan (i) momen ekor zaitun dan (j) persen ekor DNA (Sadaqa, Utami, et al., 2024). .....	67
<b>Gambar 21</b>	FHA untuk mengevaluasi kerusakan DNA pada sel TM4. (a-h) Foto mikro representatif sel TM4: (a) kontrol negatif yang tidak diobati; (b) kontrol positif (100 $\mu\text{M}$ $\text{H}_2\text{O}_2$ ); (c-e) diobati dengan ChNP (25, 50, dan 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ); dan (f-h) diobati dengan PNNP (62,5, 125, dan 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Skala batang = 5 $\mu\text{m}$ . (i) Histogram tingkat kerusakan DNA, diukur dengan faktor difusi nuklir (NDF) (Sadaqa, Utami, et al., 2024). .....	67



# DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1</b>	Rasio konsentrasi doksorubisin pada jaringan terhadap konsentrasi darah pada pemberian larutan doksorubisin, Doxil <sup>®</sup> , dan Myocet <sup>®</sup> (doksorubisin dalam liposom tanpa PEGilasi) (Luo et al., 2017).....	32
----------------	---	----



## 1. PENDAHULUAN

Sejarah kedokteran merupakan bukti upaya-upaya yang telah dilakukan dalam menyembuhkan berbagai penyakit, yang kemudian menghasilkan berbagai penemuan penting penggunaan agen terapeutik yang potensial dalam melawan penyakit tersebut. Namun, terlepas dari semua kemajuan yang telah dicapai, tantangan mendasar tetap ada: ketidaksinkronan antara potensi intrinsik suatu obat dengan efektivitas klinisnya yang utama. Molekul obat yang paling poten menjadi tidak berguna jika tidak dapat mencapai target kerja yang tepat di dalam tubuh manusia. Selama beberapa dekade, efektivitas terapi di bidang farmasi bertumpu pada penghantaran obat secara konvensional, sehingga hal tersebut akan menghambat inovasi terapeutik dan hasil yang diharapkan pasien.

Penghantaran obat konvensional, baik secara oral maupun parenteral, menjadikan tubuh sebagai kompartemen tunggal yang tidak berdiferensiasi. Pendekatan ini tidak efisien karena perjalanan dari penghantaran obat ke target kerjanya mengalami hambatan biologis yang kompleks, sehingga mengakibatkan bioavailabilitas yang rendah, salah satunya disebabkan oleh obat terdegradasi oleh enzim, terjadi penetralan oleh pH ekstrem, atau gagal menembus jaringan, sehingga memerlukan dosis yang lebih tinggi dengan konsekuensi meningkatkan toksisitas sistemik. Kurangnya spesifisitas dari obat yang poten—terutama obat sitotoksik dalam onkologi—berakibat tidak hanya pada sel-sel yang sakit, tetapi juga pada jaringan yang sehat dan membelah dengan cepat, yang mengarah pada efek samping yang membahayakan kualitas hidup pasien dan membatasi manfaat terapeutik yang dapat dicapai. Tantangan ini diperbesar secara eksponensial untuk kelas bioterapi yang lebih baru. Spesifisitas peptida, protein, dan antibodi monoklonal dirusak oleh stabilitas dan eliminasi yang cepat oleh sistem imun tubuh. Untuk potensi revolusioner materi genetik – seperti siRNA, mRNA, dan terapi berbasis DNA – masalah penghantaran bukan hanya tantangan tetapi penghalang terbesar. Molekul-molekul besar,

bermuatan, dan tidak stabil ini secara instan terdegradasi dalam aliran darah dan ditolak oleh membran sel, sehingga tidak memiliki fungsi tanpa sistem penghantaran yang canggih. "Sistem penghantaran obat" ini merupakan salah satu permasalahan yang signifikan dalam pengobatan modern. Ketika kandidat terapeutik yang menjanjikan dengan jumlah yang tidak terhitung ditinggalkan bukan karena kurangnya aktivitas, tetapi karena ketidakmampuan untuk penghantarannya secara aman dan efektif ke tempat kerjanya.

Dari kebutuhan inilah muncul paradigma baru, yang lahir dari pergeseran perspektif yang radikal: dari makroskopis ke molekuler. Inilah paradigma *nanomedicine*, bidang yang didasarkan pada rekayasa materi yang disengaja pada skala nanometer untuk mengatasi tantangan mendasar pada sistem biologis. Bibit intelektual revolusi ini dimulai pada pertengahan abad ke-20, yang paling terkenal disampaikan dalam seminar visioner Richard Feynman tahun 1959, "*There's Plenty of Room at the Bottom*," yang membayangkan dunia tempat material dapat dibangun atom demi atom. Sementara istilah "nanoteknologi" secara resmi dicetuskan oleh Norio Taniguchi pada tahun 1974 untuk menggambarkan manufaktur presisi, karya konseptual para pelopor seperti K. Eric Drexler yang memicu imajinasi biomedis dengan janji "rekayasa molekuler." Visi ini diwujudkan menjadi kenyataan melalui serangkaian kemajuan di bidang teknologi: penemuan mikroskop pemindaian pada tahun 1981, yang memungkinkan kita melihat dan memanipulasi atom-atom individual untuk pertama kalinya, dan penemuan-penemuan berikutnya atas nanostruktur karbon baru seperti *fullerene* dan *nanotube*, yang menyediakan palet material baru dengan sifat-sifat yang sangat menjanjikan.

Dalam konteks penghantaran obat, nanokarier didefinisikan sebagai sistem penghantaran terapeutik yang direkayasa pada skala nanometer, umumnya dengan dimensi kurang dari 500 nanometer (nm) dan sering kali dalam kisaran 1 hingga 100 nm. Sistem koloid ini dirancang dengan cermat untuk mengenkapsulasi, melindungi, dan mentransportkan agen terapeutik ke lokasi target spesifik dalam tubuh (Din et al., 2017). Tujuan

utamanya adalah untuk meningkatkan efikasi terapeutik obat yang dihantarkan yang secara bersamaan meminimalkan paparan pada jaringan sehat sehingga dapat mengurangi efek samping yang merugikan. Spektrum nanokarier sangat beragam, meliputi berbagai platform organik dan anorganik seperti liposom, misel polimer, dendrimer, nanopartikel berbasis polimer (misalnya, nanosfer dan nanokapsul), nanopartikel lipid padat (SLN), dan nanopartikel anorganik yang terbuat dari bahan-bahan seperti emas, oksida besi, atau silika (Astruc, 2015). Masing-masing *platform* ini menawarkan sifat fisikokimia dan kemampuan fungsional unik yang dapat disesuaikan untuk aplikasi tertentu.

Munculnya nanokarier sebagai *platform* untuk penghantaran obat merupakan pergeseran transformatif dari farmakologi konvensional, yang membuka jalan baru untuk mengatasi tantangan terapeutik yang sudah ada sejak lama. Kapasitas yang belum pernah ada sebelumnya untuk merekayasa materi pada skala nanometer memberi sistem ini serangkaian keuntungan mendasar yang menjanjikan untuk merevolusi pengobatan penyakit. Manfaat ini tidak terisolasi tetapi saling terkait erat, bekerja secara sinergis untuk mengatasi hambatan biologis dan kimia yang membatasi efikasi dari banyak agen terapeutik seperti molekul kecil, peptida, protein, maupun materi genetik.

Kendala utama dalam pengembangan obat modern adalah kelarutan air yang buruk dari banyak senyawa yang menjanjikan, yang sangat membatasi bioavailabilitas dan kegunaan klinisnya. Nanokarier menawarkan solusi elegan dengan mengenkapsulasi molekul hidrofobik tersebut di dalam kompartemen internalnya—seperti inti lipofilik dari misel polimer atau lapisan lipid liposom. Enkapsulasi ini tidak hanya meningkatkan dispersibilitas obat dalam cairan fisiologis tetapi juga menyediakan perisai pelindung bagi obat yang dihantarkan. Dengan memisahkan obat yang labil dari kondisi enzimatik dan pH tubuh yang ekstrem, nanokarier dapat mencegah degradasi dini, sehingga meningkatkan stabilitas *in vivo* dan memperpanjang aksi terapeutik obat.

Selain mengatasi tantangan formulasi awal ini, nanokarier harus menavigasi lingkungan biologis kompleks aliran darah, yang dirancang untuk segera menghilangkan entitas asing. *Mononuclear phagocyte system* (MPS) menimbulkan penghalang yang relevan, dengan cepat mengeliminasi nanopartikel konvensional dari sirkulasi. Untuk mengatasi hal ini, strategi "*stealth*", terutama fungsionalisasi permukaan dengan polimer hidrofilik seperti polietilen glikol (PEG), telah dikembangkan. Modifikasi ini menciptakan lapisan hidrasi sterik yang meminimalkan penyerapan protein (opsonisasi), yang secara efektif meminimalkan nanokarier dari pengenalan sistem imun. Perpanjangan waktu sirkulasi yang dihasilkan, merupakan prasyarat penting untuk penargetan obat yang efektif, karena secara signifikan meningkatkan kemungkinan nanokarier mencapai tujuan yang dituju.

Sirkulasi yang ditingkatkan ini secara langsung memungkinkan salah satu keuntungan paling signifikan dari *nanomedicine*, yakni penghantaran obat yang bertarget (*targeted delivery*). Penargetan dapat dicapai melalui dua strategi yang saling melengkapi. Penargetan pasif dengan memanfaatkan patofisiologi spesifik dari jaringan yang mengalami kondisi patologis, seperti pelebaran pembuluh darah dan drainase limfatik yang buruk yang menjadi ciri khas banyak tumor padat—fenomena yang dikenal sebagai *enhanced permeability and retention effect* (EPR effect). Nanokarier dengan ukuran yang sesuai dapat secara spesifik melewati sel endothelial dari pembuluh darah dan terakumulasi di jaringan tumor sehingga dapat mencapai spesifitas tingkat jaringan. Di sisi lain, penargetan aktif menambahkan lapisan presisi molekuler yang lebih unggul dengan modifikasi permukaan nanokarier dengan ligan (misalnya, antibodi atau peptida) yang mengikat secara spesifik reseptor yang diekspresikan secara berlebihan pada sel target. Interaksi spesifik ini memicu internalisasi, biasanya melalui endositosis yang dimediasi reseptor. Namun, proses ini menyebabkan nanokarier terperangkap di dalam endosom, menghadirkan penghalang intraseluler kritis yang dapat menyebabkan degradasi lisosomal baik pada nanopartikel maupun agen terapeutik

yang dibawanya. Oleh karena itu, strategi penargetan yang lebih inovatif harus dapat merekayasa nanopartikel untuk terlepas dari vesikel endosom, langkah penting untuk melepaskan muatan terapeutik ke dalam sitoplasma tempat muatan tersebut dapat melibatkan target intraselulernya. Penghantaran multi-tahap ini—dari sirkulasi sistemik ke sitosol sel tertentu—memfokuskan efek terapeutik dengan presisi tinggi.

Namun, dengan potensi yang sangat besar ini muncul pula tanggung jawab yang sama besarnya. Sifat-sifat yang membuat nanopartikel begitu kuat—ukurannya yang sangat kecil, rasio permukaan terhadap volume yang tinggi, dan reaktivitas yang unik—adalah sifat-sifat yang sama yang dapat menyebabkan interaksi biologis yang tidak diinginkan dan merugikan. Munculnya nanotoksikologi sebagai bidang studi yang penting dipertimbangkan dalam sistem penghantaran obat bukan sebagai suatu hambatan, tetapi sebagai aspek keamanan yang harus juga diperhatikan di dalamnya. Hal ini juga mencerminkan pemahaman bahwa interaksi antara nanomaterial yang direkayasa dan sistem biologis menjadi sangat tipis. Partikel yang cukup kecil untuk melewati penghalang biologis demi manfaat terapeutik juga cukup kecil untuk terakumulasi di tempat yang tidak diinginkan dan memberikan efek toksik. Contoh penting dari nanotoksitas tersebut adalah gangguan pada *blood-testis barrier* (BTB), yang selanjutnya dapat mengganggu spermatogenesis. Permukaan yang cukup reaktif untuk mengikat sel target mungkin juga cukup reaktif untuk memicu stres oksidatif atau inflamasi. Oleh karena itu, pengembangan *nanomedicine* yang bertanggung jawab menuntut filosofi "Aman Berdasarkan Desain", dengan semua pertimbangan toksikologi bukan merupakan renungan belakangan tetapi dijalin ke dalam struktur desain nanokarier sejak awal pembuatannya.

Tantangan utama dalam mewujudkan penggunaan *platform nanomedicine* dan sistem penghantaran obat baru adalah memahami dualitas inherennya yang di satu sisi menggambarkan hal yang kompleks antara peluang terapeutik dan tantangan biologis, di mana hal ini kemudian dirinci dalam buku orasi ilmiah Guru Besar ini. Melalui

beberapa tahun penelitian dalam ilmu farmasi dan rekayasa sistem penghantaran obat, kami telah berusaha mendekonstruksi hambatan biologis ini dan secara rasional merancang nanokarier yang dapat menavigasinya.

Riset yang telah kami mulai dari sejak awal karier sebagai dosen di ITB menunjukkan bahwa dengan memanipulasi secara sistematis sifat fisikokimia dan topologi nanokarier, mengatasi permasalahan sirkulasi lama di kompartemen sentral untuk bisa internalisasi masuk ke dalam sel sampai di level subseluler, dan secara strategis belajar dari ahli penghantaran alamiah-virus-dapat mengatasi rintangan kritis untuk mencapai penghantaran obat yang maksimal, lolos dari kompartemen endosom, dan penargetan obat yang tepat di level subseluler. Strategi yang dilakukan tersebut lebih merupakan peningkatan terapi dengan melakukan pergeseran paradigma yang membuka potensi klinis sebelumnya terjadi penurunan atau tidak menghasilkan terapi karena ada masalah pada "sistem penghantaran obat". Pada akhirnya, riset yang telah dirintis ini menyediakan platform teknologi baru untuk mempercepat implementasi obat-obatan generasi berikutnya dari laboratorium ke klinik, menawarkan harapan baru dan perawatan yang lebih efektif bagi pasien di seluruh dunia.

## 2. SISTEM PENGHANTARAN OBAT BERBASIS NANOPARTIKEL

Menurut Undang-undang Republik Indonesia nomor 17 tahun 2023 tentang Kesehatan, obat diartikan sebagai bahan, paduan bahan, termasuk produk biologi, yang digunakan untuk memengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia. Dari definisi tersebut, penggunaan obat diharapkan mampu menargetkan lokasi penyebab penyakit dengan konsentrasi terapeutik yang tepat secara efektif. Namun, pada beberapa kasus ditemukan bahwa pelepasan obat, stabilitas, dan akumulasi di target yang dituju tidak dapat dikontrol dengan baik. Untuk mengatasi hal tersebut, dirancanglah suatu sistem penghantaran obat yang dapat membantu proses penghantaran obat menuju target yang diinginkan, sekaligus mengatur laju pelepasan obat dan melindungi obat dari proses degradasi yang dapat menyebabkan penurunan konsentrasi obat lokasi kerjanya.

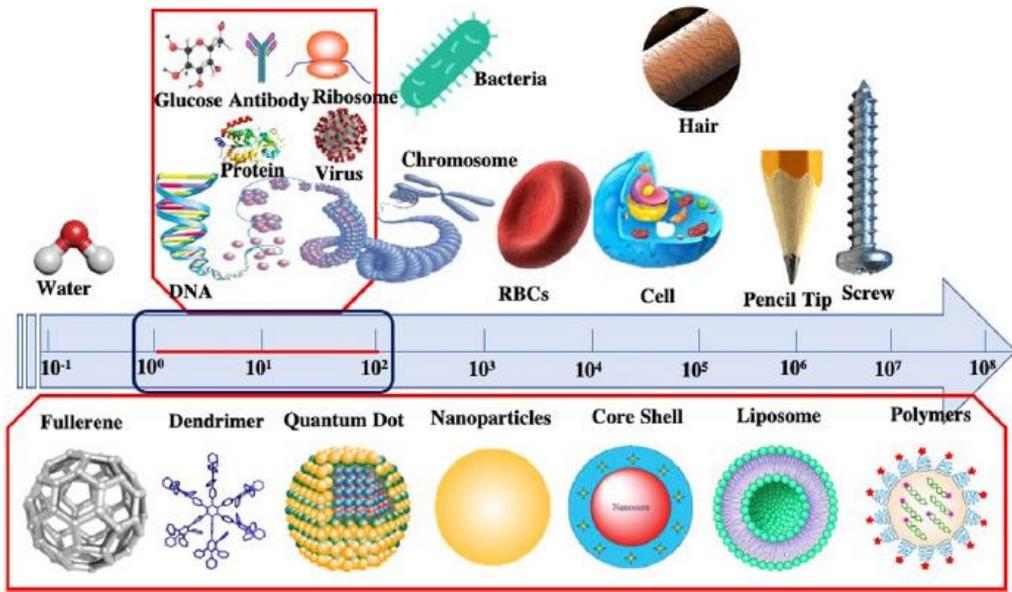
Sistem penghantaran obat didefinisikan sebagai formulasi teknologi atau alat yang memungkinkan penghantaran molekul obat ke dalam tubuh dengan mengendalikan laju, tingkat dan lokasi pelepasan obat (Pandita et al., 2023). Layaknya suatu teknologi yang digunakan untuk menghantarkan sesuatu ke target kerjanya, sistem penghantaran obat sekurang-kurangnya haruslah terdiri atas sesuatu yang akan dihantarkan, dalam konteks ini adalah zat aktif farmasi yang jenisnya dapat sangat bervariasi mulai dari *small molecule compounds* hingga *macromolecules* dan materi genetik. Selain itu, diperlukan suatu pembawa (*carrier*) yang memiliki kemampuan bukan hanya dalam hal penghantaran, namun juga kemampuan untuk melindungi zat aktif farmasi selama penyimpanan dan proses penghantaran obat di dalam tubuh. Terdapat berbagai macam jenis sistem pembawa konvensional yang umum digunakan di bidang farmasi seperti tablet, kapsul, serbuk, larutan, suspensi, emulsi, dan sebagainya yang tentu saja memiliki

keunggulan dan kelemahannya masing-masing. Selain zat yang akan dihantarkan dan juga pembawanya, dalam suatu sistem penghantaran obat diperlukan target penghantaran yang merupakan tempat kerja obat yang dihantarkan tersebut. Target kerja obat ini dapat berada di level organ, jaringan, sel, bahkan kompartemen intraselular (organel).

Faktor penting lainnya yang perlu diperhatikan dalam proses desain suatu sistem penghantaran obat adalah selektivitas penghantaran ke target yang dituju. Hal ini akan sangat penting dalam upaya optimalisasi efek yang diinginkan serta mengurangi efek samping yang ditimbulkan. Contohnya pada terapi kanker menggunakan kemoterapi. Diperlukan suatu sistem penargetan yang spesifik terhadap sel-sel kanker agar dapat meningkatkan efikasi terapi dan menurunkan efek toksik terhadap sel-sel normal. Selain itu, pada beberapa kondisi patologis tertentu, penghantaran obat ke level subselular sangat dibutuhkan, contohnya pada beberapa kondisi *rare diseases* yang memerlukan koreksi pada level genetik melalui terapi gen. Dalam kondisi tersebut di atas, diperlukan suatu sistem penghantaran obat yang mutakhir dengan kemampuan penghantaran yang selektif dan spesifik serta kemampuan dalam mengatasi barrier biologis yang kompleks di dalam tubuh.

Dalam beberapa dekade terakhir, nanoteknologi telah muncul sebagai strategi yang menjanjikan untuk menyelesaikan kebuntuan teknologi yang terjadi di berbagai cabang ilmu pengetahuan, terutama di bidang biomedis dan farmasi. Nanoteknologi didefinisikan sebagai suatu proses sains dan rekayasa yang terdiri atas proses desain, karakterisasi, produksi, dan penerapan struktur, perangkat, dan sistem dengan mengendalikan bentuk dan ukuran pada skala nanometer (Saini et al., 2010). Pada ukuran skala nanometer (Gambar 1), suatu bahan memiliki sifat fisikokimia spesifik yang berbeda dengan bahan tersebut dalam ukuran besar. Nanopartikel memiliki rasio permukaan terhadap volume yang tinggi, menyebabkan peningkatan dalam reaktivitas, perubahan sifat optikal, dan berbagai sifat mekanis, sehingga dapat digunakan untuk aplikasi baru di berbagai bidang, salah satunya di bidang biomedis.

Perkembangan nanoteknologi ini tidak terlepas dari jasa seorang penerima Nobel bernama Richard Feynman yang mengenalkan suatu konsep yang disebut dengan “*Small-scale things*” (Feynman, 1960) yang kemudian berkembang menjadi nanoteknologi dalam beberapa tahun terakhir. Nanoteknologi menawarkan potensi yang sangat besar dalam sistem penghantaran obat yang memungkinkan kontrol terhadap proses pelepasan obat dan penghantaran ke lokasi yang ditargetkan, sehingga dapat meningkatkan efikasi terapi dan menurunkan efek samping (Mitchell et al., 2021). Selain itu, enkapsulasi obat ke dalam suatu sistem nanopartikel dapat melindungi obat dari degradasi akibat paparan terhadap lingkungan, sehingga obat yang dihantarkan dapat bertahan dalam konsentrasi yang optimum selama proses penyimpanan maupun penghantaran (Vinardell & Mitjans, 2015). Penggunaan nanopartikel sebagai *platform* dalam sistem penghantaran obat juga memungkinkan proses penghantaran obat ke area tubuh yang sebelumnya tidak dapat diakses, seperti melewati sawar darah-otak untuk penyakit-penyakit yang berhubungan dengan sistem saraf pusat (Hersh et al., 2022). Nanoteknologi juga menunjukkan harapan untuk mengatasi hambatan biologis yang dapat menghambat efektivitas terapi obat yang dihantarkan menggunakan sistem penghantaran obat konvensional (Wu et al., 2022).



**Gambar 1** Perbandingan ukuran partikel dari berbagai objek dengan skala nanometer hingga skala makrometer (Shukla et al., 2021).

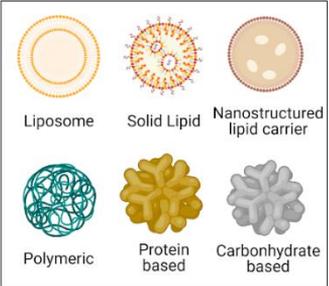
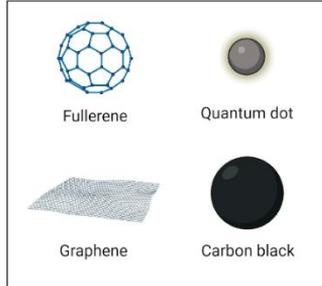
### 3. KLASIFIKASI NANOPARTIKEL

Berbagai macam jenis dan tipe nanopartikel telah dikembangkan sebagai *platform* dalam sistem penghantaran obat. Berdasarkan bahan penyusunnya, nanopartikel dapat diklasifikasikan ke dalam tiga kelompok besar, yaitu nanopartikel organik, nanopartikel anorganik, dan nanopartikel berbasis karbon (Gambar 2) (Eker et al., 2024). Nanopartikel organik disusun menggunakan senyawa organik, baik senyawa organik alami maupun sintetik, dengan ukuran partikel berkisar 10-100 nm (Shatrohan Lal, 2014), walaupun pada beberapa sistem penghantaran obat umumnya digunakan partikel berukuran 100-200 nm. Salah satu karakteristik yang khas dari nanopartikel organik ini adalah karakteristik berupa non-toksik dan biodegradabel. Contoh dari nanopartikel organik ini antara lain liposom yang tersusun dari fosfolipid yang membentuk struktur lapis ganda lipid, *solid lipid nanoparticle* (SLN) yang terdiri atas lipid padat, *nanostructured lipid carrier* (NLC) yang merupakan generasi kedua dari SLN, nanopartikel polimerik yang tersusun dari polimer *biodegradable*, nanopartikel berbasis protein, dan nanopartikel berbasis karbohidrat.

Sedangkan nanopartikel anorganik tersusun dari atom-atom anorganik yang terikat dengan ikatan kovalen atau logam (T. Kim & Hyeon, 2014). Nanopartikel jenis ini memiliki karakteristik elektrik, magnetik, dan optikal yang unik dengan sifat mekanikal yang superior. Dengan karakteristik tersebut, banyak nanopartikel anorganik yang digunakan sebagai *photosensitizer* dalam aplikasi *photodynamic* dan *photothermal therapy*, sekaligus berperan dalam proses *imaging* dan diagnosis (Wang et al., 2020). Sintesis nanopartikel ini dapat dilakukan dari semikonduktor, keramik, atau logam magnetik. Inti utama nanopartikel anorganik dibentuk oleh kristalisasi garam anorganik, yang tersusun secara tiga dimensi dengan atom-atom yang terikat. Akibatnya, partikel-partikel tersebut sangat terorganisasi dan terposisi dengan teratur, yang meningkatkan ketahanannya terhadap pemicu destabilisasi. Contoh dari sistem nanopartikel anorganik ini antara lain

nanopartikel silica yang dapat dibuat memiliki porositas yang tinggi untuk enkapsulasi obat, nanopartikel titanium oksida, nanopartikel zink oksida, nanopartikel iron oksida, nanopartikel emas dan nanopartikel perak. Salah satu kelemahan dari sistem nanopartikel anorganik ini adalah terkait isu stabilitas dan pembentukan aglomerat yang berukuran besar. Untuk mengatasinya, pada umumnya ditambahkan stabilisator ke dalam formula nanopartikel anorganik tersebut yang dapat mencegah terjadinya aglomerasi dan penurunan stabilitas.

### Classification of Nanoparticles

Organic Nanoparticles	Inorganic Nanoparticles	Carbon-Based Nanoparticles
 <p>Liposome    Solid Lipid    Nanostructured lipid carrier</p> <p>Polymeric    Protein based    Carbohydrate based</p>	 <p>Silica    Titanium Oxide    Zinc Oxide / Zirconium dioxide</p> <p>Iron oxide    Gold    Silver</p>	 <p>Fullerene    Quantum dot</p> <p>Graphene    Carbon black</p>
<p><b>Advantages</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biocompatibility and biodegradability</li> <li>• Flexibility of design</li> <li>• Surface modification</li> <li>• Functionalization</li> <li>• Controlled release</li> <li>• Response behaviour</li> </ul> <p><b>Disadvantages</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Complex synthesis</li> <li>• Limited Thermal and Chemical Resistance</li> <li>• Regulatory and Safety Concerns</li> </ul>	<p><b>Advantages</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unique electrical, magnetic, optical properties</li> <li>• Variability in size, structure, geometry</li> <li>• Superior Mechanical Properties</li> <li>• Catalytic Activity</li> </ul> <p><b>Disadvantages</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agglomeration and Stability Issues</li> <li>• Complex Synthesis and High Cost</li> <li>• Environmental Concerns</li> <li>• Toxicity problems</li> </ul>	<p><b>Advantages</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exceptional Mechanical Properties</li> <li>• Thermal Conductivity</li> <li>• Chemical Stability</li> <li>• Surface Functionalization</li> <li>• Biocompatibility and environmental remediation</li> </ul> <p><b>Disadvantages</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potential Toxicity and Biocompatibility Concerns</li> <li>• Aggregation and Dispersion Challenges</li> <li>• Complex and Costly Production</li> </ul>

**Gambar 2** Klasifikasi nanopartikel yang terdiri atas tiga kelas utama yakni nanopartikel organik, nanopartikel anorganik, dan nanopartikel berbasis karbon (Eker et al., 2024).

Tipe nanopartikel yang ketiga adalah nanopartikel berbasis karbon. Pembentukan nanopartikel berbasis karbon ini didasari pada kemampuan karbon dalam membentuk rantai panjang dan tahan lama. Nanopartikel berbasis karbon ini memiliki karakteristik utama seperti stabilitas kimia yang tinggi, konduktivitas panas dan listrik yang kuat, dan penyerapan optik dan luminesen yang baik (Kokorina et al., 2020). Hal ini mendukung penggunaan nanopartikel berbasis karbon dalam bidang biosensor, penghantaran obat, dan pencitraan optik (Holmannova et al., 2022). Sebagai tambahan, nanopartikel berbasis

karbon ini juga memiliki aktivitas antibakteri yang baik melalui interaksi langsung dengan membran bakteri dan berpotensi menyebabkan stres oksidatif yang berujung pada kematian bakteri (Dizaj et al., 2015). Jenis nanopartikel berbasis karbon ini bermacam-macam, antara lain *fullerene*, *quantum dot*, *graphene*, dan *carbon black*.

Setiap sistem nanopartikel memiliki kelebihan dan kelemahannya masing-masing dibandingkan terhadap sistem nanopartikel lainnya. Oleh karena itu, pemilihan sistem nanopartikel memainkan peranan penting dalam mencapai hasil terapi yang optimal. Karakteristik senyawa yang ingin dihantarkan hendaknya menjadi pertimbangan dalam pemilihan sistem nanopartikel sebagai platform sistem penghantaran obat (Zazuli et al., 2025). Sebagai contoh, untuk menghantarkan senyawa yang bersifat hidrofobik, hendaknya dipilih sistem nanopartikel yang dapat mengenkapsulasi senyawa hidrofobik, contohnya nanopartikel berbasis lipid. Di sisi lain, untuk penghantaran senyawa yang bersifat hidrofilik, hendaknya dipilih sistem nanopartikel yang dapat memfasilitasi proses enkapsulasi senyawa tersebut, contohnya liposom yang mengandung inti berair yang memungkinkan enkapsulasi senyawa hidrofilik. Selain itu, karakteristik target juga perlu menjadi perhatian dalam proses pemilihan sistem nanopartikel untuk suatu terapi tertentu.



## 4. PERJALANAN NANOPARTIKEL DARI TEMPAT INJEKSI KE SEL TARGET

Perjalanan nanopartikel dari titik pemberian hingga mencapai target seluler atau bahkan subselulernya di dalam tubuh merupakan pengembaraan yang penuh dengan rintangan biologis. Tahap pertama perjalanan ini terjadi di lingkungan ekstraseluler, terutama dalam sirkulasi darah jika diberikan secara sistemik. Keberhasilan dalam menavigasi fase ini secara kritis menentukan fraksi nanokarier yang pada akhirnya akan memiliki kesempatan untuk berinteraksi dengan sel target dan memberikan efek terapeutiknya.

Perjalanan nanopartikel dari tempat diadministrasikan hingga sampai di sel target merupakan suatu proses yang sangat kompleks (Gambar 3). Ketika nanopartikel memasuki sirkulasi sistemik, nanopartikel akan berinteraksi dengan berbagai komponen di dalam darah. Salah satu interaksi yang umum terjadi adalah interaksi nanopartikel dengan komponen protein di dalam darah. Interaksi ini sangat dipengaruhi afinitas protein terhadap komponen nanopartikel. Selain itu, bahan penyusun, sifat permukaan, ukuran, muatan, dan bentuk nanopartikel juga menjadi faktor utama yang memengaruhi proses interaksi tersebut (B. Li & Lane, 2019). Interaksi ini akan menghasilkan suatu lapisan pelindung yang tersusun dari protein yang umum dikenal dengan istilah *protein corona* (Corbo et al., 2016). Dampak dari pembentukan *protein corona* ini adalah hilangnya sifat permukaan asli dari nanopartikel yang dikembangkan. Hal ini dapat berakibat positif maupun negatif tergantung dari desain nanopartikel yang dihasilkan. Dampak positif dapat berupa dorongan untuk akumulasi nanopartikel di dalam sel target dikarenakan adanya entitas protein khusus yang menempel di permukaan nanopartikel (Miao et al., 2024). Di sisi lain, dampak negatif bisa terjadi karena dengan adanya *protein corona* ini, sifat permukaan nanopartikel yang asli hilang, sehingga dapat menurunkan interaksinya dengan sel target dan mengubah biodistribusinya di dalam tubuh (W. Kim et al., 2023). Pembentukan *protein corona* juga merupakan

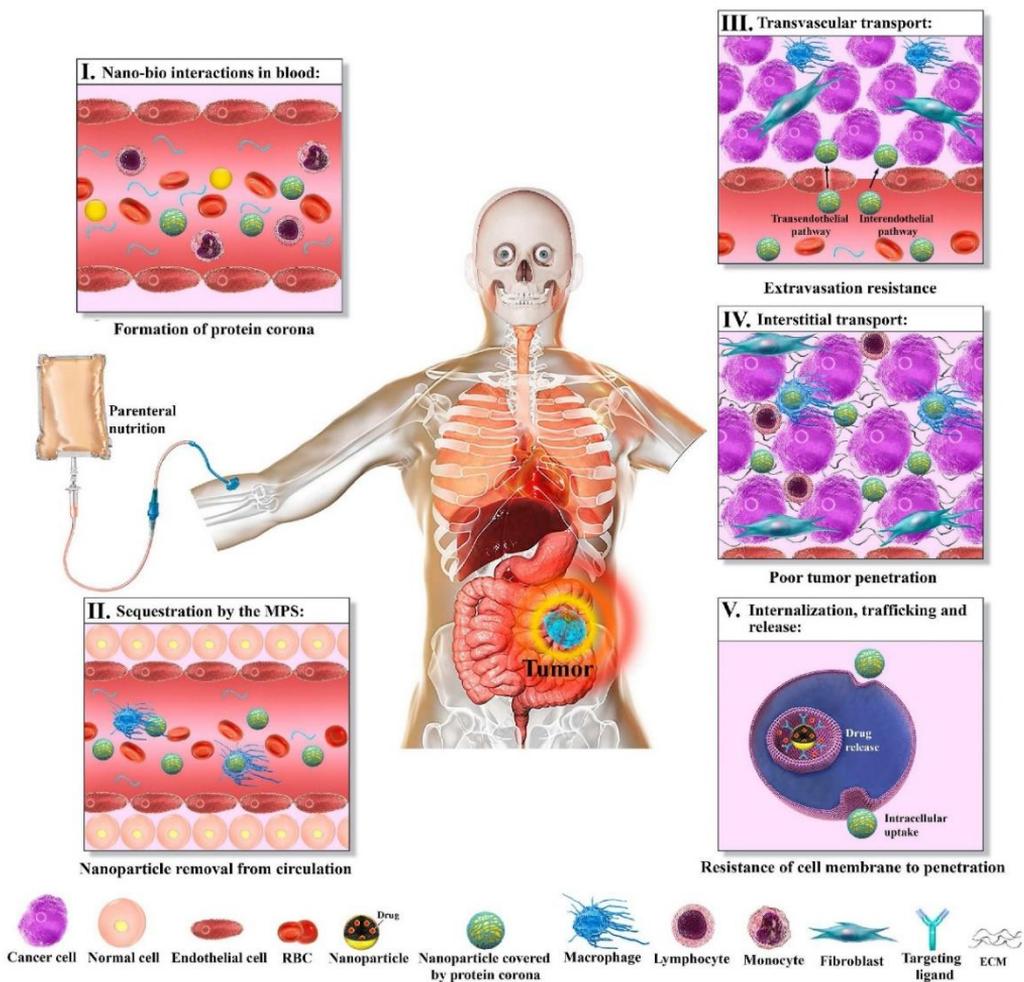
salah satu inisiator terjadinya proses pengenalan nanopartikel oleh *mononuclear phagocyte system* (MPS) yang berujung pada proses eliminasi nanopartikel dari dalam sirkulasi darah, sehingga jumlah bahan aktif yang dapat dihantarkan ke sel target akan berkurang dengan sangat signifikan. Penjelasan lebih rinci terkait proses eliminasi nanopartikel oleh MPS ini akan dibahas pada bagian selanjutnya.

Perjalanan nanopartikel pun berlanjut di dalam tubuh dengan catatan jika nanopartikel tersebut berhasil menghadapi lingkungan yang sangat kompleks di dalam sirkulasi darah. Nanopartikel akan mengalami proses transpor dari pembuluh darah ke jaringan tempat sel target dari nanopartikel tersebut berada. Proses ini umum disebut dengan proses transpor transvaskular. Berbagai mekanisme transpor dapat terjadi, termasuk jalur transendotelial dan jalur interendotelial (Moghimi & Simberg, 2018). Jalur transendotelial didefinisikan sebagai proses ekstravasasi dari suatu bahan atau sel imun ke dalam suatu jaringan dengan cara melintasi sel endothelial yang ada pada pembuluh darah. Hal ini umumnya terjadi pada sel-sel imun ketika bermigrasi menuju ke jaringan yang mengalami inflamasi (Muller, 2016). Berbeda dengan jalur transendotelial, jalur interendotelial memanfaatkan adanya celah antara sel endothelial yang menyusun pembuluh darah. Proses transpor ini umumnya terjadi dengan memanfaatkan perbedaan ukuran nanopartikel dengan ukuran celah yang terbentuk. Salah satu contohnya adalah pada kondisi kanker, terdapat celah yang cukup lebar antar-sel endothelial penyusun pembuluh darah di sekitar jaringan kanker. Hal ini menjadi salah satu strategi yang dapat dikembangkan untuk penghantaran obat ke kanker dengan mendesain ukuran nanopartikel lebih kecil dari celah yang terbentuk tersebut.

Setelah berhasil melewati sel endothelial yang berada di pembuluh darah, nanopartikel selanjutnya akan berhadapan dengan proses transpor interstisial untuk dapat mencapai sel target sebelum kemudian akan terjadi proses internalisasi. Kemampuan penetrasi dari nanopartikel sangat dibutuhkan dalam proses ini karena di dalam ruang interstisial ini terdapat hambatan berupa *interstitial fluid pressure* (IFP)

yang meningkat dan konveksi yang rendah di ruang ekstrasvaskular (Multhoff & Vaupel, 2012). Salah satu faktor yang perlu dikontrol dalam proses ini adalah ukuran partikel.

Setelah memasuki interstisium dari jaringan tempat sel target berada, nanopartikel kemudian dihadapkan pada proses internalisasi seluler dan pelepasan obat di dalam sel. Membran sel tersusun dari berbagai komponen lipid dan protein dengan karakteristik yang spesifik. Membran sel mengontrol secara ketat proses transportasi bahan dari luar ke dalam sel dengan cara mengontrol permeabilitasnya terhadap suatu bahan. Endositosis merupakan salah satu jalur translokasi utama bagi nanopartikel untuk melintasi membran sel dan terinternalisasi ke dalam sel (Rennick et al., 2021). Endositosis sendiri berasal dari Bahasa Yunani yang terdiri atas kata “endon” (di dalam), “kytos” (sel), dan “-osis” (proses). Setelah proses internalisasi melalui jalur endositosis, nanopartikel kemudian dihadapkan pada suatu vesikel intraseluler yang bernama endosom. Nanopartikel hendaknya memiliki kemampuan untuk melepaskan diri dari vesikel tersebut untuk kemudian memasuki sitoplasma dari sel target. Jika nanopartikel tidak berhasil dalam proses ini, maka nanopartikel tersebut akan mengalami proses degradasi oleh organel lisosom yang ada di dalam sel. Sesampainya di sitoplasma, nanopartikel akan mengalami proses distribusi ke organel spesifik yang dituju untuk kemudian melepaskan obat yang dibawanya di dalam target kerja yang telah ditentukan. Proses pelepasan obat dari nanopartikel yang digunakan pun hendaknya mendapat perhatian khusus dan perlu dipastikan bahwa sistem nanopartikel dalam melakukan proses pelepasan obat tersebut. Evaluasi terkait proses pelepasan obat ini perlu dilakukan dalam proses pengembangan suatu sistem penghantaran obat berbasis nanopartikel. Proses yang kompleks ini sering kali menyebabkan terjadinya kegagalan terapi menggunakan nanopartikel. Sehingga diperlukan suatu pemahaman yang mendalam terkait proses yang terjadi di dalam tubuh agar proses desain sistem penghantaran obat berbasis nanopartikel ini dapat dilakukan dengan baik sesuai dengan kebutuhan dan target yang ingin dituju.



**Gambar 3** Proses perjalanan nanopartikel sejak dari proses administrasi masuk ke dalam sirkulasi sistemik, kemudian mengalami interaksi dengan protein plasma dalam darah yang dapat menyebabkan terbentuknya *protein corona*. Kemudian, nanopartikel didistribusikan ke organ melalui sirkulasi darah. Ketika nanopartikel tiba di organ atau jaringan target, kemudian nanopartikel akan berinteraksi dengan sel target untuk mengalami proses internalisasi, *intracellular trafficking*, hingga rilis zat aktif pada target sel (Souri et al., 2022).

## 5. TANTANGAN PENGHANTARAN BERBASIS NANOTEKNOLOGI

Salah satu permasalahan umum yang menyebabkan kegagalan terapi suatu penyakit adalah ketidakmampuan zat aktif untuk mencapai target kerja dalam konsentrasi yang memadai. Kasus serupa juga tidak jarang ditemukan dalam konteks sistem penghantaran obat berbasis nanoteknologi. Beberapa faktor dapat menjadi penyebab fenomena tersebut, seperti distribusi nanopartikel yang tidak spesifik sehingga menyebabkan “*off-target distribution*”, kurangnya kemampuan internalisasi dari sistem penghantaran obat ke dalam sel target, adanya mekanisme *multidrug resistance* (MDR) salah satunya disebabkan oleh mekanisme efluks yang dimotori oleh *P-gp pump* (*P-glycoprotein pump*), dan eliminasi nanopartikel dari sirkulasi sistemik sebelum mencapai target kerjanya. Penjelasan lebih lanjut terkait masalah dalam proses penghantaran nanopartikel beserta dengan strategi yang dapat dilakukan untuk mengatasinya dipaparkan pada bagian berikut ini.

### 5.1. Distribusi Non-spesifik

Distribusi nanopartikel yang non-spesifik mengacu pada kecenderungan suatu sistem nanopartikel untuk terakumulasi dalam jaringan atau sel selain dari lokasi target yang dituju, yang berpotensi menyebabkan berkurangnya efikasi atau bahkan dapat memicu timbulnya efek samping yang tidak diinginkan. Hal ini dapat terjadi karena berbagai faktor, termasuk karakteristik nanopartikel itu sendiri seperti ukuran, muatan, sifat permukaan, maupun karakteristik lingkungan biologis seperti aliran darah dan respons imun, serta sifat sel yang menjadi target (Brown et al., 2019; Veiga et al., 2023). Salah satu pendekatan untuk dapat meminimalisasi distribusi non-spesifik ini adalah dengan mendesain nanopartikel sesuai dengan karakteristik organ atau jaringan target. Sebagai contoh, dalam proses penghantaran obat menuju sel mesangial yang berada di ginjal untuk pengobatan diabetik nefropati, diperlukan

partikel bermuatan -20 mV hingga +15 mV dengan rentang ukuran 10-100 nm (Chen et al., 2018; Du et al., 2018).

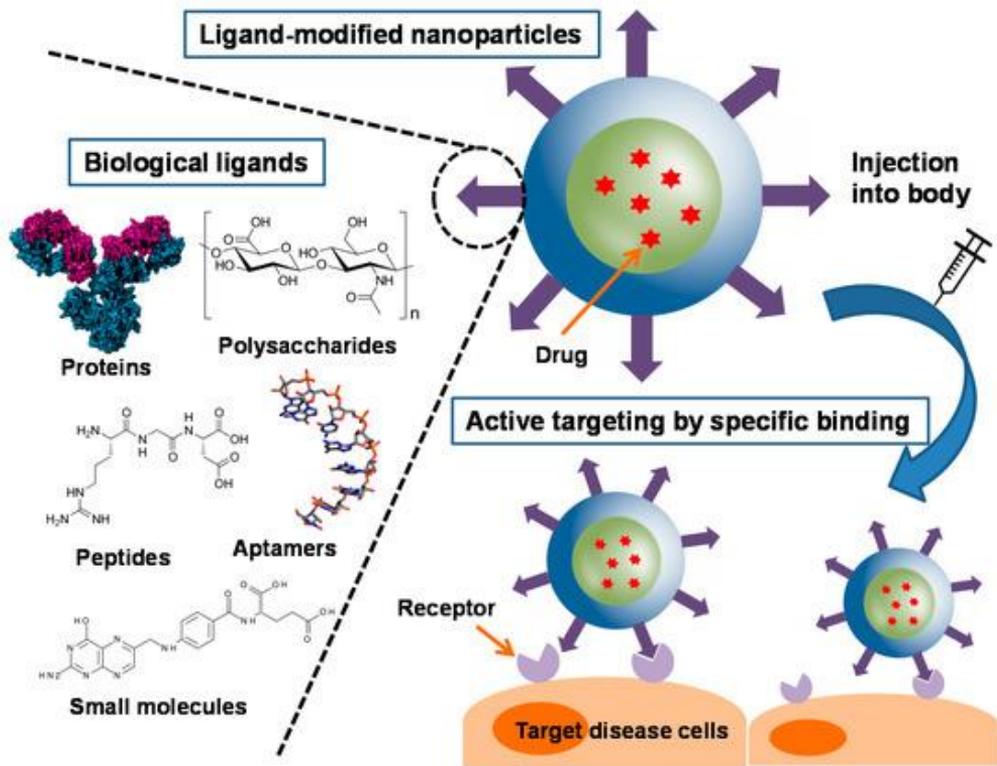
Selain itu, beberapa dekade terakhir telah mulai dikembangkan sistem penghantaran obat dengan menggunakan sistem penargetan aktif (*active targeting drug delivery system*). Prinsip dasar dari pengembangan sistem ini adalah dengan menyisipkan ligan spesifik di permukaan nanopartikel yang dapat mengenali dan berikatan dengan reseptor atau antigen spesifik pada sel atau jaringan target. Konsep ini pertama kali diperkenalkan oleh seorang penerima Nobel berkewarganegaraan Jerman, Paul Ehrlich. Pada saat itu Ehrlich menyampaikan gagasannya yang dikenal dengan "*Magic Bullet*", suatu konsep dalam mendesain suatu sistem terapi yang dapat berikatan dan mengeradikasi mikroba atau sel tumor secara spesifik. Untuk mewujudkan konsep tersebut, diperlukan kombinasi dari 3 (tiga) komponen, yakni obat yang dapat memberikan efek farmakologi, ligan yang berperan dalam proses penargetan, dan sistem pembawa yang dalam konteks ini adalah nanopartikel. Pengembangan ligan untuk keperluan sistem penargetan aktif didasarkan pada ekspresi berlebih dari protein atau reseptor spesifik dalam suatu kondisi patologi tertentu, seperti kanker. Ligan untuk penargetan aktif ini dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa jenis meliputi protein, polisakarida, peptida, aptamer, dan molekul kecil (Gambar 4) (Yoo et al., 2019).

Salah satu ligan yang banyak digunakan dalam proses penargetan aktif ini adalah anti-HER2 *monoclonal antibody*. Ligan ini dapat berikatan secara spesifik dengan reseptor HER2 yang diekspresikan berlebih pada kanker payudara dengan tipe HER2+ (Iqbal & Iqbal, 2014). Reseptor HER2 sendiri diekspresikan oleh sel payudara normal dan memiliki fungsi dalam proses pertumbuhan dan pembelahan sel di payudara. Namun dalam kondisi kanker, reseptor HER2 ini diekspresikan berlebih, sehingga terjadi pertumbuhan dan pembelahan sel yang tidak terkontrol. Dengan menyisipkan anti-HER2 *monoclonal antibody* ini di permukaan nanopartikel dapat meningkatkan proses pengenalan nanopartikel terhadap sel kanker yang ditarget. Selain monoklonal antibodi, ligan

untuk penargetan aktif ini dapat berupa peptide rantai pendek, contohnya adalah peptida RGD yang dapat berikatan dengan integrin, suatu protein yang diekspresikan berlebih pada sel endothelial vaskular yang ada di jaringan tumor (Nieberler et al., 2017). Selain itu, Gao dkk. telah melaporkan penggunaan peptida interleukin 13 (IL-13) yang dapat berikatan secara spesifik dengan IL-13R $\alpha$ 2, suatu reseptor yang diekspresikan berlebih pada sel glioma (Gao et al., 2013). Modifikasi nanopartikel menggunakan peptida IL-13 ini terbukti dapat meningkatkan hasil terapi glioma dengan cara meningkatkan *cellular uptake*, memfasilitasi internalisasi nanopartikel ke dalam sel, mengubah jalur internalisasi ke dalam sel, dan meningkatkan lokalisasi nanopartikel di dalam sel glioma.

Jenis ligan lainnya adalah aptamer yang merupakan jenis asam nukleat pendek yang terdiri atas beberapa nukleotida. Salah satu pengembangan sistem penghantaran obat dengan penargetan aktif menggunakan aptamer adalah penggunaan aptamer AS-1411 yang ditautkan kepada *mesoporous silica nanoparticles* untuk penghantaran ke inti sel tumor (Duo et al., 2018). Aptamer AS-1411 secara khusus dapat mengenali nukleolin, protein yang jumlahnya meningkat pada banyak tipe kanker. Nukleolin ini terdapat pada nucleolus, nukleoplasma, sitoplasma, dan permukaan sel, sehingga dapat membantu proses transpor nanopartikel ke dalam inti sel. Modifikasi nanopartikel ini menggunakan aptamer AS-1411 terbukti memberikan efektivitas terapi kanker baik dibuktikan secara *in vitro* maupun *in vivo*. Jenis ligan lainnya yang dapat digunakan adalah ligan dengan molekul kecil, contohnya adalah asam folat yang dapat berikatan secara spesifik dengan reseptor folat yang banyak diekspresikan pada beberapa sel tumor padat. Asam folat yang merupakan suatu molekul hidrofilik memiliki karakteristik unik seperti non-toksik, ukurannya relatif kecil sehingga memudahkan dalam proses penanganannya, dan kompatibel dengan berbagai bahan pembentuk nanopartikel (Moghimpour et al., 2018). Modifikasi liposom yang berisi sulfasalazine menggunakan asam folat menghasilkan

penghambatan pertumbuhan sel melanoma dengan nilai *tumor growth-inhibition* sebesar 70,09% (Zhang et al., 2024).



**Gambar 4** Ligan untuk penargetan aktif yang terdiri atas protein, polisakarida, peptida, aptamer, dan molekul kecil. Ligan tersebut ditempelkan ke permukaan suatu nanopartikel, sehingga ketika diadministrasikan ke tubuh, ligan tersebut akan berikatan secara spesifik dengan target sel yang dituju. Hal ini dapat meminimalisasi adanya distribusi yang non-spesifik (Yoo et al., 2019).

## 5.2. Kemampuan Internalisasi ke Dalam Sel Target

Kemampuan suatu sistem penghantaran obat untuk terinternalisasi ke dalam sel target merupakan faktor penting dalam keberhasilan terapi khususnya menggunakan sistem nanopartikel. Sering kali ditemukan bahwa nanopartikel telah berhasil melewati barrier biologis baik di sirkulasi sistemik maupun pada daerah interstisial dari sel target namun tidak berhasil untuk melakukan proses internalisasi ke dalam sel. Hal ini terjadi disebabkan oleh multifaktor, termasuk sifat fisikokimia nanopartikel yang dihasilkan meliputi ukuran partikel, sifat muatan

permukaan partikel, dan bentuk partikel. Hal ini dapat diatasi dengan proses desain nanopartikel yang rasional. Salah satu strategi yang dapat dilakukan adalah dengan melakukan modifikasi fungsional pada permukaan nanopartikel menggunakan suatu peptida rantai pendek yang dapat membantu proses *uptake* dari nanopartikel ke dalam sel. Dalam konteks sistem penghantaran obat, peptida rantai pendek ini umum disebut dengan *cell-penetrating peptide* (CPP). Modifikasi nanopartikel menggunakan CPP dapat meningkatkan interaksi nanopartikel dengan sel membran, sehingga dapat memicu terjadinya proses internalisasi. Pengembangan CPP saat ini masih menjadi area riset yang aktif dikarenakan kemampuannya untuk dapat mengatasi berbagai permasalahan dalam sistem penghantaran. Banyak yang mengembangkan CPP dengan terinspirasi dari kemampuan virus dalam berpenetrasi masuk ke dalam sel targetnya. Beberapa CPP yang banyak digunakan dalam suatu sistem penghantaran antara lain penetratin, octaarginine (R8), TAT, transportan, dan sebagainya. Proses modifikasi CPP ke permukaan nanopartikel sangat dimungkinkan karena ukuran peptidanya yang tidak terlalu panjang, serta versatilitas dari sebagian besar permukaan nanopartikel yang memungkinkan proses modifikasi tersebut terjadi. Satu hal yang perlu diperhatikan dalam penggunaan CPP ini adalah densitas CPP yang digunakan perlu dilakukan proses optimasi. Sebagai contoh yang pernah dialami oleh suatu tim riset asal Jepang yang menemukan bahwa liposom yang dimodifikasi menggunakan R8 dengan densitas berbeda menghasilkan tingkat internalisasi sel yang berbeda (Khalil et al., 2006). Secara spesifik, liposom yang dimodifikasi dengan R8 pada densitas tinggi menunjukkan *cellular uptake* yang signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan liposom yang dimodifikasi R8 pada densitas rendah.

### **5.3. Multidrug Resistance (MDR)**

*Multidrug resistance* (MDR) merupakan salah satu jenis resistensi yang didapat oleh mikroorganisme maupun sel kanker terhadap agen kemoterapi yang memiliki struktur kimia dan mekanisme yang berbeda

(Catalano et al., 2022). MDR merupakan konsekuensi dari ekspresi berlebihan protein transporter membran yang memiliki fungsi untuk mengeluarkan zat aktif dari sel target, sehingga menurunkan konsentrasi zat aktif di bawah konsentrasi efektifnya. Salah satu protein transporter membran yang bertanggung jawab atas terjadinya MDR ini dalam konteks terapi kanker adalah transporter ABC (*adenosine triphosphate-binding cassette*). Transporter ABC dapat memompa keluar zat aktif yang telah berdifusi ke dalam sel kanker, sehingga menyebabkan penurunan konsentrasi zat aktif dalam sel kanker. Diketahui bahwa ada tiga transporter yang bertanggung jawab atas mekanisme resistensi, yaitu P-glikoprotein (P-gp), protein terkait MDR (MRP1), dan protein resistensi kanker payudara (BCRP) (Daood et al., 2008). P-gp diekspresikan secara berlebihan pada sel tumor dan membran plasma yang bertanggung jawab atas proses efluks beberapa zat kemoterapi seperti dokсорubisin, etoposida, dan paclitaxel (Al-Ali et al., 2020; Jang et al., 2001; Mirzaei et al., 2022).

Salah satu strategi untuk dapat mengendalikan proses efluks ini adalah dengan ko-administrasi agen kemoterapi dengan zat inhibitor aktivitas pompa efluks. Hal ini telah dibuktikan bahwa penghambatan aktivitas P-gp meningkatkan akumulasi agen kemoterapi pada sel kanker. Pada tahun 2012, penulis telah berhasil menggabungkan etoposida sebagai agen kemoterapi dengan beberapa alkaloid kina yang telah banyak dilaporkan dapat berperan sebagai inhibitor pompa efluks ke dalam suatu sistem nanopartikel polimerik misel (Mudhakhir et al., 2012). Nanopartikel yang dikembangkan disusun menggunakan poloksamer, suatu *block-copolymer* yang tersusun dari poli(etilen oksida) (PEO) dan poli(propilen oksida) (PPO). Polimer ini memiliki kemampuan pembentukan misel secara spontan ketika berkontak dengan air, sehingga sangat cocok untuk digunakan sebagai *platform* sistem penghantaran obat. Dalam penelitian tersebut, diperoleh nanopartikel dengan rentang ukuran 29-45 nm dan efisiensi enkapsulasi di atas 87% baik untuk etoposida maupun alkaloid kina yang digunakan. Berdasarkan dari uji pelepasan obat yang dilakukan, diperoleh bahwa

alkaloid kina dilepaskan lebih cepat dibandingkan etoposida dari sistem nanopartikel. Hal ini mengindikasikan potensi yang tinggi dari penggunaan sistem nanopartikel tersebut, karena alkaloid kina yang berfungsi sebagai inhibitor pompa efluks idealnya memang harus dilepaskan terlebih dahulu untuk menjaga etoposida dari proses efluks. Ko-administrasi dalam suatu sistem nanopartikel seperti yang telah dikembangkan memiliki potensi yang tinggi untuk mengatasi permasalahan MDR dikarenakan kedua zat dihantarkan secara bersamaan ke target yang sama. Pendekatan yang sama juga telah dilaporkan oleh Yu dkk. dengan mengembangkan suatu sistem liposom ter-PEGilasi yang mengandung adriamisin sebagai antikanker dan kuersetin sebagai inhibitor pompa P-gp untuk menangani kanker yang telah mengalami resistensi (Yu et al., 2019). Sistem ini terbukti memberikan efikasi yang lebih tinggi baik secara *in vitro* maupun *in vivo* untuk menangani model kanker payudara resisten (MCF-7/ADR).

#### **5.4. Eliminasi Nanopartikel oleh *Mononuclear Phagocyte System (MPS)***

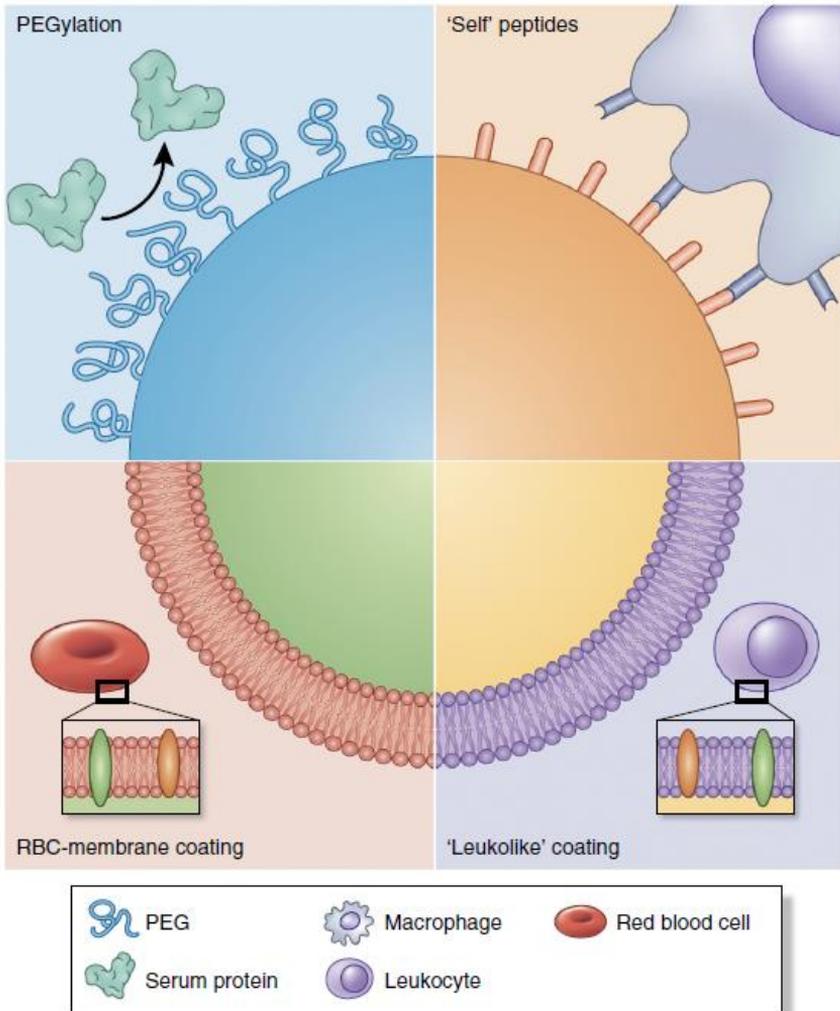
Salah satu faktor utama penyebab ketidakmampuan sistem penghantaran obat berbasis nanopartikel dalam mencapai target kerjanya adalah proses eliminasi nanopartikel oleh *mononuclear phagocyte system* (MPS) yang umum terjadi pada sirkulasi sistemik (Blanco et al., 2015). MPS merupakan komponen dari sistem imun tubuh yang terdiri atas monosit, makrofag, dan sel dendritik yang memiliki kemampuan untuk mengidentifikasi dan mengeliminasi antigen asing dari sistem biologis tubuh, termasuk nanopartikel (Chow et al., 2011). Proses eliminasi nanopartikel dari sirkulasi sistemik diawali dengan proses penempelan serum protein (opsonin) seperti komponen komplemen (contohnya C3b), fibronectin, apolipoproteins, dan immunoglobulin (contohnya IgG) (Mohamed et al., 2019) pada permukaan nanopartikel yang umumnya disebut dengan proses opsonisasi. Istilah opsonisasi ini digunakan untuk menggambarkan suatu proses penempelan opsonin ke permukaan suatu partikel eksogen

untuk tujuan eliminasi dari sistem peredaran darah. Ketika nanopartikel diadministrasikan melalui rute intravena, nanopartikel akan mengalami tumbukan yang berulang kali dengan serum protein yang terkandung di dalam darah. Tumbukan tersebut akan menyebabkan terjadinya adsorpsi serum protein ke permukaan nanopartikel dan membentuk suatu lapisan pelindung yang tersusun dari protein. Lapisan ini umum dikenal dengan istilah *protein corona* (Corbo et al., 2016). Nanopartikel yang telah ditandai oleh protein opsonin akan memicu pengenalan oleh MPS untuk kemudian terjadi proses internalisasi melalui mekanisme fagositosis dan dilanjutkan dengan proses degradasi. Fenomena ini dapat menyebabkan nanopartikel mengalami waktu paruh eliminasi yang sangat singkat dalam sirkulasi sistemik, bahkan hanya dalam hitungan beberapa menit saja setelah administrasi (Zelepukin et al., 2020) dan menyebabkan kurang dari 1% dosis yang disuntikan saja yang dapat mencapai target yang diinginkan (Wilhelm et al., 2016). Perubahan profil farmakokinetika yang drastik inilah yang menjadi tantangan besar dalam proses penghantaran obat berbasis nanoteknologi.

Proses penempelan protein opsonin pada permukaan nanopartikel dipengaruhi beberapa faktor antara lain bahan penyusun, sifat permukaan, ukuran, muatan, dan bentuk nanopartikel (B. Li & Lane, 2019). Selain itu, pengaruh lingkungan juga berperan penting seperti komposisi protein, waktu paparan nanopartikel, pH lingkungan, suhu, dan *shear stress* (Nguyen & Lee, 2017). Dari segi muatan permukaan, partikel yang memiliki muatan memiliki kecenderungan yang lebih tinggi untuk mengadsorpsi protein ke permukaannya, baik secara kuantitas maupun variasi jenis protein, dibandingkan dengan partikel yang bermuatan netral (B. Li & Lane, 2019). Selain itu, partikel yang bersifat kationik memiliki kecenderungan untuk mengalami eliminasi lebih cepat dibandingkan dengan partikel yang bersifat anionik (Blanco et al., 2015). Sedangkan dari segi ukuran partikel, partikel dengan ukuran kecil memiliki kecenderungan afinitas penempelan protein yang relatif lebih rendah dibandingkan dengan partikel berukuran besar (B. Li & Lane, 2019). Hal ini disebabkan oleh perbedaan luas permukaan partikel.

Dari segi sifat permukaan, partikel yang bersifat hidrofobik cenderung memiliki karakteristik adsorpsi protein yang lebih tinggi, sehingga menyebabkan eliminasi yang ekstensif. Dengan pemahaman yang baik terhadap proses adsorpsi protein dan eliminasi ini, proses desain nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat dapat lebih rasional dan optimalisasi fungsi nanopartikel dapat ditingkatkan.

Beberapa strategi telah dikembangkan untuk dapat menghindari nanopartikel dari eliminasi yang disebabkan oleh MPS (Gambar 5), antara lain dengan proses PEGilasi, modifikasi permukaan nanopartikel menggunakan “self” *peptide*, penyalutan nanopartikel menggunakan komponen sel darah, baik sel darah merah maupun sel darah putih (Blanco et al., 2015). Tang dkk. melaporkan bahwa terjadi penurunan yang signifikan dari proses fagositosis terhadap nanopartikel yang sebelumnya telah dilakukan blokade terhadap aktivitas fagositik MPS oleh CD47-derived ligand (D-self-peptide) (Tang et al., 2019). Pada penelitian ini, D-self-peptide yang dirancang ditautkan ke permukaan liposom (sistem ini disebut dengan DSL), sehingga dapat berinteraksi dengan *signal regulatory protein alpha* (SIRPa) pada permukaan sel fagosit. Interaksi ini akan menghasilkan efek inhibisi aktivitas fagositik pada sel fagosit, sehingga ketika nanopartikel yang diberikan setelahnya dapat terhindar dari proses eliminasi oleh MPS. Hal ini ditandai dengan peningkatan waktu paruh eliminasi yang signifikan dari nanopartikel yang diinjeksikan setelah pemberian DSL tersebut. Selain itu, pada penelitian ini juga ditemukan bahwa blokade aktivitas fagositik dari MPS oleh DSL terjadi pada dosis yang relatif rendah namun efek yang dihasilkan dapat bertahan untuk waktu yang panjang. Namun perlu diperhatikan efek yang mungkin muncul ketika terjadi proses inhibisi SIRPa antara lain terjadinya disregulasi respons imun, peningkatan risiko inflamasi, dan produksi sitokin.



**Gambar 5** Beberapa strategi yang dapat dilakukan untuk menghindari nanopartikel dari eliminasi oleh MPS, antara lain dengan proses PEGilasi permukaan nanopartikel menggunakan polimer PEG, modifikasi permukaan nanopartikel menggunakan “self-peptide”, dan pembuatan sistem biomimetik dengan memanfaatkan membran selular yang diisolasi dari eritrosit maupun leukosit (Blanco et al., 2015).

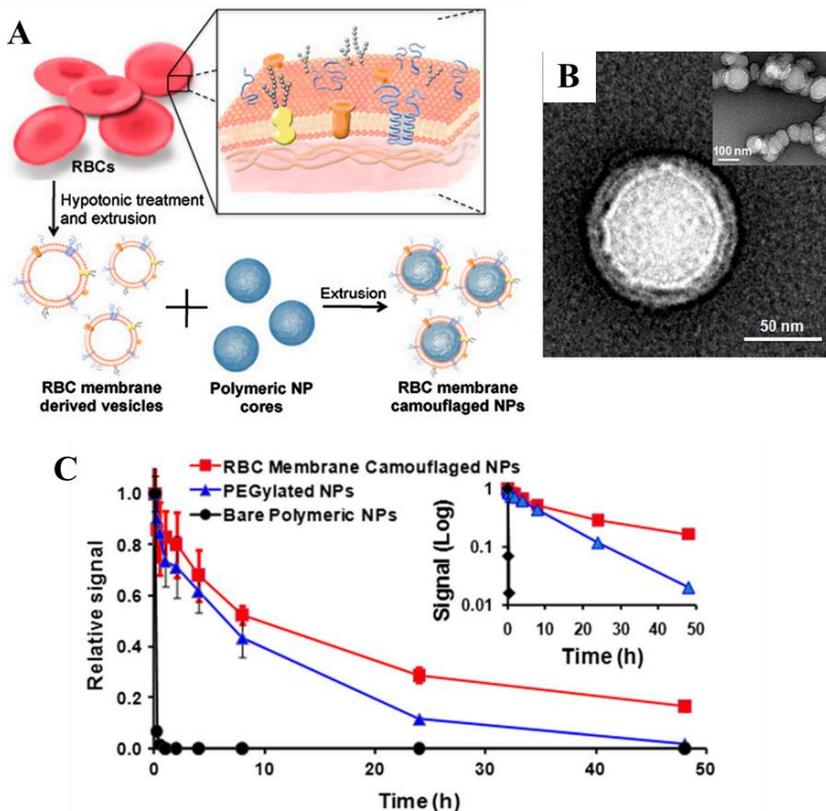
Selain dengan mekanisme inhibisi aktivitas fagositik dari MPS untuk meningkatkan waktu paruh nanopartikel dalam darah, Hu dkk. telah mengembangkan pendekatan dengan pembuatan *biomimetic delivery platform* menggunakan *biodegradable polymeric nanoparticles* yang dikombinasikan dengan membran sel darah merah (eritrosit) (Hu et al., 2011). Pada penelitian ini, tim peneliti melakukan isolasi terhadap sel darah merah menggunakan perlakuan hipotonik untuk menghilangkan

konten intraselular, kemudian dilanjutkan dengan proses ekstrusi untuk membentuk vesikel berukuran nanometer dari komponen membran eritrosit. Vesikel ini kemudian digunakan untuk menyalut sistem nanopartikel berbasis polimer yang tersusun dari poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) (Gambar 6A). Berdasarkan karakterisasi morfologi menggunakan *transmission electron microscopy* terlihat bahwa terbentuk suatu *core-shell structure* yang terdiri atas partikel polimerik pada bagian inti yang dilapisi oleh membran ganda lipid pada bagian luar dengan ukuran partikel berkisar pada 80 nm (Gambar 6B). Dari hasil uji farmakokinetika, diperoleh bahwa *biomimetic delivery platform* yang dihasilkan memiliki profil *long circulating* dengan waktu paruh eliminasi sebesar 39,6 jam dibandingkan dengan nanopartikel yang di-PEGilasi dengan waktu paruh eliminasi sebesar 15,8 jam (Gambar 6C).

Strategi lain untuk dapat mengelabui MPS dalam sirkulasi darah telah dilaporkan oleh Parodi dkk. dengan pendekatan fungsionalisasi nanoporous silicon nanoparticles menggunakan membran selular yang dipurifikasi dari leukosit yang disebut dengan sistem *leukolike vector* (LLV) (Parodi et al., 2013). Penggunaan sistem kamuflase biomimetik ini menunjukkan bahwa nanopartikel yang dihasilkan dapat mengatasi hambatan vaskular dengan mengurangi opsonisasi, meminimalisasi pengenalan dan *uptake* oleh fagosit, dan memfasilitasi proses transportasi melewati lapisan endothelium serta menghindari eliminasi lisosom. LLV juga terbukti dapat meningkatkan waktu sirkulasi nanopartikel di dalam darah, sehingga dapat meningkatkan kemungkinan akumulasi dalam sel target yang lebih baik. Satu hal yang perlu menjadi perhatian dalam penggunaan teknologi penyalutan menggunakan membran selular yang diisolasi dari leukosit ini adalah kesesuaian antara sumber leukosit dengan *host cells* yang akan diterapi.

Meskipun sistem biomimetik memberikan manfaat yang sangat besar dalam meminimalisasi proses pengenalan nanopartikel oleh MPS dan memperpanjang waktu sirkulasi sistemik nanopartikel, sistem ini juga masih meninggalkan beberapa tantangan yang perlu dijawab oleh para ilmuwan. Kompleksitas sistem yang memerlukan proses isolasi dari sel

donor telah menyebabkan kesulitan dalam proses *scale up* teknologi ini untuk penggunaan lebih luas. Variabilitas kualitas bahan sulit dikontrol yang disebabkan oleh penggunaan materi biologis juga perlu menjadi perhatian dalam pengembangan sistem ini. Selain itu, proses kontrol kualitas dari produk yang dihasilkan juga perlu mendapatkan perhatian lebih agar produk yang dihasilkan dari sistem biomimetik ini dapat dijamin keamanan dan efikasinya.



**Gambar 6** (A) Ilustrasi skematik dari proses pembuatan *biomimetic delivery platform* menggunakan *biodegradable polymeric nanoparticles* yang dikombinasikan dengan membran eritrosit; (B) morfologi nanopartikel yang dihasilkan berdasarkan pengujian *transmission electron microscopy*; dan (C) profil sirkulasi darah antara *biomimetic nanoparticles*, *PEGylated nanoparticles*, dan *Bare nanoparticles* (Hu et al., 2011).

Strategi lainnya yang populer dan banyak digunakan untuk meminimalisasi eliminasi nanopartikel oleh MPS adalah dengan penggunaan polimer polietilen glikol (PEG) yang dilekatkan pada

permukaan nanopartikel yang disebut dengan proses PEGilasi. Strategi ini dinilai lebih mudah dalam proses sintesis, kontrol kualitas, dan variabilitas yang relatif rendah dibandingkan dengan sistem biomimetik seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. PEG digunakan karena memiliki profil keamanan yang baik dan non-imunogenik, serta termasuk ke dalam golongan bahan GRAS (*Generally Recognized as Safe*) oleh FDA. PEGilasi menciptakan lapisan hidrofilik di sekitar nanopartikel, yang melindungi interaksi antara protein komplemen dan imunoglobulin (protein opsonin) melalui gaya tolak sterik, sehingga menghalangi dan menunda proses opsonisasi oleh MPS. Dengan demikian, PEGilasi telah terbukti meningkatkan waktu paruh nanopartikel dalam darah hingga beberapa kali lipat. Penelitian telah menunjukkan bahwa PEGilasi dapat mengurangi penyerapan nanopartikel oleh makrofag.

Salah satu produk nanopartikel berbasis liposom yang menggunakan proses PEGilasi dan telah disetujui oleh FDA untuk pengobatan beberapa kondisi kanker seperti kanker ovarium, sarcoma Kaposi terkait AIDS, dan multiple myeloma, adalah Doxil<sup>®</sup>. Produk ini telah disetujui untuk digunakan secara klinis sejak tahun 1995 dan mengandung bahan sitotoksik doksorubisin sebagai bahan aktif farmasinya. Dari studi farmakokinetika dan biodistribusi yang dilakukan, ditemukan bahwa terjadi peningkatan waktu sirkulasi yang sangat signifikan dan volume distribusi yang berkurang sehingga akumulasi di dalam tumor pun menjadi meningkat secara drastis dibandingkan dengan produk doksorubisin dalam bentuk larutan (Gabizon et al., 2003). Proses PEGilasi ini juga telah mengubah profil distribusi doksorubisin, salah satunya akumulasi di organ jantung yang sering memicu timbulnya efek samping pada jantung baik berupa masalah jantung akut maupun kronis pada penggunaan doksorubisin dalam bentuk larutan (Tabel 1) (Luo et al., 2017). Hasil penelitian lain yang menggunakan sistem nanopartikel ter-PEGilasi membuktikan bahwa terjadi penurunan akumulasi nanopartikel di dalam organ eliminasi liver dari 21,8% ID menjadi 12,0% ID, sedangkan akumulasi nanopartikel di dalam jaringan tumor

meningkat dari 5,0% ID menjadi 32,5% ID (S.-D. Li & Huang, 2009). Hal ini membuktikan potensi proses PEGilasi terhadap peningkatan sirkulasi sistemik, perubahan biodistribusi, dan akumulasi nanopartikel di target kerjanya.

**Tabel 1** Rasio konsentrasi doxorubisin pada jaringan terhadap konsentrasi darah pada pemberian larutan doxorubisin, Doxil<sup>®</sup>, dan Myocet<sup>®</sup> (doxorubisin dalam liposom tanpa PEGilasi) (Luo et al., 2017).

Tissue	Doxorubicin Solution	Doxil	Myocet
Blood	1.00 (0.00)	1.00 (0.00)	1.00 (0.00)
Brain	0.00 (0.00)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)
Fat	13.00 (9.38)	0.04 (0.03)	4.71 (2.73)
Heart	31.90 (21.30)	0.12 (0.07)	17.50 (8.18)
Intestine	58.30 (53.30)	0.04 (0.02)	3.99 (4.96)
Kidney	238.00 (149.00)	0.61 (0.56)	74.90 (37.00)
Liver	75.10 (46.10)	0.28 (0.16)	150.00 (91.10)
Lung	170.00 (95.30)	0.29 (0.21)	44.10 (24.50)
Muscle	39.90 (27.90)	0.06 (0.05)	12.70 (7.03)
Pancreas	162.00 (104.00)	0.12 (0.14)	94.10 (81.50)
Plasma	0.73 (0.32)	2.53 (1.04)	0.59 (0.91)
Spleen	608.00 (501)	0.40 (0.42)	547.00 (351.00)
Stomach	46.60 (31.60)	0.13 (0.14)	21.60 (14.50)

Note: Mean (Standard deviation) data are presented. N = 3 for mean concentration calculation.

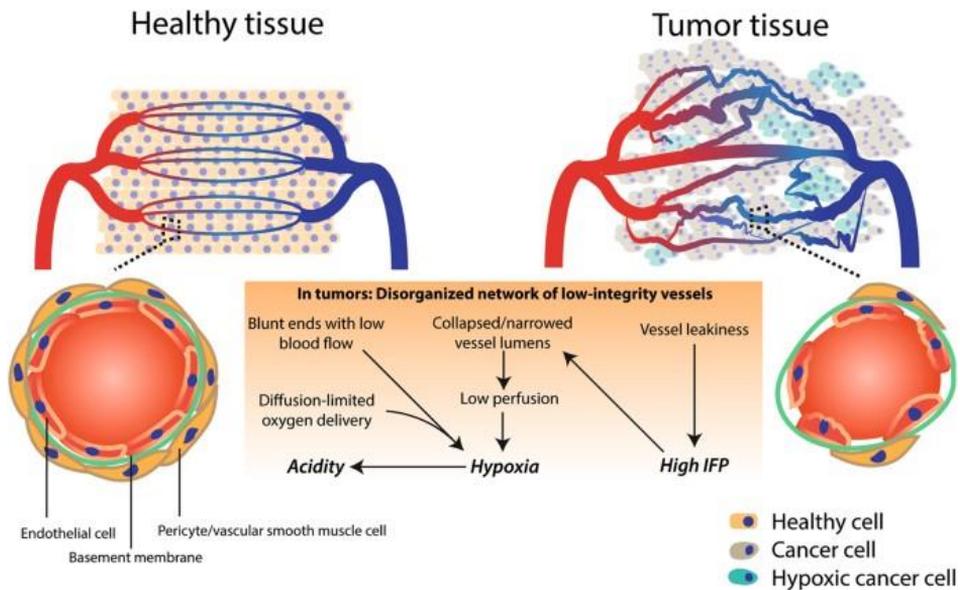
Penggunaan polimer PEG dalam meningkatkan sirkulasi sistemik nanopartikel sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain bobot molekul PEG yang digunakan, densitas PEG di permukaan nanopartikel, serta sifat fisikokimia dari nanopartikel yang akan dimodifikasi menggunakan PEG. Sehingga dalam proses pengembangannya, diperlukan studi optimasi untuk menentukan komposisi optimal dari PEG yang digunakan. Beberapa penelitian mengindikasikan bahwa PEG dengan bobot molekul 2000 atau lebih besar diperlukan untuk memperoleh sirkulasi sistemik yang panjang.

Dalam konteks penghantaran obat untuk terapi tumor, *long circulation* sangat relevan sebagai basis dalam pengembangan sistem penghantaran bertarget secara pasif (*passive targeting drug delivery system*). Hal ini didasarkan pada temuan dari kelompok riset dari Jepang yang dipimpin

oleh Matsumura dan Maeda pada tahun 1986 yang menemukan bahwa suatu makromolekul yang memiliki kemampuan *long circulating* secara spontan dapat terakumulasi di jaringan tumor padat (Matsumura & Maeda, 1986). Temuan ini kemudian ditelusuri lebih lanjut dan diperoleh fakta bahwa suatu massa tumor padat memiliki arsitektur pembuluh darah yang rusak dan sangat berbeda dari jaringan normal. Salah satu ciri khasnya adalah terbentuknya celah yang cukup besar di antara sel endothelial penyusun pembuluh darah di sekitar massa tumor padat (Gambar 7). Hal ini menyebabkan peningkatan permeabilitas membran, sehingga makromolekul yang memiliki kemampuan *long circulating* dapat dengan mudah melewati pembuluh darah di area massa tumor padat tersebut. Selain itu, ditemukan juga fakta yang menarik bahwa jaringan tumor padat mengalami disfungsi pada sistem limfatik, sehingga proses eliminasi makromolekul dari jaringan tumor padat mengalami hambatan. Hal ini menyebabkan terjadinya retensi makromolekul di dalam massa tumor padat dalam waktu yang cukup panjang. Fenomena yang dijelaskan di atas merupakan fenomena yang khas dan umum terjadi pada tumor padat dan dikenal dengan *enhanced permeation and retention effect* (EPR Effect) (Xie et al., 2019).

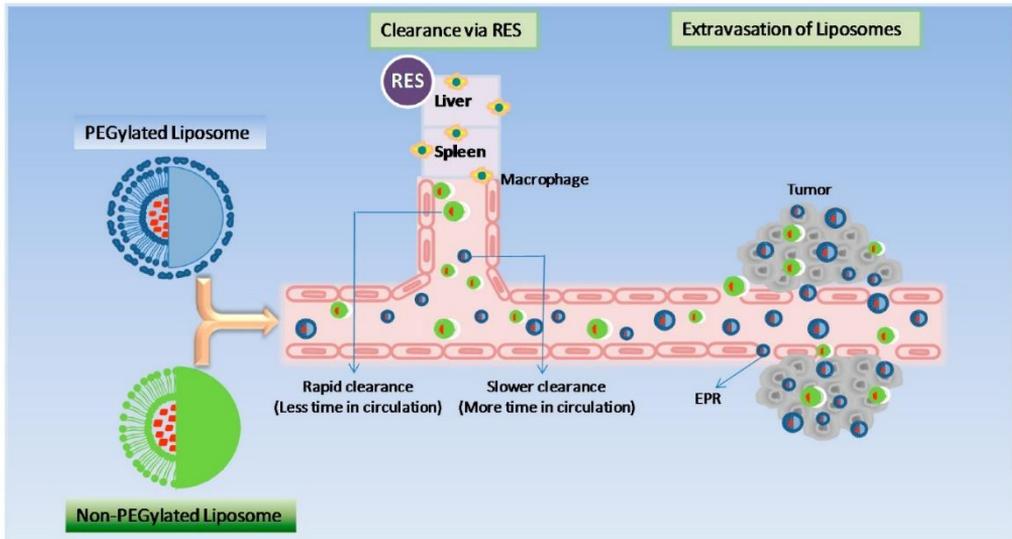
Dalam memanfaatkan fenomena efek EPR dalam konteks terapi kanker, dibutuhkan dua faktor utama yang perlu dikontrol dalam desain nanopartikel, yakni kontrol ukuran partikel yang dibuat lebih kecil dibandingkan dengan celah yang terbentuk pada sel endothelial pembuluh darah dan kemampuan nanopartikel untuk bersirkulasi dalam waktu yang lama di sirkulasi sistemik. Dikarenakan adanya perbedaan yang signifikan antara celah yang terbentuk pada sel endothelial pada jaringan normal dan jaringan yang mengalami kondisi patologi seperti kanker (Lasak & Ciepluch, 2023), maka kontrol ukuran partikel menjadi faktor yang sangat penting untuk mencapai keberhasilan penghantaran obat. Ukuran nanopartikel yang dihasilkan hendaknya dikontrol berada pada ukuran yang lebih besar dari ukuran celah pada sel endothelial jaringan normal agar tidak terjadi proses ekstravasasi ke dalam jaringan normal. Di sisi lain, ukuran nanopartikel

hendaknya dibuat lebih kecil dibandingkan dengan ukuran celah yang terbentuk pada sel endothelial jaringan kanker, sehingga nanopartikel dapat mengalami proses ekstravasasi secara pasif ke dalam jaringan tumor.



**Gambar 7** Perbandingan arsitektur pembuluh darah antara jaringan sehat dan jaringan yang mengalami tumor. Pembuluh darah pada jaringan normal terbentuk dari sel-sel yang tersusun rapi terdiri atas sel endothelial yang dikelilingi oleh basement membrane dan perisit. Sel-sel endothelial penyusunannya pun terhubung dengan sangat rapi satu sama lain membentuk suatu struktur antarsel yang sangat rapat. Berbeda dengan arsitektur pembuluh darah pada jaringan tumor yang dipenuhi oleh sinyal pro-angiogenik sehingga terbentuk susunan pembuluh darah yang kacau, rendahnya cakupan perisit, dan memiliki struktur antarsel endothelial yang longgar (Schaaf et al., 2018).

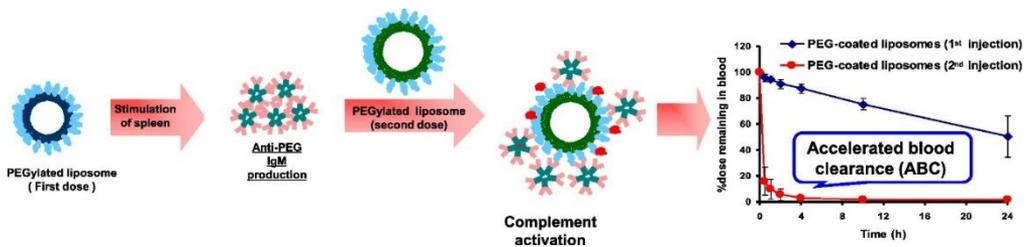
Di sisi lain, kemampuan sirkulasi nanopartikel hendaknya dipastikan agar nanopartikel dapat terakumulasi di dalam jaringan target dalam jumlah yang memadai. Pada konteks sistem penghantaran dengan penargetan pasif, kemampuan dalam menghindari eliminasi oleh MPS sangat diperlukan agar nanopartikel memiliki kemungkinan yang besar untuk terakumulasi pada jaringan targetnya. Jika nanopartikel tidak dapat bertahan dalam sirkulasi sistemik, sudah dapat dipastikan nanopartikel tersebut akan gagal untuk mencapai target kerjanya dalam jumlah yang dibutuhkan untuk menghasilkan efek farmakologi. Ilustrasi dari fenomena ini dapat terlihat pada Gambar 8.



**Gambar 8** Ilustrasi perbandingan farmakokinetika dari PEGylated liposome dan Non-PEGylated liposome yang dapat memengaruhi derajat akumulasi nanopartikel di dalam jaringan tumor (Bulbake et al., 2017).

Di samping superioritasnya PEG dalam meningkatkan sirkulasi sistemik dan menghindarkan nanopartikel dari MPS, terdapat beberapa permasalahan yang perlu diatasi dalam penggunaan PEG pada proses sintesis nanopartikel, yang disebut dengan PEG dilemma (Hatakeyama et al., 2013). PEGilasi nanopartikel diketahui dapat menginhibisi proses *cellular uptake* dan *endosomal escape* dari nanopartikel, sehingga menurunkan jumlah obat yang dapat dihantarkan ke dalam sel target. Selain itu, PEG yang ditautkan pada permukaan nanopartikel dapat memblokir interaksi ligan yang diberikan pada permukaan nanopartikel dengan reseptor yang ada di sel target. Hal ini berakibat pada menurunnya interaksi nanopartikel dengan sel target. Selain itu, sebuah kelompok riset yang berasal dari Jepang melaporkan adanya potensi respons imunogenik setelah pemberian berulang nanopartikel yang ter-PEGilasi yang disebut dengan fenomena *Accelerated Blood Clearance (ABC Phenomenon)* (Abu Lila et al., 2013). *ABC phenomenon* ini terjadi ketika pemberian pertama nanopartikel ter-PEGilasi dapat menstimulasi produksi anti-PEG IgM pada limpa yang kemudian anti-PEG IgM ini akan mengenali nanopartikel ter-PEGilasi pada pemberian

kedua. Dampaknya adalah nanopartikel ter-PEGilasi yang diberikan pada kesempatan kedua akan segera dieliminasi oleh sistem imun tubuh dari sirkulasi sistemik. Sehingga profil sirkulasi darah dari nanopartikel tersebut akan sangat singkat (Gambar 9). Beberapa pendekatan telah dilakukan untuk dapat meminimalisasi fenomena ini, antara lain memanipulasi sifat fisikokimia nanopartikel yang dihasilkan, modifikasi bagian PEG yang digunakan, menggunakan polimer alternatif lainnya seperti poly(hydroxyethyl L-glutamine) dan poly(N-vinyl-2-pyrrolidone), mengubah regimen pemberian, dan mengenkapsulasi obat dengan suatu agen yang memiliki aktivitas immunosupresan (Abu Lila et al., 2013).



**Gambar 9** Ilustrasi terjadinya accelerated blood clearance phenomenon pada pemberian nanopartikel ter-PEGilasi secara berulang yang berakibat pada penurunan kemampuan sirkulasi sistemik dari nanopartikel ketika diberikan berulang (Abu Lila et al., 2013).

## 6. MEKANISME CELLULAR UPTAKE

Sebelum terjadinya proses internalisasi nanopartikel ke dalam sel, nanopartikel hendaknya mengalami interaksi terlebih dahulu dengan membran sel target. Adapun beberapa kemungkinan interaksi yang bisa terjadi antara nanopartikel dengan membran sel target antara lain tidak terjadi interaksi (*wrapping degree* ( $\eta$ ) = 0), terjadi interaksi namun tanpa adanya internalisasi ( $0 < \eta < 1$ , *partial wrapping*), dan terjadi interaksi disertai internalisasi ( $\eta = 1$ , *full wrapping*) (Contini et al., 2018). Interaksi antara nanopartikel dengan membran sel ini sangat dipengaruhi oleh karakteristik nanopartikel, struktur dan fisiologi membran sel, serta lingkungan ekstraselular. Interaksi dapat terjadi melalui mekanisme adhesi maupun rekognisi. Perbedaan antara kedua hal tersebut terletak pada spesifisitas pengenalan, adhesi cenderung bersifat non-spesifik, sedangkan rekognisi bersifat spesifik yang diperantarai oleh kehadiran suatu ligan yang dapat mengenali reseptor yang ada di permukaan membran sel. Interaksi antara nanopartikel dengan membran sel dapat menghasilkan beberapa skenario berikut ini (Albanese et al., 2012):

- Interaksi antara ligan dari nanopartikel dengan reseptor menginduksi terjadinya *signalling cascade* di dalam sel tanpa adanya proses internalisasi nanopartikel.
- Interaksi antara ligan dari nanopartikel dengan reseptor menginduksi terjadinya proses internalisasi kemudian diikuti dengan proses eksositosis nanopartikel keluar dari sel.
- Interaksi antara ligan dari nanopartikel dengan reseptor menginduksi terjadinya proses internalisasi kemudian diikuti dengan proses interaksi nanopartikel dengan berbagai organel di dalam sel.
- Nanopartikel dapat berinteraksi secara non-spesifik dengan sel kemudian diikuti dengan proses interaksi nanopartikel.

Sekali lagi ditekankan bahwa keseluruhan skenario tersebut sangat bergantung salah satunya adalah dari sifat dan karakteristik fisik dari nanopartikel yang diberikan. Oleh sebab itu, desain rasional perlu

dikedepankan dalam proses pengembangan nanopartikel, sehingga diperoleh optimalisasi terapi dengan penggunaan nanoteknologi.

Sebagaimana telah dijelaskan pada bagian sebelumnya, internalisasi nanopartikel ke dalam sel target pada umumnya difasilitasi oleh mekanisme endositosis. Terdapat berbagai macam mekanisme endositosis yang mungkin terjadi (Gambar 10). Fagositosis umumnya terjadi pada sel fagosit, seperti makrofag, neutrophil, monosit, dan sel dendritik. Proses fagositosis ini diawali dengan proses opsonisasi nanopartikel oleh protein opsonin yang umumnya ada di dalam sirkulasi darah. Proses fagositosis ini umumnya menyebabkan eliminasi yang prematur dari nanopartikel, sehingga jumlah nanopartikel yang dapat sampai ke target kerjanya menurun.

Salah satu jalur endositosis yang paling terkarakterisasi dengan baik adalah Clathrin-Mediated Endocytosis (CME). Proses ini dimulai ketika ligan pada permukaan nanopartikel mengikat reseptor sel tertentu, memicu perekrutan protein adaptor dan protein clathrin pada sisi sitoplasma membran. Molekul clathrin berkumpul menjadi lapisan seperti sangkar, memaksa membran untuk mengalami invaginasi dan membentuk lubang berlapis clathrin. Protein GTPase dynamin kemudian direkrut ke leher lubang yang semakin dalam ini, memberikan gaya mekanis yang diperlukan untuk menjepit vesikel berlapis clathrin (biasanya 70-150 nm) ke dalam sitoplasma (Sousa de Almeida et al., 2021). Segera setelah internalisasi, lapisan ini dilepaskan, dan vesikel yang tidak dilapisi, yang sekarang menjadi endosom awal, bergerak di sepanjang jalur endo-lisosomal, rute yang sering kali mengarah pada degradasi enzimatik. Proses ini merupakan mekanisme utama bagi sel untuk memperoleh nutrient dan komponen membran plasma dari luar sel.

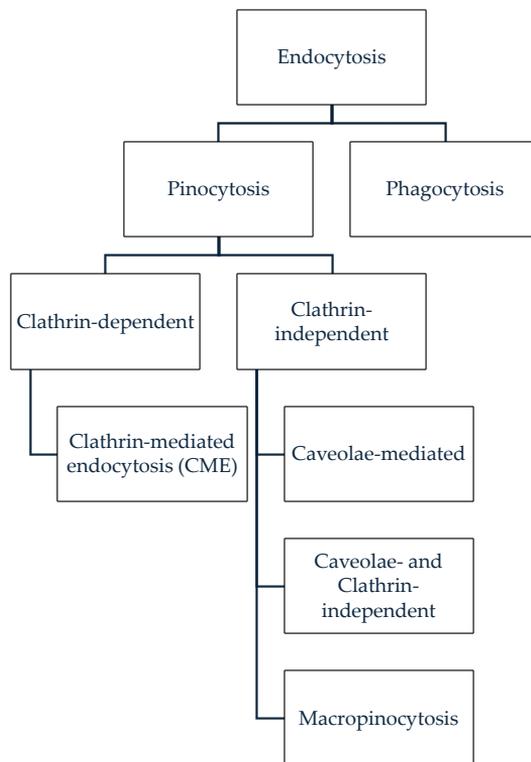
Sebagai alternatif, nanopartikel dapat masuk ke dalam sel melalui Caveolae-Mediated Endocytosis (CvME), suatu jalur yang tidak bergantung pada clathrin. Caveolae, atau "gua kecil," adalah invaginasi berbentuk labu (60-80 nm) yang kaya akan kolesterol dan distabilkan

oleh protein caveolin (Manzanares & Ceña, 2020). Setelah invaginasi caveolar terlepas dari membran plasma, terjadi pembentukan vesikel yang disebut caveosom. Nasib caveosom dapat beragam di dalam sel. Caveosom dapat menghantarkan muatannya ke *early endosome*, atau dalam beberapa kasus, dapat bergerak langsung ke kompartemen lain seperti retikulum endoplasma atau aparatus Golgi (Pelkmans et al., 2004). Caveosom ini bahkan dapat berpartisipasi dalam transitosi (transportasi melintasi sel). Poin penting yang perlu dicatat bahwa beberapa penelitian menunjukkan muatan yang diinternalisasi melalui CvME dapat menghindari atau menunda penghantaran ke jalur lisosomal yang dapat mendegradasi nanopartikel beserta muatannya. Hal ini merupakan keuntungan signifikan untuk penghantarana obat intraseluler, karena memungkinkan obat untuk menghindari degradasi enzimatik. Namun, penelitian lain menunjukkan bahwa muatan ini masih dapat mengalami proses degradasi di lisosom, meskipun mungkin pada tingkat yang tertunda dibandingkan dengan jalur endositosis lainnya (Sandvig et al., 2024). Rute ini biasanya dikaitkan dengan nanopartikel berukuran kecil (di bawah 100 nm), dan beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa nanopartikel dengan muatan permukaan negatif sering kali disukai oleh jalur ini. Beberapa ligan telah dilaporkan dapat menginduksi internalisasi nanopartikel melalui mekanisme ini, salah satunya adalah peptida cyclic RGD yang dapat berikatan dengan reseptor  $\alpha_v\beta_3$  yang berlokasi pada caveolae (Kagaya et al., 2012).

Jalur endositosis utama ketiga, makropinositosis, adalah proses non-spesifik yang digerakkan oleh aktin yang ditandai dengan penyerapan sejumlah besar cairan ekstraseluler ke dalam vesikel tidak beraturan (Ganot et al., 2020). Pada mekanisme ini terjadi pembentukan lipatan membran besar yang terbentuk akibat penataan ulang sitoskeleton, yang kemudian menyatu kembali ke membran plasma, menciptakan vesikel besar (0,2-5  $\mu\text{m}$ ), yang disebut dengan makropinosom (Palmulli & Machesky, 2025). Proses ini dimulai dengan reorganisasi ekstensif sitoskeleton aktin, yang menyebabkan lipatan membran besar terlipat

kembali dan menyatu dengan membran plasma, menjebak nanopartikel dalam jumlah besar. Karena kapasitasnya untuk muatan besar, makropinositosis adalah rute masuk utama untuk nanopartikel berukuran besar atau agregat nanopartikel yang terlalu besar untuk CME atau CvME (Y.-X. Li & Pang, 2021).

Mekanisme endositosis terakhir adalah caveolae- and clathrin-independent endocytosis yang umum terjadi pada sel yang tidak memiliki clathrin dan caveolae, dengan pembentukan vesikel berukuran sekitar 90 nm. Berdasarkan efekturnya, jalur ini dapat diklasifikasikan lebih lanjut menjadi jalur Arf6-dependent, flotillin-dependent, Cdc42-dependent, dan RhoA-dependent (Sahay et al., 2010).



**Gambar 10** Macam-macam mekanisme endositosis

Keputusan untuk menggunakan satu jalur daripada yang lain adalah interaksi kompleks dari sifat intrinsik nanopartikel. Ukuran adalah penentu utama; partikel yang lebih kecil (50-200 nm) sering

diinternalisasi melalui CME atau CvME, sedangkan partikel yang lebih besar (>250 nm) lebih cocok untuk makropinositosis. Muatan permukaan juga penting, karena nanopartikel kationik cenderung berinteraksi dengan membran sel yang bermuatan negatif, yang sering kali mengarah pada peningkatan penyerapan melalui CME, meskipun hal ini dapat meningkatkan profil sitotoksitasnya. Lebih jauh lagi, bentuk partikel, kekakuan mekanis, dan kimia permukaan semuanya berkontribusi pada interaksi tersebut. Hal terpenting, ligan penargetan spesifik dapat digunakan untuk secara sengaja mengarahkan nanopartikel ke reseptor yang diinginkan dan jalur terkaitnya, sementara pembentukan *protein corona* yang tak terelakkan dalam cairan biologis dapat mengubah semua sifat permukaan ini, yang menambahkan lapisan kompleksitas lainnya. Pada akhirnya, mengendalikan rute masuk endositosis merupakan tujuan utama dalam desain nanomedicine, karena secara langsung menentukan apakah muatan terapeutik dikirim ke tempat kerjanya atau langsung diangkut ke lisosom untuk dihancurkan.

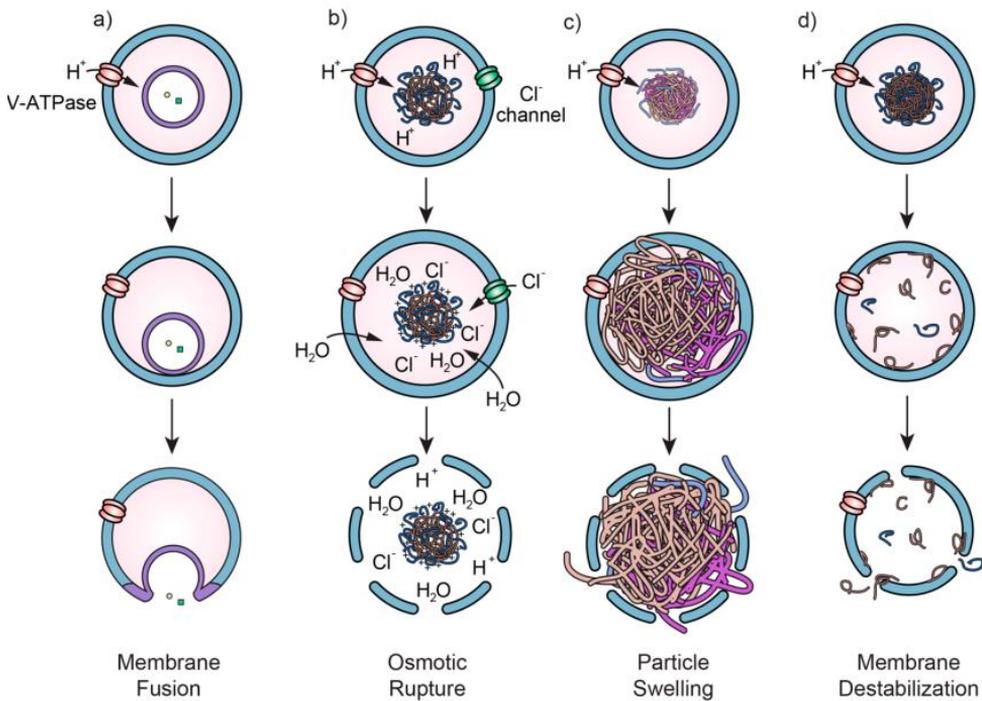
Fakta menarik terkait proses internalisasi nanopartikel ini adalah nanopartikel yang sama sangat memungkinkan untuk mengalami jalur internalisasi yang berbeda jika diaplikasikan pada sel yang berbeda (Zhao & Stenzel, 2018). Selain itu, mekanisme internalisasi suatu nanopartikel dapat terjadi secara paralel dari beberapa mekanisme endositosis seperti yang pernah penulis temukan ketika melakukan modifikasi liposom menggunakan suatu *novel peptide* yang kaya akan arginin dengan sekuens IRQRRRR (IRQ peptide) yang mengalami internalisasi ke dalam sel NIH3T3 melalui jalur caveolae-mediated endocytosis dan CME (Mudhakhir et al., 2008). Untuk itu, elusidasi mekanisme internalisasi nanopartikel merupakan salah satu proses yang penting untuk dilakukan pada saat pengembangan suatu sistem penghantaran obat berbasis nanopartikel. Salah satu mekanisme yang umum dilakukan untuk menentukan jalur internalisasi nanopartikel adalah dengan menggunakan zat inhibitor untuk masing-masing jalur endositosis sebagai berikut:

- Inhibitor CME: sukrosa, klorpromazin
- Inhibitor caveolae-mediated endocytosis: filipin, methyl- $\beta$ -cyclodextrin, nystatin
- Inhibitor makropinositosis: amiloride, cytochalasin D
- Inhibitor fagositosis: cytochalasin D, phenotiazine

Elusidasi ini dapat dilakukan menggunakan bantuan dari metode *flow cytometry* untuk proses kuantifikasi nanopartikel yang dapat diinternalisasi ke dalam sel. Selain itu, dapat juga digunakan metode *confocal laser scanning microscopy* (CLSM) yang dilanjutkan dengan analisis secara semi-kuantitatif terhadap fluoresens yang dihasilkan pada masing-masing perlakuan inhibisi. Prinsip analisis yang dilakukan adalah dengan membandingkan jumlah nanopartikel yang dapat diinternalisasi oleh sel pada kondisi normal dan di bawah pengaruh agen inhibitor jalur endositosis.

## 7. PROSES ENDOSOMAL ESCAPE DAN CYTOSOLIC DELIVERY, SERTA NUCLEAR TARGETING

Setelah nanopartikel mengalami internalisasi ke dalam sel, nanopartikel akan terjepit pada suatu vesikel yang bernama endosom. Karakteristik spesifik dalam proses *intracellular trafficking* ini dimulai dari pembentukan *early endosome* sesaat proses internalisasi. *Early endosome* berfungsi sebagai hub sortasi primer dengan lingkungan yang agak asam dengan pH sekitar 6,0-6,5. Dari sini, nanopartikel biasanya disalurkan melalui jalur pematangan, vesikel berubah menjadi *late endosome*, yang ditandai dengan penurunan pH yang lebih jelas menjadi sekitar 5,0-6,0 dan akumulasi hidrolase asam secara progresif. Langkah terakhir dari jalur ini adalah fusi *late endosome* dengan lisosom, organel katabolik utama dari sel, yang mempertahankan lumen yang sangat asam dengan pH 4,5-5,0 dan mengandung lebih dari lima puluh jenis enzim degradatif, termasuk protease, nuklease, dan lipase. Bagi sebagian besar *nanomedicine* mutakhir, khususnya yang membawa materi biologis yang sensitif seperti protein, peptida, siRNA, atau mRNA, pengiriman ke lisosom merupakan peristiwa yang wajib dihindari, karena dapat mengakibatkan kerusakan enzimatik yang menyeluruh pada agen terapeutik dan dengan demikian kehilangan total potensi khasiat yang dimiliki. Akibatnya, proses *endosomal escape*—mekanisme yang digunakan nanopartikel atau muatannya untuk menembus membran vesikular dan memasuki sitoplasma sebelum fusi lisosomal—bukan sekadar pengoptimalan, tetapi sering kali merupakan langkah pembatas laju absolut untuk keberhasilan terapi. Untuk mengatasi hal ini, berbagai strategi, banyak yang terinspirasi oleh mekanisme alami virus dan bakteri, telah dikembangkan meliputi proses *membrane fusion*, *osmotic rupture*, *particle swelling*, dan destabilisasi membran (Gambar 11) (Smith et al., 2019). Mekanisme *endosomal escape* ini sangat bergantung terhadap bahan penyusun nanopartikel yang digunakan.



**Gambar 11** Ilustrasi mekanisme *endosomal escape* yang mungkin terjadi pada nanopartikel (Smith et al., 2019).

Salah satu strategi yang paling banyak ditemukan adalah *proton sponge effect* (*osmotic rupture*), yang terutama digunakan oleh nanopartikel yang mengandung polimer kationik seperti polietilenimina (PEI) atau dendrimer PAMAM (Vermeulen et al., 2018). Setelah diinternalisasi, V-ATPase memompa proton (H<sup>+</sup>) secara aktif ke dalam lumen untuk menghasilkan proses asidifikasi. Polimer, yang kaya akan gugus amina yang dapat diprotonasi, bertindak sebagai "*proton sponge*" dengan menyerap proton-proton tersebut, sehingga menahan penurunan pH. Sebagai respons, mesin sel memaksa V-ATPase untuk memompa proton yang sangat berlebih. Akumulasi muatan positif pada polimer ini memerlukan masuknya ion-ion berlawanan, terutama klorida (Cl<sup>-</sup>), untuk mempertahankan netralitas muatan. Peningkatan tajam dalam konsentrasi ion intra-vesikular ini menghasilkan tekanan osmotik yang sangat besar, yang memaksa air masuk, menyebabkan

endosom membengkak dan akhirnya pecah, melepaskan muatannya ke dalam sitosol (Wojnilowicz et al., 2019).

Selain *osmotic rupture*, strategi lain telah dikembangkan dengan mekanisme untuk mengganggu integritas membran endosome. *Membrane fusion*, strategi yang terinspirasi dari virus, telah banyak dikembangkan dengan melibatkan penggabungan komponen fusogenik ke dalam nanopartikel (Allen & Yokota, 2024). Contohnya, lipid fusogenik seperti dioleoylphosphatidylethanolamine (DOPE), dapat mengadopsi fase non-bilayer pada pH asam, sehingga dapat mengganggu kestabilan membran endosom dan mendorong proses fusi antara membran endosom dengan nanopartikel berbasis lipid. Demikian pula, peptida fusogenik yang berasal dari protein virus, misalnya, peptida GALA, KALA, atau peptida INF-7 yang berasal dari hemagglutinin influenza, yang merupakan peptida amfipatik yang dapat mengalami perubahan konformasi pada pH endosom yang sedikit asam (Lagache et al., 2017; Nakase & Futaki, 2015). Perubahan ini menyebabkan terjadinya paparan domain hidrofobik yang dapat dimasukkan ke dalam membran endosom, mengganggu strukturnya, dan memediasi fusi membran, yang akhirnya melepaskan muatan yang dibawa nanopartikel ke dalam sitosol.

Pendekatan terkait lainnya adalah pembentukan pori. Mekanisme ini mirip dengan cara kerja racun bakteri seperti listeriolysin O (LLO). Beberapa nanopartikel dirancang untuk menggabungkan agen pembentuk pori yang dapat membuat saluran atau pori-pori di membran endosom, yang memungkinkan muatan nanopartikel dilepaskan keluar menuju sitosol. Agen-agen ini dapat berupa peptida litik (misalnya, melittin dari racun lebah) atau polimer tertentu yang setelah mencapai konsentrasi ambang batas di membran endosom atau sebagai respons terhadap pH asam, dapat dimasukkan ke dalam lapisan lipid dan mengalami oligomerisasi untuk membentuk pori-pori transmembran. Ukuran pori-pori ini dapat bervariasi, yang memungkinkan pelepasan muatan dengan ukuran yang berbeda. Mekanisme pembentukan pori dapat melibatkan model "barrel-stave", di mana peptida atau segmen

polimer berorientasi tegak lurus terhadap membran untuk membentuk dinding pori, atau model "toroidal", di mana lipid membran juga terlibat dalam melapisi pori.

Beberapa *nanocarrier* dapat meningkatkan *endosomal escape* melalui destabilisasi membran endosom. Hal ini dapat melibatkan polimer yang responsif terhadap pH yang mengalami perubahan kelarutan atau konformasi pada pH endosom, berubah dari bentuk yang relatif tidak aktif menjadi bentuk yang lebih hidrofobik atau aktif terhadap membran yang dapat berinteraksi dengan dan mengganggu lapisan lipid endosomal (Qiu et al., 2023). Lipid kationik yang dimodifikasi yang digunakan dalam formulasi nanopartikel lipid (LNP) untuk penghantaran asam nukleat, misalnya, menjadi terprotonasi pada pH asam endosom. Muatan positif yang meningkat ini dapat memfasilitasi interaksi dengan lipid anionik dalam membran endosom, yang menyebabkan disorganisasi membran dan pelepasan muatan. Mekanisme lainnya untuk meningkatkan proses *endosomal escape* dapat dicapai dengan menggunakan bahan yang dapat mengalami *swelling* ketika terjadi perubahan kondisi pada vesikel endosome. Proses ini dapat menyebabkan peningkatan tekanan pada membran endosom, sehingga mengakibatkan kerusakan membran endosom tersebut. Dampaknya, nanopartikel beserta muatan yang dibawanya dapat dilepaskan secara sempurna ke bagian sitosol.

Keberhasilan strategi *endosomal escape* ini sangat penting bagi efikasi *nanomedicine*. Namun, penting juga untuk memastikan bahwa mekanisme ini cukup spesifik terhadap endosom dan tidak menyebabkan toksisitas membran secara umum khususnya pada membran plasma atau membran organel lainnya. Oleh karena itu, desain nanopartikel yang dapat secara efisien keluar dari endosom sambil mempertahankan profil keamanan yang baik tetap menjadi bidang penelitian yang aktif dan menantang hingga saat ini.

## 7.1. Nuclear Targeting

Penargetan terhadap inti sel merupakan tantangan penting dalam *nanomedicine*, khususnya untuk terapi yang memerlukan interaksi langsung di level genomik, seperti pada terapi gen atau terapi kanker menggunakan agen yang bekerja dengan merusak DNA. Inti sel dilapisi oleh suatu selubung membran berlapis ganda yang memisahkan nukleoplasma dari sitoplasma dan bertindak sebagai penghalang utama dalam proses penghantaran bahan ke inti sel (Nie et al., 2023). Permeabilitas membran inti sel diatur secara ketat oleh *nuclear pore complex* (NPC), suatu kumpulan protein yang mengatur pergerakan molekuler dari dan menuju inti sel. Molekul kecil (<40 kDa atau diameter <5–9 nm) dapat berdifusi secara pasif melalui NPC, sedangkan partikel dengan ukuran yang lebih besar, termasuk sebagian besar nanopartikel, sangat bergantung pada mekanisme transpor aktif untuk dapat melewati membran inti sel tersebut. Menariknya, NPC dilaporkan dapat memfasilitasi transportasi partikel hingga ukuran ~39 nm, seperti yang ditunjukkan oleh penelitian yang melibatkan *gold nanoparticles* dan nukleokapsid virus hepatitis B, meskipun hal ini memerlukan sistem transpor endogen yang tepat.

Untuk mengatasi *barrier* membran ini, *nuclear localization signals* (NLS), suatu peptida rantai pendek bermuatan positif yang kaya akan residu lisin dan arginin, berfungsi sebagai sistem persinyalan molekuler. Sinyal ini memungkinkan nanopartikel untuk memanfaatkan *nuclear import machinery* alami sel. Misalnya, *classic SV40 large T-antigen NLS* (PKKKRKV) dapat mengikat *cytosolic importin- $\alpha/\beta$  heterodimers*, menghasilkan kompleks reseptor-kargo yang berujung di NPC melalui interaksi dengan domain pengulangan fenilalanin-glisin (FG). Kompleks tersebut kemudian ditranslokasi ke dalam nukleus, tempat pengikatan Ran-GTP memicu pelepasan kargo (Damizia et al., 2022). Proses ini sangat efisien, tetapi membutuhkan rekayasa yang cermat: peptida NLS harus diekspos di permukaan nanopartikel untuk memastikan aksesibilitas importin, dan ukuran pembawa harus menyeimbangkan kapasitas muatan dengan kompatibilitas NPC. Inovasi seperti penyalutan

menggunakan bahan yang *pH-sensitive* atau *redox-responsive* dapat lebih mengoptimalkan penghantaran dengan melindungi NLS selama transit sitoplasma sehingga mencegah interaksi dini.

Strategi lain yang dikembangkan dengan tujuan untuk melampaui jalur klasik yang bergantung pada NLS. Sistem yang terinspirasi pada virus, seperti nanopartikel yang difungsionalisasikan dengan protein hekson adenovirus, meniru mekanisme masuknya inti virus, sementara pembawa yang dipandu CRISPR memanfaatkan protein dCas9 dan memandu RNA untuk *locus-specific delivery*. Meskipun ada kemajuan di bidang ini, tantangan tetap ada, termasuk potensi efek di luar target peptida NLS dan variabilitas dinamis permeabilitas NPC di seluruh jenis sel. Dengan meniru sistem endogen ini, nanopartikel yang difungsikan oleh NLS dapat secara aktif dipindahkan ke dalam nukleus. Strategi ini mencapai tingkat penargetan subseluler yang tinggi untuk terapi yang memerlukan tindakan inti sel, sehingga memungkinkan pengembangan perawatan transformatif untuk kelainan genetik, kanker, dan lainnya.

## 8. NANOTOKSIKOLOGI

Munculnya nanoteknologi telah membuka peluang yang belum pernah ada sebelumnya dalam bidang kedokteran, tetapi juga telah memperkenalkan bidang baru dan kompleks dalam ilmu toksikologi yaitu nanotoksikologi. Bidang khusus ini didedikasikan untuk memahami efek negatif nanomaterial pada sistem biologi. Bidang ini pada dasarnya berbeda dari toksikologi konvensional, yang secara historis berfokus pada proses evaluasi keamanan bahan kimia dalam bentuk padatan maupun terlarut. Perbedaan ini muncul karena bahan pada skala nanometer (biasanya 1-100 nm) dapat menunjukkan sifat fisikokimia baru yang tidak ditemukan pada bahan dengan ukuran yang lebih besar.

Pada skala nanometer ini, efek kuantum dapat mengubah sifat elektronik dan optik suatu material, sementara rasio luas permukaan terhadap volume yang sangat tinggi dapat meningkatkan reaktivitas permukaan secara signifikan. Hal ini berarti bahwa potensi nanopartikel untuk berinteraksi dengan sistem biologis tidak terlalu ditentukan oleh massanya, tetapi lebih ditentukan oleh banyaknya atom yang terpapar di permukaannya. Akibatnya, uji toksisitas konvensional berdasarkan profil keamanan bahan secara massal sering kali tidak memadai, karena mungkin gagal menangkap bahaya unik yang ditimbulkan oleh nanopartikel. Oleh karena itu, nanotoksikologi memerlukan perubahan paradigma, bergerak melampaui hubungan dosis-respons sederhana menuju pemahaman yang lebih bernuansa tentang bagaimana karakteristik fisikokimia nanopartikel yang unik menentukan pengaruhnya terhadap sistem biologis dan potensi bahayanya (Abbasi et al., 2023).

### 8.1. Sifat Fisikokimia Nanopartikel Menentukan Toksisitas

Toksisitas nanopartikel berasal dari multifaktorial yang ditentukan oleh serangkaian parameter fisikokimia yang saling terkait. Pemahaman terkait faktor penentu toksisitas ini merupakan landasan yang penting

dalam memprediksi dan meminimalisasi efek toksik yang dihasilkan oleh suatu sistem nanopartikel.

Ukuran partikel merupakan salah satu faktor penentu utama dalam kaitan interaksi nanopartikel dengan sistem biologis. Nanopartikel dengan ukuran kecil memiliki rasio permukaan terhadap volume yang relatif besar, yang dapat menyebabkan peningkatan reaktivitas kimianya dan potensi untuk menghasilkan ROS (Sadaqa & Mudhakhir, 2025). Ukuran nanopartikel juga memegang peranan penting dalam mengatur kemampuan nanopartikel dalam melintasi barrier biologis, contohnya untuk partikel berukuran sekitar 100 nm akan relatif mudah untuk diinternalisasikan oleh sel, sementara ukuran partikel di bawah 10 nm bahkan dapat terakumulasi di dalam inti sel (Huo et al., 2014). Selain ukuran partikel, hal yang sama pentingnya dalam interaksi nanopartikel dengan sistem biologis adalah muatan permukaan nanopartikel. Nanopartikel dengan sifat permukaan kationik (bermuatan positif) menunjukkan gaya tarik menarik secara elektrostatis yang sangat kuat dengan permukaan sel membran yang bermuatan negatif, sehingga dapat mendorong internalisasi yang efisien. Namun, hal ini dapat berakibat negatif terhadap sel membran karena dapat mengalami destabilisasi membran dan genotoksisitas. Sebaliknya, nanopartikel bermuatan netral atau sedikit negatif memiliki kecenderungan interaksi yang lebih lemah dengan sel membran, namun relatif aman bagi sel membran.

Selain itu, komposisi inti molekul suatu nanopartikel diketahui sangat memengaruhi sifat instrinsik nanopartikel dalam konteks tingkatan biodegradabilitasnya dan sifat produk samping dari proses degradasinya. Bahan yang mengalami degradasi menjadi bahan yang mudah dieliminasi cenderung memiliki profil keamanan yang baik ketika digunakan. Selain itu, modifikasi sifat permukaan nanopartikel diketahui juga dapat meningkatkan profil keamanan dari nanopartikel tersebut. Contohnya fungsionalisasi permukaan nanopartikel menggunakan PEG dapat mengurangi imunogenisitas dan dapat meminimalisasi adsorpsi protein non-spesifik pada permukaan

nanopartikel, sehingga dapat menurunkan potensi respons imun yang merugikan. Sifat fisikokimia lainnya dari nanopartikel seperti bentuk dan hidrofobisitasnya juga sangat berperan dalam menentukan tingkat toksisitas nanopartikel. Geometri nanopartikel dapat memengaruhi bagaimana nanopartikel tersebut berinteraksi dengan sel membran dan lebih jauh lagi terkait efisiensinya dalam berbagai macam jalur endositosis. Sementara itu, hidrofobisitas nanopartikel memiliki pengaruh ganda yang meliputi peningkatan proses opsonisasi yang menyebabkan eliminasi yang cepat, namun secara fisik penting dalam menjaga integritas dan stabilitas struktur nanopartikel berbasis lipid seperti liposom.

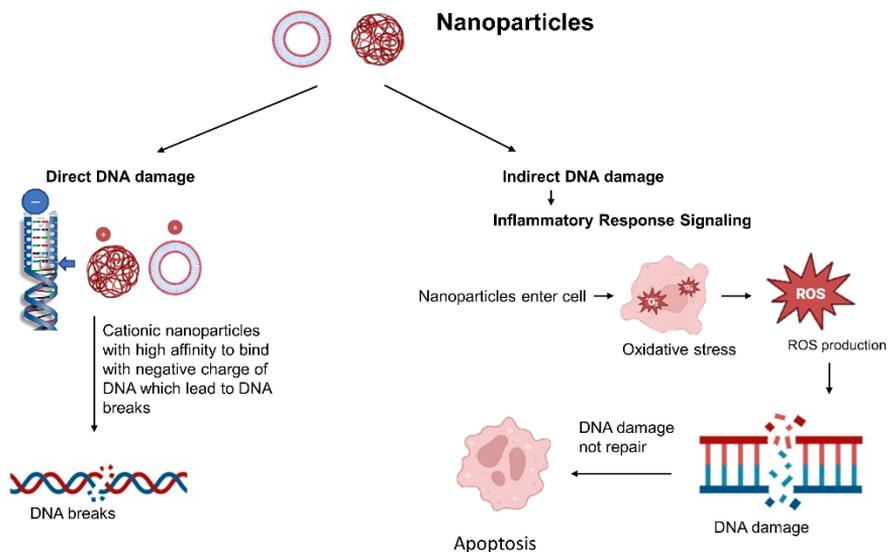
## **8.2. Evaluasi Genotoksitas**

Dalam lingkup nanotoksikologi yang lebih luas, evaluasi genotoksitas atau kerusakan pada materi genetik dari suatu organisme atau sel merupakan hal yang sangat penting untuk diteliti dalam proses pengembangan sistem penghantaran obat berbasis nanopartikel. Evaluasi ini harus dianggap berbeda dari sitotoksitas yang sangat terkait dengan kerusakan selular secara langsung yang dapat menyebabkan kematian sel melalui mekanisme apoptosis atau nekrosis. Perbedaan mendasar antarkeduanya terletak pada efek genotoksik dapat terjadi pada dosis sub-lethal yang tidak menyebabkan kematian secara langsung.

Meskipun uji sitotoksitas mengukur terkait kesehatan sel secara akut, uji ini dapat mengabaikan risiko jangka panjang yang lebih berbahaya yang dihasilkan oleh kerusakan genetik. Jika kerusakan DNA yang diinduksi oleh nanopartikel tidak diperbaiki dengan benar oleh sistem perbaikan DNA yang dimiliki oleh sel, maka toksisitas ini dapat berakibat pada mutasi yang dapat diwariskan pada generasi berikutnya. Seiring waktu, mutasi tersebut akan menghasilkan konsekuensi yang mengkhawatirkan termasuk pada aktivasi onkogen atau inaktivasi gen penekan tumor, sehingga berpotensi terhadap karsinogenesis. Jika kerusakan tersebut terjadi pada sel germinal, maka dapat menghasilkan

abnormalitas dalam sistem reproduksi dan penyakit yang dapat diwariskan. Oleh karena itu, suatu nanopartikel yang tampak aman pada uji sitotoksitas jangka pendek, tetap memiliki potensi yang signifikan pada kondisi kesehatan jangka panjang. Hal ini menekankan kepada kita bahwa kebutuhan mutlak dalam evaluasi genotoksitas sebagai titik kritis yang terpisah dan penting dalam penilaian keamanan setiap nanomaterial yang baru (Sadaqa, Utami, et al., 2024).

Nanopartikel dapat menimbulkan kerusakan pada tingkatan genomik melalui berbagai mekanisme baik langsung maupun tidak langsung, dan pemahaman teoretis terkait mekanisme ini sangat penting dalam proses desain nanopartikel yang aman (Gambar 12). Kerusakan ini dapat terjadi melalui interaksi dengan DNA secara langsung, seperti pada nanopartikel bermuatan positif yang dapat berikatan secara elektrostatik dengan gugus fosfat bermuatan negatif pada heliks DNA. Interaksi tersebut dapat menyebabkan deformasi struktural dan pemutusan untai ganda DNA, yang secara langsung membahayakan integritas genom dan mengganggu proses penting seperti replikasi dan transkripsi.



**Gambar 12** Mekanisme nanopartikel dalam menginduksi genotoksitas.

Selain itu, genotoksisitas dapat muncul dari mekanisme tidak langsung, utamanya akibat terjadinya stres oksidatif. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, reaktivitas permukaan nanopartikel yang relatif tinggi menghasilkan banyak nanopartikel yang dapat berperan sebagai katalisator dalam pembentukan ROS yang dapat melemahkan sistem pertahanan antioksidan endogen yang dimiliki secara alamiah oleh sel. Molekul ROS yang reaktif ini kemudian dapat menyerang DNA, menyebabkan lesi mutagenic seperti oksidasi basa dan putusnya untai ganda DNA. Kondisi stres oksidatif ini sering kali berkaitan dengan respons inflamasi, karena paparan nanopartikel dapat memicu sel imun untuk melepaskan sitokin terkait inflamasi. Lingkungan mikro yang mengalami inflamasi ini merupakan sumber ROS yang kuat, sehingga dapat menciptakan jalur sekunder yang memungkinkan inflamasi yang menyebabkan kerusakan DNA pada sel sekitarnya.

Selain memperburuk kerusakan awal tersebut, beberapa nanopartikel juga dapat merusak sistem pertahanan sel itu sendiri dengan merusak jalur perbaikan DNA yang dimiliki secara alamiah oleh sel. Bukti telah menunjukkan bahwa nanomaterial tertentu dapat menghambat fungsi pemeliharaan sel seperti *base excision repair*. Dengan menonaktifkan kemampuan sel untuk memperbaiki kerusakan yang telah ditimbulkannya, nanopartikel dapat memungkinkan lesi DNA yang dapat diperbaiki menjadi terus muncul dan menjadi mutase permanen yang dapat diwariskan, sehingga memperkuat ancaman genotoksisitas akibat pemberian nanopartikel.

### **8.3. Nanotoksisitas dan Spermatogenesis**

Spermatogenesis merupakan suatu proses produksi sperma yang berkelanjutan dan kompleks, sangat bergantung pada tingkat proliferasi sel, yang membuat sel germinal yang membelah secara inheren rentan terhadap agen genotoksik. Proses ini dilindungi oleh suatu *blood-testis barrier* (BTB) yang berperan sebagai pelindung fisiologis yang dibentuk oleh sambungan yang ketat antara sel Sertoli yang secara ketat mengatur perjalanan molekul ke sel germinal yang sedang berkembang.

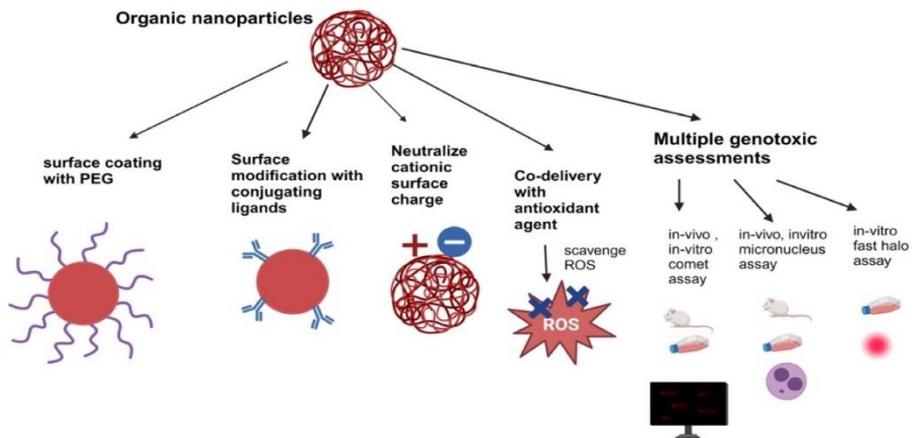
Ketika BTB ini dapat ditembus oleh nanopartikel, masalah toksikologi yang serius dapat terjadi. Meskipun BTB relatif sulit untuk ditembus, namun dengan sifat fisikokimia yang dimiliki oleh nanopartikel, terutama dalam konteks ukuran dan muatan permukaan, maka kemungkinan tersebut sangat terbuka dengan lebar. Nanopartikel dengan ukuran sangat kecil dapat secara fisik melewati BTB, sementara muatan permukaan tertentu yang dimiliki nanopartikel dapat memfasilitasi interaksi yang dapat menyebabkan efek yang berbahaya terhadap fungsi perlindungan yang dimiliki oleh BTB. Bahkan beberapa nanopartikel secara teori dapat menyebabkan gangguan langsung pada protein yang membentuk BTB, menciptakan jalur masuk bahkan pada konsentrasi yang non-sitotoksik.

Setelah nanopartikel memperoleh akses ke lingkungan testikular, nanopartikel dapat berperan dalam menghasilkan efek toksik melalui berbagai jalur secara teoretis. Salah satu mekanisme tidak langsung adalah dengan gangguan endokrin, melalui gangguan terhadap fungsi sel Leydig, sehingga mengubah sintesis testosteron yang berakibat pada gangguan regulasi hormonal dalam spermatogenesis. Secara lebih langsung, nanopartikel dapat menyebabkan sitotoksik atau genotoksik pada sel germinal itu sendiri, termasuk populasi stem sel spermatogonial yang bertanggungjawab pada kesuburan jangka panjang. Mekanisme genotoksik yang dijelaskan sebelumnya terkait stres oksidatif, pengikatan DNA secara langsung, dan inflamasi, merupakan perhatian khusus dalam konteks ini. Kerusakan DNA yang terjadi pada sel germinal membawa risiko menjadi mutasi yang dapat diwariskan, dengan potensi konsekuensi lintas generasi bagi keturunannya. Hal ini menyoroti prinsip penting: nanotoksisitas dalam sistem khusus seperti testis tidak hanya tentang kematian sel akut tetapi tentang potensi kerusakan yang perlahan, kronis, dan dapat diwariskan, yang memperkuat perlunya penilaian keamanan yang jauh melampaui uji sitotoksisitas standar pada umumnya.

#### 8.4. *Safe-by-Design (SbD)*

Pemahaman menyeluruh tentang nanotoksitas bukan sekadar latihan akademis; pemahaman ini merupakan dasar bagi pendekatan proaktif dan bertanggung jawab terhadap pengembangan *nanomedicine*. Prinsip-prinsip yang diuraikan membentuk dasar dari filosofi "*Safe-by-Design*" (SbD), yang menganjurkan untuk mengintegrasikan pertimbangan keselamatan ke dalam tahap awal proses inovasi dan pengembangan. Daripada menguji toksitas sebagai langkah akhir, SbD melibatkan rekayasa nanopartikel secara rasional untuk meminimalkan potensi bahayanya sambil mempertahankan fungsi terapeutiknya.

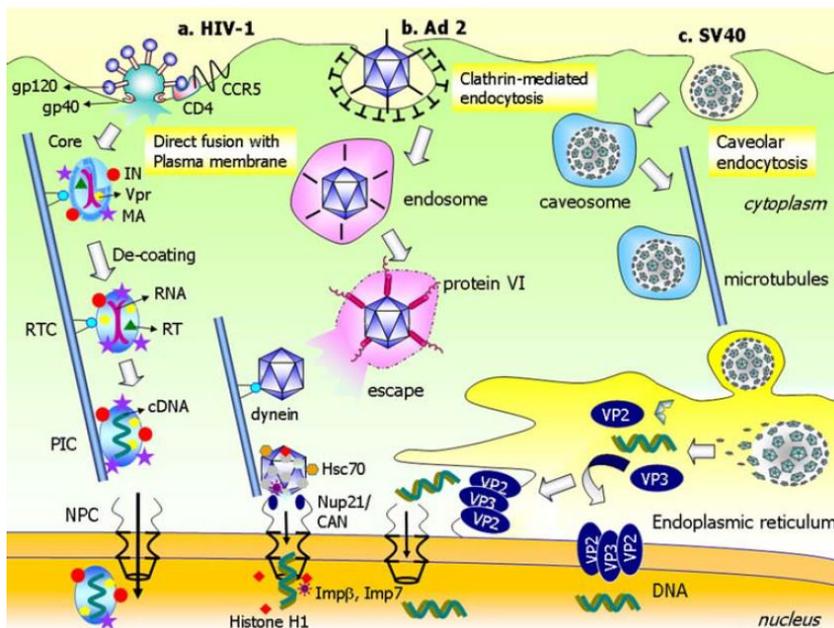
Hal ini dapat dicapai dengan memanipulasi secara strategis sifat fisikokimia yang mengatur toksitas seperti yang ditunjukkan pada Gambar 13. Misalnya, muatan permukaan dapat dimodulasi ke arah netral atau sedikit anionik untuk mengurangi interaksi non-spesifik dengan DNA. Modifikasi permukaan, seperti PEGilasi, dapat diterapkan untuk menciptakan perisai "*stealth*" biologis, yang mengurangi pengenalan imun dan peradangan lebih lanjut. Lebih jauh lagi, pemberian antioksidan bersama dalam formulasi nanopartikel dapat berfungsi untuk meredam ROS pada sumbernya, yang secara langsung mengurangi risiko genotoksitas yang disebabkan oleh stres oksidatif. Dengan menggabungkan desain rasional ini dengan serangkaian uji genotoksitas yang menyelidiki kerusakan DNA di luar viabilitas sel sederhana, kita dapat mengembangkan profil keamanan yang komprehensif untuk nanopartikel yang dikembangkan. Pendekatan proaktif ini, yang didasarkan pada pemahaman teoretis yang mendalam tentang nanotoksitas, sangat penting untuk secara bertanggung jawab membuka potensi terapeutik nanoteknologi yang sangat besar dan memastikan penerapannya yang aman dari laboratorium ke klinik.



**Gambar 13** Skema strategi *Safe-by-design* dalam pengembangan nanopartikel (Sadaqa, Setiawansyah, et al., 2024).

## 9. RISET TERKAIT YANG TELAH DIKEMBANGKAN

Dalam proses desain suatu sistem penghantaran obat, virus merupakan guru terbaik yang dapat dijadikan pembanding dikarenakan kemampuannya yang superior dalam berpenetrasi ke dalam sel inang. Perjalanan virus dapat memberikan wawasan kepada kita terkait bagaimana proses internalisasi terjadi dan dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan sistem penghantaran obat, dalam konteks yang lebih spesifik adalah penghantaran materi genetik berbasis non-virus (Gambar 14) (Mudhakhir & Harashima, 2009). Tidak jarang dari proses memahami mekanisme dan fenomena yang terjadi pada virus, kita dapat mengambil pelajaran untuk pengembangan sistem penghantaran obat baru. Salah satunya adalah penemuan terkait mekanisme internalisasi dari protein atau sekuens asam amino yang bertanggung jawab atas terjadinya proses tersebut. Contoh yang menarik adalah pelajaran yang diperoleh dari TAT peptide yang merupakan bagian yang paling bertanggungjawab pada proses internalisasi virus HIV.



**Gambar 14** Beberapa kumpulan mekanisme *intracellular trafficking* dan *nuclear delivery* yang dilakukan oleh virus (Mudhakhir & Harashima, 2009).

Riset yang telah dikembangkan oleh penulis selama kurang lebih dua dekade ke belakang berfokus pada pengembangan dan desain nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat dengan pendekatan desain rasional melalui pemahaman terkait mekanisme biologis, seluler, dan molekuler yang terjadi, serta evaluasi terkait isu nanotoksitas yang berpotensi muncul pada penggunaan nanoteknologi dalam proses penghantaran obat. Pada awal pengembangan riset, penulis mencoba mengeksplorasi pengaruh modifikasi nanopartikel dengan suatu CPP yang populer digunakan, yakni R8 terhadap distribusi nanopartikel tersebut menggunakan model hewan mencit (Mudhakhir et al., 2005). Dari penelitian ini ditemukan bahwa liposom yang dimodifikasi menggunakan R8 memiliki waktu paruh pada sirkulasi sistemik yang singkat dan terdistribusi ke banyak organ terutama hati dan hal ini sangat dipengaruhi oleh densitas R8 yang digunakan. Hal menarik yang ditemukan pada penelitian ini adalah pengaruh muatan positif pada permukaan liposom merupakan faktor utama yang menentukan distribusi liposom tersebut, bukan dari *protein transduction domain* (PTD) yang dimiliki oleh R8. Selanjutnya penulis mencoba untuk mengeksplorasi pengaruh perubahan sekuens pada CPP terhadap kemampuan penghantaran materi genetik ke dalam sel target. Kali ini penulis mencoba membandingkan suatu *novel peptide* bernama IRQ *peptide* (IRQRRRR) yang sama-sama kaya akan arginin dengan CPP R8 dalam konteks proses *cellular uptake* dan *intracellular trafficking* (Mudhakhir et al., 2008). Dari eksperimen terkait mekanisme internalisasi, penulis menemukan bahwa liposom yang dimodifikasi menggunakan IRQ *peptide* memiliki mekanisme internalisasi yang berbeda dari R8 yang diinternalisasikan melalui mekanisme makropinositosis. Pada kasus IRQ *peptide*, internalisasi liposom dominan melalui jalur caveolar dan clathrin-mediated endocytosis secara paralel. Selain itu, IRQ *peptide* juga memiliki kemampuan dalam menstimulasi *endosomal escape* sehingga proses penghantaran materi genetik berupa siRNA dapat menghasilkan reduksi pada ekspresi gen sebesar 52%. Hal ini membuktikan bahwa IRQ *peptide* memiliki potensi yang tinggi dalam proses penghantaran obat melalui jalur caveolar dan dapat diterapkan dalam terapi gen.

Studi lanjutan terkait pengaruh topologi peptida terhadap interaksinya dengan sel termasuk mekanisme internalisasi dan efisiensinya (Mudhakhir, Akita, & Harashima, 2011). Dalam studi lanjutan ini, penulis mencoba membandingkan modifikasi IRQ *peptide* secara langsung ke permukaan liposom dengan modifikasi IRQ *peptide* yang ditautkan terlebih dahulu ke PEG untuk memperoleh biodistribusi yang lebih baik. Hasil yang diperoleh sangat menarik, pada kasus IRQ *peptide* yang ditautkan pada rantai PEG, terjadi penguatan mekanisme internalisasi melalui caveolae. Hal ini memperkuat potensi IRQ *peptide* dalam proses penghantaran materi genetik yang sangat memerlukan penghantaran sitosolik, karena melalui mekanisme ini nanopartikel dapat terhindar dari degradasi yang terjadi pada lisosom. Temuan menarik lainnya dalam studi ini adalah terjadi pergeseran mekanisme internalisasi dari CPP R8 yang ditautkan ke rantai PEG, dari awalnya dominan melalui makropinositosis, menjadi clathring-mediated endocytosis. Penelitian ini membuktikan bahwa modifikasi permukaan nanopartikel sangat memengaruhi interaksinya dengan sel membran, sehingga perlu perhatian khusus dalam proses desain nanopartikel sebagai *platform* dalam sistem penghantaran obat.

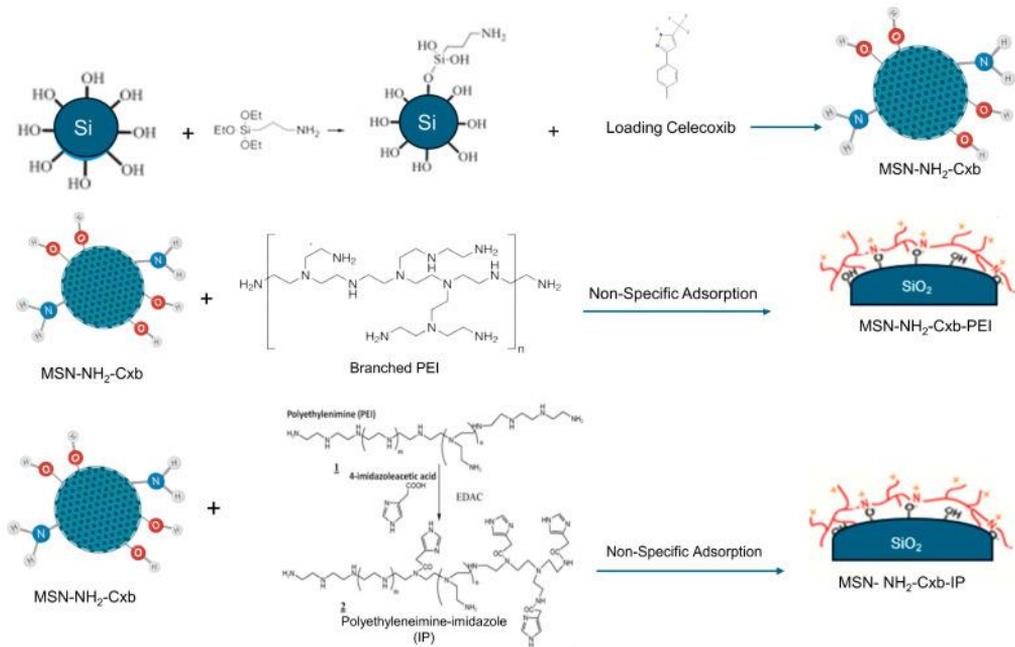
Pada pengembangan berikutnya, IRQ *peptide* yang ditautkan pada PEG diteliti lebih lanjut untuk dapat menghasilkan efek *long circulating* tanpa memengaruhi kemampuan interaksinya dengan sel target (Mudhakhir, Akita, Harashima, et al., 2011). Pada penelitian tersebut, penulis mencoba untuk memvariasikan fosfolipid yang digunakan dalam pembentukan liposom yang meliputi DOTAP, DOPE, dan kolesterol. Hasil yang ditemukan bahwa liposom yang dimodifikasi menggunakan IRQ-PEG dapat mengalami *endosomal escape* setelah 1 jam dari proses pemberian. Hal ini dapat dicapai menggunakan liposom yang memiliki komposisi 40% DOPE. Ketika konsentrasi DOPE diturunkan, terlihat penurunan kemampuan *endosomal escape*. Selanjutnya penulis juga mencoba untuk mempelajari pengaruh dari panjang rantai PEG terhadap kemampuan bersirkulasi di sirkulasi sistemik dari liposom yang dimodifikasi oleh IRQ *peptide* (Mudhakhir, Tan, et al., 2011). Penggunaan

PEG rantai panjang menghasilkan efek *long circulating* dari liposom yang dimodifikasi oleh IRQ *peptide*, namun terdapat permasalahan terhadap kemampuan ekspresi gen yang dihasilkan. Di sisi lain, pengecilan ukuran rantai PEG diketahui menghasilkan kemampuan *long circulating* yang baik, serta kemampuan dalam penghantaran siRNA yang baik pula. Hal ini membuktikan bahwa, pemilihan panjang rantai PEG sangat tergantung pada sistem yang dibangun dan perlu dilakukan optimasi dalam setiap proses pengembangannya.

Dalam konteks peningkatan akumulasi secara spesifik pada organ atau jaringan tertentu, penulis telah mencoba mengembangkan nanopartikel berbasis polimer yang dibangun menggunakan kombinasi PLGA dan poloksamer (Chandra et al., 2014). Diketahui bahwa PLGA sangat mudah untuk dikenali oleh MPS, sehingga dapat mengalami eliminasi sistemik dalam waktu singkat. Kehadiran poloksamer diharapkan dapat meminimalisasi efek tersebut. Pada riset ini, sistem nanopartikel dibuat menggunakan metode emulsifikasi-difusi dan nanopartikel ditandai oleh radioisotope Iodium-131. Dari studi biodistribusi secara *in vivo* ditemukan bahwa sistem nanopartikel yang dikembangkan memiliki akumulasi yang tinggi pada organ otot skelet dengan akumulasi yang minimal pada hati dan limpa. Hasil ini menggambarkan potensi nanopartikel polimerik PLGA-poloksamer ini untuk menarget otot skelet.

Penulis juga mencoba melakukan desain rasional dari suatu nanopartikel berbasis *mesoporous silica nanoparticles* (MSN) yang memiliki *drug loading capacity* yang tinggi, pelepasan terkontrol, dan perbaikan terhadap toksisitas sistemik (Mudhakhir et al., 2024). Di dalam usaha ini, penulis mencoba mensintesis suatu MSN dengan memberikan fungsionalisasi ganda melalui penambahan gugus amin dan imidazolyl polyethylenimine (PEI) sebagai *gatekeepers*. Sintesis MSN dilakukan menggunakan metode sol-gel, dilanjutkan dengan proses fungsionalisasi dengan (3-aminopropyl) triethoxysilane (APTES) untuk mendapatkan *amine-grafted MSN* (MSN-NH<sub>2</sub>). Pada penelitian ini, penulis menggunakan celecoxib sebagai model obat yang diinkorporasikan ke dalam struktur

MSN. Celecoxib ini kemudian diinkorporasikan ke dalam sistem MSN dengan sebelumnya mengonjugasikannya dengan *imidazole-functionalized PEI* (IP) sebagai *gatekeepers* (Gambar 15). Dari hasil yang diperoleh didapatkan bahwa fungsionalisasi MSN menggunakan gugus amin berhasil meningkatkan *loading capacity* MSN sebanyak 2,1-kali menjadi  $12,91 \pm 2,02\%$ . Dari uji pelepasan celecoxib diperoleh informasi bahwa pelepasan obat dari sistem MSN yang dikembangkan ini sangat dipengaruhi pH dengan pelepasan yang lebih tinggi pada pH 5,5 dibandingkan dengan pH 7,4. Selain itu, fungsionalisasi MSN ini juga berdampak signifikan terhadap penurunan toksisitas MSN, menjadikannya kandidat yang sangat baik untuk terapi anti-inflamasi dan antikanker secara bertarget.

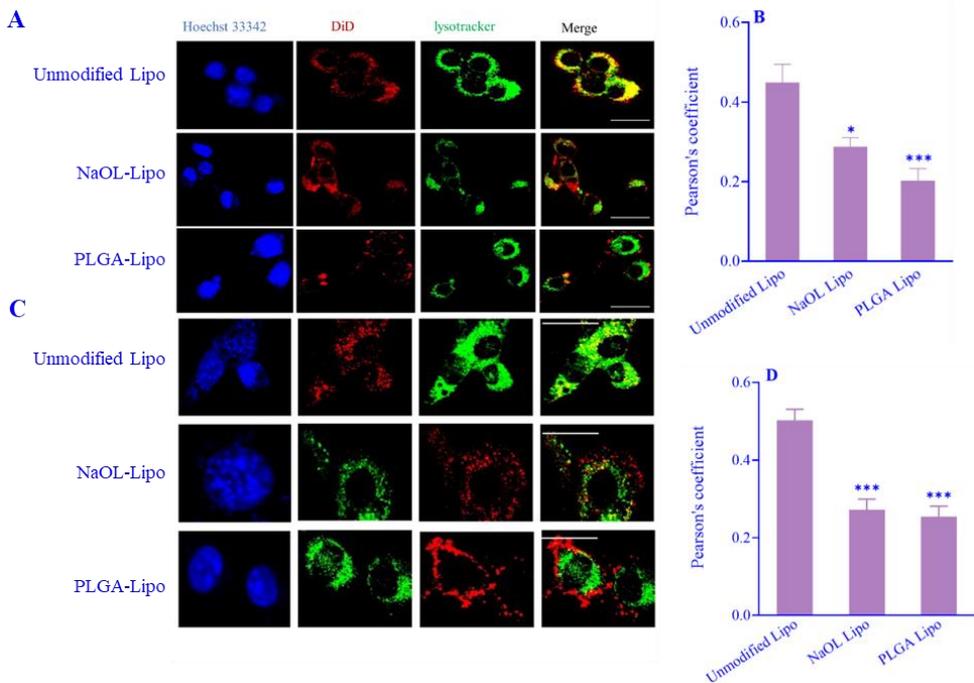


**Gambar 15** Ilustrasi proses sintesis dan fungsionalisasi MSN dengan gugus amin, inkorporasi celecoxib, dan modifikasi menggunakan PEI dan IP (Mudhakir et al., 2024).

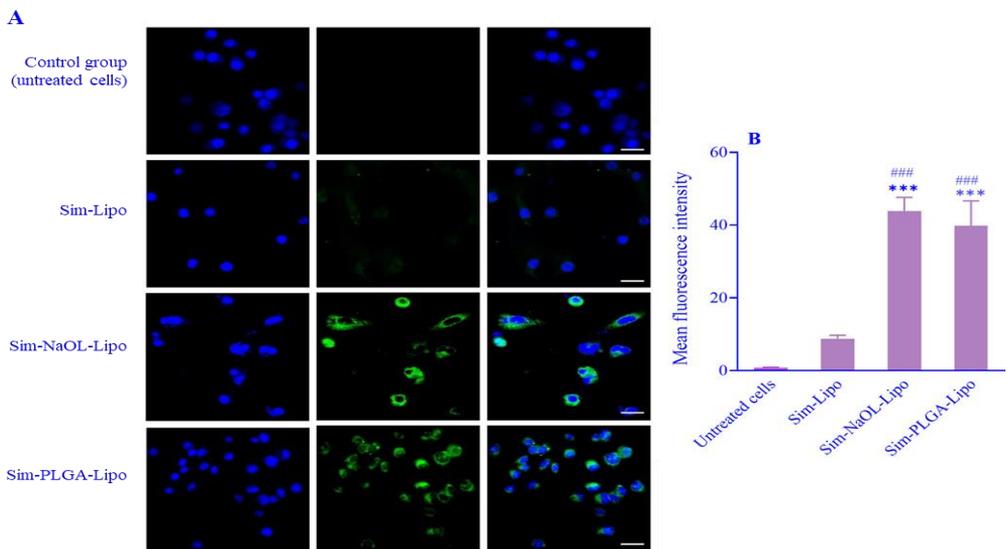
Dalam usaha mencari agen atau molekul yang dapat menginduksi proses penghantaran ke sitosol, penulis telah mencoba mengeksplorasi berbagai macam lipid yang dapat meningkatkan proses *endosomal escape* dari suatu sistem nanopartikel. Salah satunya yang telah intens diteliti

oleh penulis adalah sodium oleat (NaOL) yang digunakan dalam proses pembuatan sistem liposom (Sadaqa et al., 2025). NaOL merupakan bentuk garam dari asam lemak yang memiliki karakteristik *pH-sensitive* yang dapat dimanfaatkan dalam proses *endosomal escape* bagi nanopartikel. Dalam studi ini, penulis mencoba untuk melakukan *repurposing* senyawa simvastatin sebagai kandidat yang dapat digunakan untuk terapi *triple-negative breast cancer* (TNBC). Prinsip dasar dalam pengembangan sistem ini adalah dengan peningkatan proses penghantaran simvastatin ke sitosol TNBC, diharapkan dapat meningkatkan potensi simvastatin sebagai agen sitotoksik. Desain eksperimen disusun untuk membuktikan secara sistematis bahwa modifikasi permukaan NaOL dapat meningkatkan *endosomal escape* dan, sebagai konsekuensi langsung, meningkatkan aktivitas antikanker.

Dari segi stabilitas fisik, modifikasi permukaan liposom menggunakan NaOL terbukti dapat meningkatkan stabilitas fisik liposom selama penyimpanan. Selain itu, dari elucidasi mekanisme *cellular uptake*, terjadi pergeseran mekanisme internalisasi menjadi dominan melalui caveolae dan makropinositosis. Dalam konteks proses *endosomal escape*, ditemukan bahwa penambahan NaOL pada permukaan liposom terbukti dapat secara efisien keluar dari vesikel endosom dalam waktu 3 jam (Gambar 16). Hal ini menjadi dasar untuk menjelaskan terjadinya peningkatan aktivitas sitotoksik dari simvastatin yang dihantarkan menggunakan liposom yang dimodifikasi NaOL. Dari uji sitotoksisitas terhadap TNBC, diperoleh bahwa terjadi penurunan  $IC_{50}$  yang signifikan hampir 3-kali lipat, dari 26,9  $\mu\text{g/mL}$  menjadi 9,1  $\mu\text{g/mL}$ . Selain itu, liposom yang dimodifikasi NaOL tanpa adanya simvastatin tidak menunjukkan efek sitotoksik, yang menandakan bahwa efek sitotoksik yang diperoleh murni dari proses penghantaran simvastatin yang efisien ke dalam sel. Hasil ini juga diperkuat dengan adanya peningkatan ROS dalam sel TNBC pada pemberian simvastatin yang dienkapsulasi ke dalam liposom yang dimodifikasi NaOL (Gambar 17).

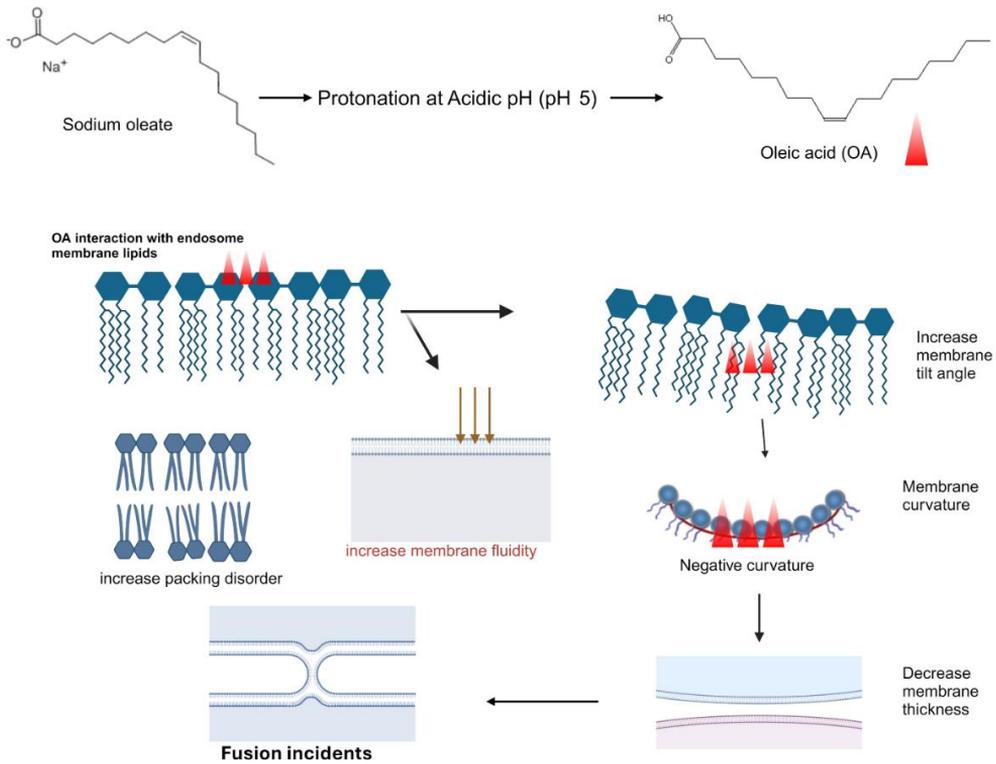


**Gambar 16** Evaluasi proses *endosomal escape* dari tiga jenis nanopartikel pada sel 4T1. (A) dan (C) adalah efisiensi *endosomal escape* setelah 1 jam inkubasi, sedangkan (C) dan (D) menggambarkan tingkatan *endosomal escape* setelah 3 jam inkubasi (Sadaqa et al., 2025).



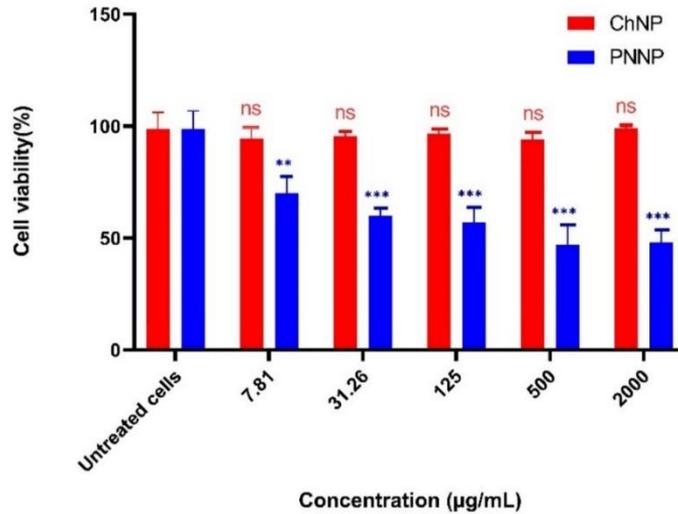
**Gambar 17** Pembentukan ROS intraselular pada sel 4T1 setelah administrasi simvastatin dalam berbagai jenis liposom (Sadaqa et al., 2025).

Dari hasil riset yang menarik tersebut, kemudian penulis mencoba memahami lebih mendalam terkait mekanisme *endosomal escape* yang diinduksi oleh NaOL. Elucidasi mekanisme ini dilakukan dengan bantuan teknologi *in silico* menggunakan pendekatan *molecular dynamic* (MD) (Sadaqa, Satrialdi, et al., 2024). Dengan pembuatan model *in silico*, penulis bertujuan untuk menyediakan dasar mekanistik definitif bagi temuan eksperimen sebelumnya, sehingga menciptakan model prediktif yang dapat memandu desain rasional agen *endosomal escape* yang lebih canggih di masa mendatang. Pendekatan ini mengubah teknologi dari temuan empiris menjadi *platform* yang dipahami secara mekanistik. Simulasi MD memberikan wawasan dinamis yang belum pernah ada sebelumnya yang tidak hanya mengonfirmasi tetapi juga memperkaya temuan eksperimen sebelumnya. Hasilnya menceritakan mekanisme yang jelas, langkah demi langkah, tentang mekanisme fusogenik yang dipicu pH. Dari hasil MD diperoleh informasi bahwa, terjadi protonasi NaOL pada pH asam yang menggambarkan pH pada vesikel endosom. Protonasi ini kemudian memengaruhi interaksinya dengan membran endosom, di antaranya terjadi peningkatan *membrane tilt angle*, pembentukan *membrane curvature*, peningkatan *packing disorder*, dan peningkatan *membrane fluidity* sehingga memicu proses fusi antara liposom dengan membran endosom (Gambar 18).



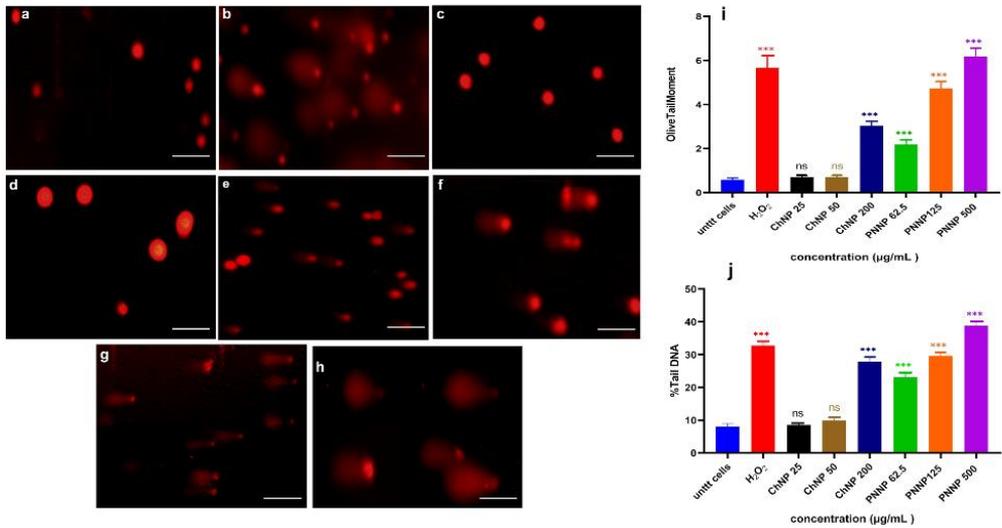
**Gambar 18** Mekanisme NaOL dalam menginduksi proses *endosomal escape* (Sadaqa, Satrialdi, et al., 2024).

Terkait isu nanotoksistas, penulis telah mencoba melakukan evaluasi secara sistematis terhadap sistem penghantaran obat yang dikembangkan. Dalam studi ini, penulis mencoba untuk melusidasi efek ekstrak herbal, *Phyllanthus niruri* (PN), yang dienkapsulasi ke dalam nanopartikel kitosan (PNNP) (Sadaqa, Utami, et al., 2024). Studi ini bertujuan untuk melakukan penilaian keamanan bertingkat secara ketat menggunakan sel Sertoli TM4 sebagai model *in vitro* dari BTB. Untuk mendekonstruksi profil toksikologi kompleks dari *nanomedicine* herbal ini, digunakan metodologi *multi-endpoint* yang sistematis. Pendekatan ini dirancang untuk bergerak melampaui ukuran sederhana dari viabilitas sel untuk menyelidiki bentuk kerusakan seluler dan genetik yang lebih halus, namun berpotensi lebih signifikan. Berdasarkan hasil uji sitotoksistas ditemukan bahwa nanopartikel kitosan yang digunakan bersifat non toksik, namun ketika nanopartikel tersebut diisi dengan PN, terjadi perubahan profil toksistas (Gambar 19).

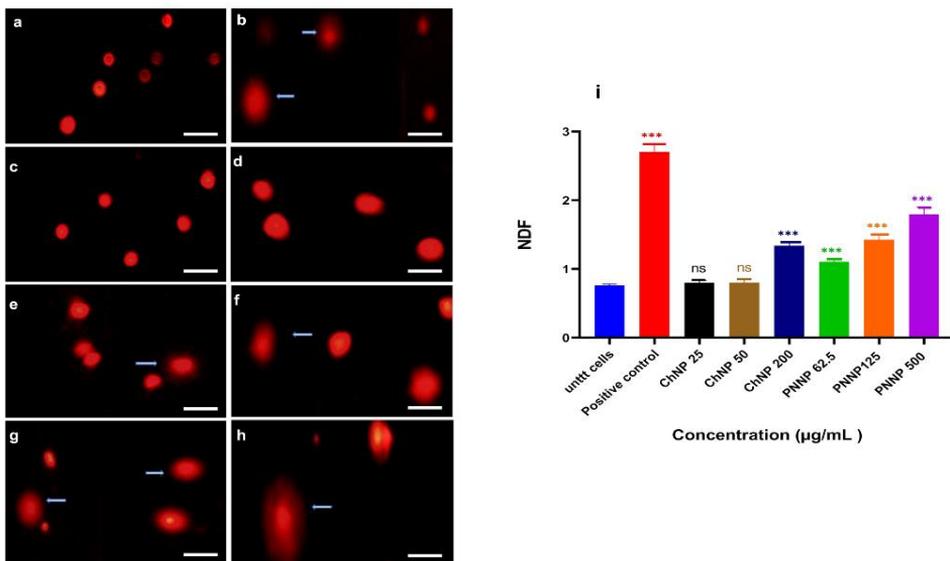


**Gambar 19** Viabilitas sel TM4 setelah diinkubasi menggunakan nanopartikel kitosan tanpa ekstrak (ChNP) dan dengan ekstrak (PNNP) (Sadaqa, Utami, et al., 2024).

Hasil viabilitas sel ini diperkuat dengan temuan kerusakan DNA yang dihasilkan dari inkubasi menggunakan PNNP. Evaluasi dilakukan dengan menggunakan Comet assay dan fast halo assay (FHA) yang dapat mengevaluasi morfologi dari nucleus sel TM4. Dari hasil yang tersaji dalam Gambar 20 dan Gambar 21 terlihat bahwa terjadi kerusakan DNA pada sel yang sudah diterapi menggunakan PNNP. Hal ini diperkuat dengan adanya induksi proses apoptosis dengan terlihatnya fragmentasi nucleus dan kondensasi kromatin pada sel TM4. Selain itu, dari analisis ekspresi protein Claudin 11 dan Connexin 43 menunjukkan bahwa terjadi perubahan fungsional dari BTB yang ditandai oleh penurunan ekspresi dari kedua protein setelah terapi menggunakan PNNP. Claudin 11 bertindak sebagai "zipper" molekuler untuk *tight junction* yang menutup bagian barrier, dan keberadaannya tidak dapat dinegosiasikan untuk mencegah kemandulan. Secara bersamaan, Connexin 43 membentuk sambungan celah yang penting untuk komunikasi antarsel yang diperlukan untuk mengoordinasikan perkembangan sperma dan mempertahankan homeostasis BTB.



**Gambar 20** Comet assay untuk mengevaluasi kerusakan DNA pada sel TM4. (a-h) Gambar representatif sel TM4: (a) kontrol yang tidak diobati; (b) kontrol positif (100  $\mu\text{M}$  H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>); (c-e) diobati dengan ChNP pada 25, 50, dan 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; dan (f-h) diobati dengan PNNP pada 62,5, 125, dan 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Skala batang = 5  $\mu\text{m}$ . (i-j) Analisis kuantitatif kerusakan DNA, menunjukkan (i) momen ekor zaitun dan (j) persen ekor DNA (Sadaqa, Utami, et al., 2024).



**Gambar 21** FHA untuk mengevaluasi kerusakan DNA pada sel TM4. (a-h) Foto mikro representatif sel TM4: (a) kontrol negatif yang tidak diobati; (b) kontrol positif (100  $\mu\text{M}$  H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>); (c-e) diobati dengan ChNP (25, 50, dan 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ); dan (f-h) diobati dengan PNNP (62,5, 125, dan 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Skala batang = 5  $\mu\text{m}$ . (i) Histogram tingkat kerusakan DNA, diukur dengan faktor difusi nuklir (NDF) (Sadaqa, Utami, et al., 2024).

Sel Sertoli yang mengalami apoptosis tidak dapat lagi mempertahankan arsitektur protein kompleks dari BTB, dan konsekuensi akhir dari kegagalan *barrier* ini adalah hilangnya lingkungan mikro terkendali yang diperlukan untuk spermatogenesis, yang menyebabkan apoptosis sel germinal, *spermatogenic arrest*, dan keadaan infertilitas. Kaskade mekanistik ini—dari genotoksisitas hingga apoptosis hingga gangguan *barrier* dan kegagalan spermatogenik—mengilustrasikan profil toksikologi yang jauh lebih mengkhawatirkan daripada yang dapat diungkapkan oleh uji sitotoksisitas sederhana.

Temuan dalam riset ini berfungsi sebagai peringatan kritis dan argumen kuat untuk penerapan filosofi *Safe-by-Design* dalam *nanomedicine*. Studi ini menunjukkan secara pasti bahwa *nanomedicine* adalah pedang bermata dua: meskipun nano-enkapsulasi dapat meningkatkan pengiriman agen terapeutik, nano-enkapsulasi juga dapat meningkatkan toksisitas muatan dan menimbulkan risiko unik dari pembawa itu sendiri. Selain itu, dari temuan ini menunjukkan bahwa perlu penilaian keamanan yang lebih mendalam dibandingkan dari data sitotoksisitas saja. Dengan mengevaluasi berbagai macam toksisitas, mulai dari sub-lethal genotoxicity sampai apoptosis, kerusakan pada *barrier* fisiologis yang vital, riset ini memberikan paradigma baru dalam evaluasi keamanan sistem nanopartikel. Pendekatan integratif ini hendaknya menjadi standar baru dalam evaluasi keamanan sistem nanopartikel dalam konteks sistem penghantaran obat. Riset ini memperkuat komitmen tidak hanya untuk memelopori nanoterapi yang efektif tetapi juga untuk mendefinisikan prinsip-prinsip ilmiah yang akan memastikan penerapannya yang aman dan bertanggung jawab pada aplikasi klinis.

## 10. UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur dipanjatkan kepada Allah Swt. karena atas rahmat, kasih sayang dan karunia-Nya, saya mendapatkan amanat jabatan akademik sebagai Guru Besar dalam bidang *Drug Delivery* di Institut Teknologi Bandung. Ucapan terima kasih yang setinggi-tingginya, disampaikan kepada:

1. Almarhum Bapak tercinta, Bapak Maftuh dan Ibu tercinta, Ibu Y. Nuryati, yang telah membesarkan kami dengan penuh harapan, perjuangan, pengorbanan dan kasih sayang.
2. Istri tercinta, Ellnovianty Nine yang selalu mendukung dalam setiap langkah dan mendorong untuk mencapai posisi Guru Besar, serta anak-anak tersayang, Alma Nadia Fadhilah, Tiara Nashita Fadhilah, dan Dzaky Harun yang selalu mendampingi dengan penuh kehangatan, kesabaran, dan pengertian.
3. Kakak-kakak dan adik tersayang (Eva Rufa'ah, Ega Rogayah, almh. Dini Rodhiani, dan Oka Muttakin) yang tumbuh besar bersama-sama sejak kecil dalam suka dan duka, saling menguatkan satu sama lain melewati bersama hal besar untuk keluar dari titik nadir terendah dalam kehidupan keluarga.
4. Keluarga besar alm. Bapak Sjarif terutama Ibu Dahniar Harun yang selalu mendorong dan menyemangati untuk mencapai jabatan Guru Besar ini.
5. Guru-guru, dosen-dosen, yang telah mendidik dengan penuh kesungguhan dan dedikasi.
6. Mendiang Prof. Charles Siregar yang telah memberikan kesempatan saya untuk mengabdikan sebagai dosen dan menjadi pembimbing serta penasihat dalam akademik dan kehidupan keseharian untuk selalu bekerja dengan keras, pantang menyerah, bermotivasi tinggi dan penuh kedisiplinan.
7. Prof. Sundani Nuroso Soewandhi yang telah banyak membantu membuka wawasan keilmuan dan cakrawala kehidupan sejak dari kuliah sarjana silam.

8. Prof. Yeyet Cahyati Sumirtapura yang telah menjadi pembimbing dalam akademik dan guru panutan yang selalu mengayomi, mendukung dan merangkul anggota KK Farmasetika.
9. Pimpinan ITB dan Dekanat SF serta para anggota senat SF ITB.
10. Para pimpinan dan anggota Senat Akademik serta Forum Guru Besar ITB.
11. Ketua KK Farmasetika, Prof. Heni Rachmawati yang selalu mendukung dan memberikan arahan dan langkah strategis beserta seluruh anggota KK yang selalu kompak saling mendukung.
12. Dr. Lucy Dewi Nurhayati Sasongko yang menjadi sosok panutan untuk selalu bekerja cerdas, disiplin, taktis, dan berintegritas.
13. Dr. Satrialdi dan Dr. Ebrahim Saad Ebrahim Sadaqa sebagai kolega mitra aktif berdiskusi intensif dalam mengembangkan bidang keilmuan *Drug Delivery* khususnya *intracellular targeting drug delivery system*.
14. Para Guru Besar lainnya yang telah berkenan memberikan rekomendasi: Prof. Maria Immaculata Iwo, Prof. Sophi Damayanti, Prof. Anggraini Barlian, Prof. Herto Dwi Ariesyady, Prof. Dwi Setyawan (UNAIR), Prof. TN Saifullah Sulaiman (UGM), Prof. Hideyoshi Harashima (Hokkaido University, Jepang), dan Prof. Hidetaka Akita (Tohoku University, Jepang).
15. Para Kaprodi dan seluruh Dosen SF serta sivitas akademika SF lainnya.
16. Seluruh mahasiswa bimbingan Tim DM yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian dan publikasi ilmiah.
17. Para Kabid dan seluruh staf di UPT Layanan Kesehatan ITB saat menjabat pada periode 2020-2025.
18. Pihak lain yang tidak mungkin disebutkan satu per satu.

Apresiasi yang tak terhingga saya sampaikan atas segala hal yang telah diberikan oleh semua pihak. Semoga kita semua selalu diberikan keberkahan dan kesuksesan dalam menjalani semua amanat yang kita emban.

# DAFTAR PUSTAKA

- Abbasi, R., Shineh, G., Mobaraki, M., Doughty, S., & Tayebi, L. (2023). Structural parameters of nanoparticles affecting their toxicity for biomedical applications: a review. *Journal of Nanoparticle Research*, 25(3), 43. <https://doi.org/10.1007/s11051-023-05690-w>
- Abu Lila, A. S., Kiwada, H., & Ishida, T. (2013). The accelerated blood clearance (ABC) phenomenon: Clinical challenge and approaches to manage. *Journal of Controlled Release*, 172(1), 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.07.026>
- Al-Ali, A. A. A., Sandra, L., Versweyveld, D., Pijpers, I., Dillen, L., Vermeulen, A., Snoeys, J., Holm, R., & Nielsen, C. U. (2020). High-dose etoposide formulations do not saturate intestinal P-glycoprotein: Development, stability, and pharmacokinetics in Sprague-Dawley rats. *International Journal of Pharmaceutics*, 583, 119399. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119399>
- Albanese, A., Tang, P. S., & Chan, W. C. W. (2012). The Effect of Nanoparticle Size, Shape, and Surface Chemistry on Biological Systems. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 14(1), 1–16. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071811-150124>
- Allen, R., & Yokota, T. (2024). Endosomal Escape and Nuclear Localization: Critical Barriers for Therapeutic Nucleic Acids. *Molecules*, 29(24), 5997. <https://doi.org/10.3390/molecules29245997>
- Astruc, D. (2015). Introduction to Nanomedicine. *Molecules*, 21(1), 4. <https://doi.org/10.3390/molecules21010004>
- Blanco, E., Shen, H., & Ferrari, M. (2015). Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nature Biotechnology*, 33(9), 941–951. <https://doi.org/10.1038/nbt.3330>
- Brown, S., Pistiner, J., Adjei, I. M., & Sharma, B. (2019). Nanoparticle Properties for Delivery to Cartilage: The Implications of Disease State, Synovial Fluid, and Off-Target Uptake. *Molecular*

- Pharmaceutics*, 16(2), 469–479.  
<https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00484>
- Bulbake, U., Doppalapudi, S., Kommineni, N., & Khan, W. (2017). Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics*, 9(2), 12.  
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9020012>
- Catalano, A., Iacopetta, D., Ceramella, J., Scumaci, D., Giuzio, F., Saturnino, C., Aquaro, S., Rosano, C., & Sinicropi, M. S. (2022). Multidrug Resistance (MDR): A Widespread Phenomenon in Pharmacological Therapies. *Molecules*, 27(3), 616.  
<https://doi.org/10.3390/molecules27030616>
- Chandra, E., Mudhakhir, D., Hanafiah Ws, A., & Tenaga Nuklir Nasional, B. (2014). Studi Biodistribusi dan Farmakokinetik Nanokarier PLGA-Poloxamer Bertanda Radioisotop Iodium-131 Pada Mencit. *Research and Development on Nanotechnology in Indonesia*, 1(2), 39–47.
- Chen, D., Han, S., Zhu, Y., Hu, F., Wei, Y., & Wang, G. (2018). Kidney-targeted drug delivery via rhein-loaded polyethyleneglycol-co-polycaprolactone-co-polyethylenimine nanoparticles for diabetic nephropathy therapy. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 3507–3527. <https://doi.org/10.2147/IJN.S166445>
- Chow, A., Brown, B. D., & Merad, M. (2011). Studying the mononuclear phagocyte system in the molecular age. *Nature Reviews Immunology*, 11(11), 788–798. <https://doi.org/10.1038/nri3087>
- Contini, C., Schneemilch, M., Gaisford, S., & Quirke, N. (2018). Nanoparticle–membrane interactions. *Journal of Experimental Nanoscience*, 13(1), 62–81.  
<https://doi.org/10.1080/17458080.2017.1413253>
- Corbo, C., Molinaro, R., Parodi, A., Toledano Furman, N. E., Salvatore, F., & Tasciotti, E. (2016). The Impact of Nanoparticle Protein Corona on Cytotoxicity, Immunotoxicity and Target Drug

Delivery. *Nanomedicine*, 11(1), 81–100.

<https://doi.org/10.2217/nnm.15.188>

Damizia, M., Altieri, L., & Lavia, P. (2022). Non-transport roles of nuclear import receptors: In need of the right balance. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10.

<https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1041938>

Daood, M., Tsai, C., Ahdab-Barmada, M., & Watchko, J. (2008). ABC Transporter (P-gp/ABCB1, MRP1/ABCC1, BCRP/ABCG2) Expression in the Developing Human CNS. *Neuropediatrics*, 39(04), 211–218.

<https://doi.org/10.1055/s-0028-1103272>

Din, F. U., Aman, W., Ullah, I., Qureshi, O. S., Mustapha, O., Shafique, S., & Zeb, A. (2017). Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 7291–7309. <https://doi.org/10.2147/IJN.S146315>

Dizaj, S. M., Mennati, A., Jafari, S., Khezri, K., & Adibkia, K. (2015).

Antimicrobial activity of carbon-based nanoparticles. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 5(1), 19–23.

<https://doi.org/10.5681/apb.2015.003>

Du, B., Yu, M., & Zheng, J. (2018). Transport and interactions of nanoparticles in the kidneys. *Nature Reviews Materials*, 3(10), 358–374. <https://doi.org/10.1038/s41578-018-0038-3>

Duo, Y., Yang, M., Du, Z., Feng, C., Xing, C., Wu, Y., Xie, Z., Zhang, F., Huang, L., Zeng, X., & Chen, H. (2018). CX-5461-loaded nucleolus-targeting nanoplatform for cancer therapy through induction of pro-death autophagy. *Acta Biomaterialia*, 79, 317–330.

<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.08.035>

Eker, F., Duman, H., Akdaşçi, E., Bolat, E., Sarıtaş, S., Karav, S., & Witkowska, A. M. (2024). A Comprehensive Review of Nanoparticles: From Classification to Application and Toxicity. *Molecules*, 29(15), 3482. <https://doi.org/10.3390/molecules29153482>

- Feynman, R. P. (1960). There's Plenty of Room at the Bottom. *Engineering and Science*, 23(5), 22–36. <https://resolver.caltech.edu/CaltechES:23.5.1960Bottom>
- Gabizon, A., Shmeeda, H., & Barenholz, Y. (2003). Pharmacokinetics of Pegylated Liposomal Doxorubicin. *Clinical Pharmacokinetics*, 42(5), 419–436. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342050-00002>
- Ganot, P., Tambutté, E., Caminiti-Segonds, N., Toullec, G., Allemand, D., & Tambutté, S. (2020). Ubiquitous macropinocytosis in anthozoans. *ELife*, 9. <https://doi.org/10.7554/eLife.50022>
- Gao, H., Yang, Z., Zhang, S., Cao, S., Shen, S., Pang, Z., & Jiang, X. (2013). Ligand modified nanoparticles increases cell uptake, alters endocytosis and elevates glioma distribution and internalization. *Scientific Reports*, 3(1), 2534. <https://doi.org/10.1038/srep02534>
- Hatakeyama, H., Akita, H., & Harashima, H. (2013). The Polyethyleneglycol Dilemma: Advantage and Disadvantage of PEGylation of Liposomes for Systemic Genes and Nucleic Acids Delivery to Tumors. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 36(6), 892–899. <https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00059>
- Hersh, A. M., Alomari, S., & Tyler, B. M. (2022). Crossing the Blood-Brain Barrier: Advances in Nanoparticle Technology for Drug Delivery in Neuro-Oncology. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 4153. <https://doi.org/10.3390/ijms23084153>
- Holmannova, D., Borsky, P., Svadlakova, T., Borska, L., & Fiala, Z. (2022). Carbon Nanoparticles and Their Biomedical Applications. *Applied Sciences*, 12(15), 7865. <https://doi.org/10.3390/app12157865>
- Hu, C.-M. J., Zhang, L., Aryal, S., Cheung, C., Fang, R. H., & Zhang, L. (2011). Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(27), 10980–10985. <https://doi.org/10.1073/pnas.1106634108>
- Huo, S., Jin, S., Ma, X., Xue, X., Yang, K., Kumar, A., Wang, P. C., Zhang, J., Hu, Z., & Liang, X.-J. (2014). Ultrasmall Gold Nanoparticles as

Carriers for Nucleus-Based Gene Therapy Due to Size-Dependent Nuclear Entry. *ACS Nano*, 8(6), 5852–5862.

<https://doi.org/10.1021/nn5008572>

Iqbal, N., & Iqbal, N. (2014). Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Molecular Biology International*, 2014, 1–9.

<https://doi.org/10.1155/2014/852748>

Jang, S. H., Wientjes, M. G., & Au, J. L.-S. (2001). Kinetics of P-Glycoprotein-Mediated Efflux of Paclitaxel. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 298(3), 1236–1242.

[https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(24\)29498-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(24)29498-2)

Kagaya, H., Oba, M., Miura, Y., Koyama, H., Ishii, T., Shimada, T., Takato, T., Kataoka, K., & Miyata, T. (2012). Impact of polyplex micelles installed with cyclic RGD peptide as ligand on gene delivery to vascular lesions. *Gene Therapy*, 19(1), 61–69.

<https://doi.org/10.1038/gt.2011.74>

Khalil, I. A., Kogure, K., Futaki, S., & Harashima, H. (2006). High density of octaarginine stimulates macropinocytosis leading to efficient intracellular trafficking for gene expression. *Journal of Biological Chemistry*, 281(6), 3544–3551.

<https://doi.org/10.1074/jbc.M503202200>

Kim, T., & Hyeon, T. (2014). Applications of inorganic nanoparticles as therapeutic agents. *Nanotechnology*, 25(1), 012001.

<https://doi.org/10.1088/0957-4484/25/1/012001>

Kim, W., Ly, N. K., He, Y., Li, Y., Yuan, Z., & Yeo, Y. (2023). Protein corona: Friend or foe? Co-opting serum proteins for nanoparticle delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 192, 114635.

<https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114635>

Kokorina, A. A., Ermakov, A. V., Abramova, A. M., Goryacheva, I. Yu., & Sukhorukov, G. B. (2020). Carbon Nanoparticles and Materials on Their Basis. *Colloids and Interfaces*, 4(4), 42.

<https://doi.org/10.3390/colloids4040042>

- Lagache, T., Sieben, C., Meyer, T., Herrmann, A., & Holcman, D. (2017). Stochastic Model of Acidification, Activation of Hemagglutinin and Escape of Influenza Viruses from an Endosome. *Frontiers in Physics*, 5(JUN). <https://doi.org/10.3389/fphy.2017.00025>
- Lasak, M., & Ciepluch, K. (2023). Overview of mechanism and consequences of endothelial leakiness caused by metal and polymeric nanoparticles. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 14, 329–338. <https://doi.org/10.3762/bjnano.14.28>
- Li, B., & Lane, L. A. (2019). Probing the biological obstacles of nanomedicine with gold nanoparticles. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 11(3). <https://doi.org/10.1002/wnan.1542>
- Li, S.-D., & Huang, L. (2009). Nanoparticles evading the reticuloendothelial system: Role of the supported bilayer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1788(10), 2259–2266. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2009.06.022>
- Li, Y.-X., & Pang, H.-B. (2021). Macropinocytosis as a cell entry route for peptide-functionalized and bystander nanoparticles. *Journal of Controlled Release*, 329, 1222–1230. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.049>
- Luo, R., Li, Y., He, M., Zhang, H., Yuan, H., Johnson, M., Palmisano, M., Zhou, S., & Sun, D. (2017). Distinct biodistribution of doxorubicin and the altered dispositions mediated by different liposomal formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 519(1–2), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.01.002>
- Manzanares, D., & Ceña, V. (2020). Endocytosis: The Nanoparticle and Submicron Nanocompounds Gateway into the Cell. *Pharmaceutics*, 12(4), 371. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12040371>
- Matsumura, Y., & Maeda, H. (1986). A New Concept for Macromolecular Therapeutics in Cancer Chemotherapy: Mechanism of Tumor-tropic Accumulation of Proteins and the Antitumor Agent Smancs1. *Cancer Research*, 46(12\_Part\_1), 6387–6392.

- Miao, Y., Li, L., Wang, Y., Wang, J., Zhou, Y., Guo, L., Zhao, Y., Nie, D., Zhang, Y., Zhang, X., & Gan, Y. (2024). Regulating protein corona on nanovesicles by glycosylated polyhydroxy polymer modification for efficient drug delivery. *Nature Communications*, *15*(1), 1159. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45254-7>
- Mirzaei, S., Gholami, M. H., Hashemi, F., Zabolian, A., Farahani, M. V., Hushmandi, K., Zarrabi, A., Goldman, A., Ashrafizadeh, M., & Orive, G. (2022). Advances in understanding the role of P-gp in doxorubicin resistance: Molecular pathways, therapeutic strategies, and prospects. *Drug Discovery Today*, *27*(2), 436–455. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.09.020>
- Mitchell, M. J., Billingsley, M. M., Haley, R. M., Wechsler, M. E., Peppas, N. A., & Langer, R. (2021). Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, *20*(2), 101–124. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0090-8>
- Moghimi, S. M., & Simberg, D. (2018). Nanoparticle transport pathways into tumors. *Journal of Nanoparticle Research*, *20*(6), 169. <https://doi.org/10.1007/s11051-018-4273-8>
- Moghimpour, E., Rezaei, M., Ramezani, Z., Kouchak, M., Amini, M., Angali, K. A., Dorkoosh, F. A., & Handali, S. (2018). Folic acid-modified liposomal drug delivery strategy for tumor targeting of 5-fluorouracil. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *114*, 166–174. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.12.011>
- Mohamed, M., Abu Lila, A. S., Shimizu, T., Alaaeldin, E., Hussein, A., Sarhan, H. A., Szebeni, J., & Ishida, T. (2019). PEGylated liposomes: immunological responses. *Science and Technology of Advanced Materials*, *20*(1), 710–724. <https://doi.org/10.1080/14686996.2019.1627174>
- Mudhakhir, D., Akita, H., & Harashima, H. (2011). Topology of octaarginines (R8) or IRQ ligand on liposomes affects the contribution of macropinocytosis- and caveolae-mediated cellular

- uptake. *Reactive and Functional Polymers*, 71(3), 340–343.  
<https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2010.11.013>
- Mudhakhir, D., Akita, H., Harashima, H., Iskandar, F., & Abdullah, M. (2011). Modulation of Endosomal Escape of IRQ-PEGylated Nano-carrier. *AIP Conference Proceedings*, 1415, 67–70.  
<https://doi.org/10.1063/1.3667222>
- Mudhakhir, D., Akita, H., Khalil, I. A., Futaki, S., & Harashima, H. (2005). Pharmacokinetic Analysis of the Tissue Distribution of Octaarginine Modified Liposomes in Mice. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 20(4), 275–281.  
<https://doi.org/10.2133/dmpk.20.275>
- Mudhakhir, D., Akita, H., Tan, E., & Harashima, H. (2008). A novel IRQ ligand-modified nano-carrier targeted to a unique pathway of caveolar endocytic pathway. *Journal of Controlled Release*, 125(2), 164–173. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.10.020>
- Mudhakhir, D., & Harashima, H. (2009). Learning from the Viral Journey: How to Enter Cells and How to Overcome Intracellular Barriers to Reach the Nucleus. *The AAPS Journal*, 11(1), 65–77.  
<https://doi.org/10.1208/s12248-009-9080-9>
- Mudhakhir, D., Sadaqa, E., Permana, Z., Mumtazah, J. E., Zefrina, N. F., Xeliem, J. N., Hanum, L. F., & Kurniati, N. F. (2024). Dual-Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles for Celecoxib Delivery: Amine Grafting and Imidazolyl PEI Gatekeepers for Enhanced Loading and Controlled Release with Reduced Toxicity. *Molecules*, 29(15), 3546. <https://doi.org/10.3390/molecules29153546>
- Mudhakhir, D., Satrialdi, Asyarie, S., & Sumirtapura, Y. C. (2012). *Packaging the Alkaloids of Cinchona Bark in Combination with Etoposide in Polymeric Micelles Nanoparticles*.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.5281/ZENODO.1327853>
- Mudhakhir, D., Tan, E., Akita, H., Harashima, H., Iskandar, F., & Abdullah, M. (2011). Design of Smart Nano Device for Intracellular

- Targeting. *AIP Conference Proceedings*, 1415, 218–222.  
<https://doi.org/10.1063/1.3667260>
- Muller, W. A. (2016). Transendothelial migration: unifying principles from the endothelial perspective. *Immunological Reviews*, 273(1), 61–75. <https://doi.org/10.1111/imr.12443>
- Multhoff, G., & Vaupel, P. (2012). Radiation-induced changes in microcirculation and interstitial fluid pressure affecting the delivery of macromolecules and nanotherapeutics to tumors. *Frontiers in Oncology*, 2. <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00165>
- Nakase, I., & Futaki, S. (2015). Combined treatment with a pH-sensitive fusogenic peptide and cationic lipids achieves enhanced cytosolic delivery of exosomes. *Scientific Reports*, 5(1), 10112. <https://doi.org/10.1038/srep10112>
- Nguyen, V. H., & Lee, B.-J. (2017). Protein corona: a new approach for nanomedicine design. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 12, 3137–3151. <https://doi.org/10.2147/IJN.S129300>
- Nie, Y., Fu, G., & Leng, Y. (2023). Nuclear Delivery of Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems by Nuclear Localization Signals. *Cells*, 12(12), 1637. <https://doi.org/10.3390/cells12121637>
- Nieberler, M., Reuning, U., Reichart, F., Notni, J., Wester, H.-J., Schwaiger, M., Weinmüller, M., Räder, A., Steiger, K., & Kessler, H. (2017). Exploring the Role of RGD-Recognizing Integrins in Cancer. *Cancers*, 9(9), 116. <https://doi.org/10.3390/cancers9090116>
- Palmulli, R., & Machesky, L. M. (2025). Is macropinocytosis more than just a passive gulp? *Current Opinion in Cell Biology*, 94, 102513. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2025.102513>
- Pandita, D., Vakar, Poonia, N., Chaudhary, G., Jain, G. K., Lather, V., & Khar, R. K. (2023). pH-sensitive polymeric nanocarriers for enhanced intracellular drug delivery. In S. P. Vyas, U. Agrawal, & R. Sharma (Eds.), *Smart Polymeric Nano-Constructs in Drug Delivery* (pp. 65–107). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91248-8.00004-0>

- Parodi, A., Quattrocchi, N., van de Ven, A. L., Chiappini, C., Evangelopoulos, M., Martinez, J. O., Brown, B. S., Khaled, S. Z., Yazdi, I. K., Enzo, M. V., Isenhardt, L., Ferrari, M., & Tasciotti, E. (2013). Synthetic nanoparticles functionalized with biomimetic leukocyte membranes possess cell-like functions. *Nature Nanotechnology*, 8(1), 61–68. <https://doi.org/10.1038/nnano.2012.212>
- Pelkmans, L., Bü, T., Zerial, M., & Helenius, A. (2004). Caveolin-Stabilized Membrane Domains as Multifunctional Transport and Sorting Devices in Endocytic Membrane Traffic Other Rab GTPases of early and recycling endosomes are segregated into distinct membrane domains that display different biochemical composition and pharmacological properties (Gruenberg, 2001; Zerial and McBride, 2001). In *Cell* (Vol. 118). <http://www.cell>.
- Qiu, C., Xia, F., Zhang, J., Shi, Q., Meng, Y., Wang, C., Pang, H., Gu, L., Xu, C., Guo, Q., & Wang, J. (2023). Advanced Strategies for Overcoming Endosomal/Lysosomal Barrier in Nanodrug Delivery. *Research*, 6. <https://doi.org/10.34133/research.0148>
- Rennick, J. J., Johnston, A. P. R., & Parton, R. G. (2021). Key principles and methods for studying the endocytosis of biological and nanoparticle therapeutics. *Nature Nanotechnology*, 16(3), 266–276. <https://doi.org/10.1038/s41565-021-00858-8>
- Sadaqa, E., & Mudhakhir, D. (2025). Size-Dependent Effects of Phyllanthus niruri Nanoemulsions on Blood-Testis Barrier Integrity and Cellular Responses in TM4 Sertoli Cells. *IEEE Transactions on NanoBioscience*, 1–1. <https://doi.org/10.1109/TNB.2025.3566910>
- Sadaqa, E., Satrialdi, Kurniawan, F., & Mudhakhir, D. (2024). Mechanistic insights into endosomal escape by sodium oleate-modified liposomes. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 15, 1667–1685. <https://doi.org/10.3762/bjnano.15.131>
- Sadaqa, E., Satrialdi, Kurniawan, F., & Mudhakhir, D. (2025). Sodium oleate functionalized simvastatin liposomes: boosting endosomal

escape and anticancer efficacy in triple negative breast cancer. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 20(2), 188–206.  
[https://doi.org/10.4103/RPS.RPS\\_25\\_24](https://doi.org/10.4103/RPS.RPS_25_24)

Sadaqa, E., Setiawansyah, A., Nugroho, B. H., Hidayati, N., & Arsul, M. I. (2024). Organic Nanoparticle Genotoxicity: Current Understanding and Future Testing Needs. *Ad-Dawaa' Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(2), 77–102. <https://doi.org/10.24252/djps.v7i2.52943>

Sadaqa, E., Utami, R. A., & Mudhakhir, D. (2024). In vitro cytotoxic and genotoxic effects of Phyllanthus niruri extract loaded chitosan nanoparticles in TM4 cells and their influence on spermatogenesis. *Pharmacia*, 71, 1–14.  
<https://doi.org/10.3897/pharmacia.71.e112138>

Sahay, G., Alakhova, D. Y., & Kabanov, A. V. (2010). Endocytosis of nanomedicines. *Journal of Controlled Release*, 145(3), 182–195.  
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.01.036>

Saini, R., Saini, S., & Sharma, S. (2010). Nanotechnology: The future medicine. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 3(1), 32.  
<https://doi.org/10.4103/0974-2077.63301>

Sandvig, K., Iversen, T. G., & Skotland, T. (2024). Entry of nanoparticles into cells and tissues: status and challenges. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 15, 1017–1029. <https://doi.org/10.3762/bjnano.15.83>

Schaaf, M. B., Garg, A. D., & Agostinis, P. (2018). Defining the role of the tumor vasculature in antitumor immunity and immunotherapy. *Cell Death & Disease*, 9(2), 115. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0061-0>

Shatrohan Lal, R. K. (2014). Synthesis of Organic Nanoparticles and their Applications in Drug Delivery and Food Nanotechnology: A Review. *Journal of Nanomaterials & Molecular Nanotechnology*, 03(04). <https://doi.org/10.4172/2324-8777.1000150>

Shukla, R. K., Badiye, A., Vajpayee, K., & Kapoor, N. (2021). Genotoxic Potential of Nanoparticles: Structural and Functional

- Modifications in DNA. *Frontiers in Genetics*, 12.  
<https://doi.org/10.3389/fgene.2021.728250>
- Smith, S. A., Selby, L. I., Johnston, A. P. R., & Such, G. K. (2019). The Endosomal Escape of Nanoparticles: Toward More Efficient Cellular Delivery. *Bioconjugate Chemistry*, 30(2), 263–272.  
<https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00732>
- Souri, M., Soltani, M., Moradi Kashkooli, F., Kiani Shahvandi, M., Chiani, M., Shariati, F. S., Mehrabi, M. R., & Munn, L. L. (2022). Towards principled design of cancer nanomedicine to accelerate clinical translation. *Materials Today Bio*, 13, 100208.  
<https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100208>
- Sousa de Almeida, M., Susnik, E., Drasler, B., Taladriz-Blanco, P., Petri-Fink, A., & Rothen-Rutishauser, B. (2021). Understanding nanoparticle endocytosis to improve targeting strategies in nanomedicine. *Chemical Society Reviews*, 50(9), 5397–5434.  
<https://doi.org/10.1039/D0CS01127D>
- Tang, Y., Wang, X., Li, J., Nie, Y., Liao, G., Yu, Y., & Li, C. (2019). Overcoming the Reticuloendothelial System Barrier to Drug Delivery with a “Don’t-Eat-Us” Strategy. *ACS Nano*, 13(11), 13015–13026. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b05679>
- Veiga, N., Diesendruck, Y., & Peer, D. (2023). Targeted nanomedicine: Lessons learned and future directions. *Journal of Controlled Release*, 355, 446–457.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.02.010>
- Vermeulen, L. M. P., Brans, T., Samal, S. K., Dubruel, P., Demeester, J., De Smedt, S. C., Remaut, K., & Braeckmans, K. (2018). Endosomal Size and Membrane Leakiness Influence Proton Sponge-Based Rupture of Endosomal Vesicles. *ACS Nano*, 12(3), 2332–2345.  
<https://doi.org/10.1021/acsnano.7b07583>
- Vinardell, M. P., & Mitjans, M. (2015). Nanocarriers for Delivery of Antioxidants on the Skin. *Cosmetics*, 2(4), 342–354.  
<https://doi.org/10.3390/cosmetics2040342>

- Wang, J., Wu, X., Shen, P., Wang, J., Shen, Y., Shen, Y., Webster, T. J., & Deng, J. (2020). Applications of Inorganic Nanomaterials in Photothermal Therapy Based on Combinational Cancer Treatment. *International Journal of Nanomedicine*, *Volume 15*, 1903–1914. <https://doi.org/10.2147/IJN.S239751>
- Wilhelm, S., Tavares, A. J., Dai, Q., Ohta, S., Audet, J., Dvorak, H. F., & Chan, W. C. W. (2016). Analysis of nanoparticle delivery to tumours. *Nature Reviews Materials*, *1*(5), 16014. <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2016.14>
- Wojnilowicz, M., Glab, A., Bertucci, A., Caruso, F., & Cavalieri, F. (2019). Super-resolution Imaging of Proton Sponge-Triggered Rupture of Endosomes and Cytosolic Release of Small Interfering RNA. *ACS Nano*, *13*(1), 187–202. <https://doi.org/10.1021/acsnano.8b05151>
- Wu, J., Zhu, Z., Liu, W., Zhang, Y., Kang, Y., Liu, J., Hu, C., Wang, R., Zhang, M., Chen, L., & Shao, L. (2022). How Nanoparticles Open the Paracellular Route of Biological Barriers: Mechanisms, Applications, and Prospects. *ACS Nano*, *16*(10), 15627–15652. <https://doi.org/10.1021/acsnano.2c05317>
- Xie, X., Zhang, Y., Li, F., Lv, T., Li, Z., Chen, H., Jia, L., & Gao, Y. (2019). Challenges and Opportunities from Basic Cancer Biology for Nanomedicine for Targeted Drug Delivery. *Current Cancer Drug Targets*, *19*(4), 257–276. <https://doi.org/10.2174/1568009618666180628160211>
- Yoo, J., Park, C., Yi, G., Lee, D., & Koo, H. (2019). Active Targeting Strategies Using Biological Ligands for Nanoparticle Drug Delivery Systems. *Cancers*, *11*(5), 640. <https://doi.org/10.3390/cancers11050640>
- Yu, J., Chen, H., Jiang, L., Wang, J., Dai, J., & Wang, J. (2019). Codelivery of Adriamycin and P-gp Inhibitor Quercetin Using PEGylated Liposomes to Overcome Cancer Drug Resistance. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *108*(5), 1788–1799. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.12.016>

- Zazuli, Z., Hartati, R., Rowa, C. R., Asyarie, S., & Satrialdi. (2025). The Potential Application of Nanocarriers in Delivering Topical Antioxidants. *Pharmaceuticals*, 18(1), 56.  
<https://doi.org/10.3390/ph18010056>
- Zelepukin, I. V., Yaremenko, A. V., Yuryev, M. V., Mirkasymov, A. B., Sokolov, I. L., Deyev, S. M., Nikitin, P. I., & Nikitin, M. P. (2020). Fast processes of nanoparticle blood clearance: Comprehensive study. *Journal of Controlled Release*, 326, 181–191.  
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.07.014>
- Zhang, D., Zhang, M., Pang, Y., Li, M., & Ma, W. (2024). Folic Acid-Modified Long-Circulating Liposomes Loaded with Sulfasalazine For Targeted Induction of Ferroptosis in Melanoma. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 10(1), 588–598.  
<https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.3c01223>
- Zhao, J., & Stenzel, M. H. (2018). Entry of nanoparticles into cells: the importance of nanoparticle properties. *Polymer Chemistry*, 9(3), 259–272. <https://doi.org/10.1039/C7PY01603D>

# CURRICULUM VITAE



Nama : Prof. apt. Diky Mudhakhir, S.Si., M.Si., Ph.D.  
Tempat/tgl lahir : Bandung, 13 Maret 1972  
Kel. Keahlian : Farmasetika  
Alamat Kantor : Jl. Ganesa 10 Bandung  
Alamat Kantor : Ellnovianty Nine, M.Hum.  
Nama Istri : Alma Nadia Fadhilah  
Nama Anak : Tiara Nashita Fadhilah  
Dzaky Harun

## I. RIWAYAT PENDIDIKAN

No.	Jenjang Pendidikan	Perguruan Tinggi	Tahun Lulus	Gelar	Bidang
1.	S1	ITB	1996	S.Si.	Farmasi
2.	Profesi	ITB	1997	apt.	Farmasi
3.	S2	ITB	2000	M.Si.	Farmasetika
4.	S3	Hokkaido University, Jepang	2007	Ph.D.	Pharmaceutical Sciences

## II. RIWAYAT KERJA DI ITB

No.	Nama Jabatan	Tahun
1.	Ketua Program Studi Sarjana Sains dan Teknologi Farmasi	2012-2017
2.	Ketua Gugus Kendali Mutu Sekolah Farmasi ITB	2018-2020
3.	Kepala UPT Layanan Kesehatan ITB	2020-2025
4.	Dekan Selolah Farmasi ITB	2025-sekarang

## III. RIWAYAT KEPANGKATAN

No.	Pangkat	Golongan	TMT
1.	Penata Muda	III/a	1 Februari 1997
2.	Penata Muda Tk. 1	III/b	1 April 2002
3.	Penata	III/c	1 April 2012
4.	Penata Tk. 1	III/d	1 April 2014
5.	Pembina	IV/a	1 April 2017
6.	Pembina Tk. 1	IV/b	1 April 2024

#### IV. RIWAYAT JABATAN FUNGSIONAL

No.	Nama Jabatan	TMT
1.	Asisten Ahli Madya	1 Agustus 1999
2.	Asisten Ahli	1 Januari 2001
3.	Lektor	1 November 2011
3.	Lektor Kepala	1 Oktober 2016
4.	Guru Besar	1 Desember 2024

#### V. KEGIATAN PENELITIAN

No.	Peneliti; Judul Penelitian	Sumber Dana; Tahun; Tempat publikasi
1.	<b>Diky Mudhakhir</b> , Muhamad Insanu, Neng Fisheri Kurniati, Benny Permana, Ni Luh Putu Karunia Vidya Nirmalayanti; Development a pH-Responsive Mesoporous Silica Nanoparticle (MSN) Drug Delivery System Encapsulating Dayak Onion Bulb ( <i>Eleutherine bulbosa</i> Mill.) Fraction for Targeted Therapy in 4T1 Breast Cancer Cells	The Asahi Glass Foundation; 2025; Jepang
2.	<b>Diky Mudhakhir</b> , Satrialdi, Aluicia Anita Artarini, Neng Fisheri Kurniati, Hanifa Syifa Kamila, Yogi Febriandi; Disain Liposom Terpegilasi Mannosa yang Mengandung CRISPR-Cas9 dengan Target gen TGFb1 pada Ekson 3	PPMI KK ITB; 2025; Bandung
3.	<b>Diky Mudhakhir</b> , Satrialdi, Aluicia Anita Artarini, Sjaikhurrisal El Muttaqien, Sari Defi Okzelia, Winne Septiani; Desain Sistem Penghantaran Nose-to-Brain Berbasis Nanoemulsi untuk Meningkatkan Brain Targeting	Penelitian Fundamental Reguler Kemdiktisaintek; 2025; Jakarta
4.	Satrialdi, <b>Diky Mudhakhir</b> , Catur Riani, Adik Ahmadi; Desain Penghantaran CRISPR-Cas9 Menggunakan Liposom termodifikasi Novel Peptide untuk Menginsersikan Gen NKG2D pada Sel Natural Killer	Penelitian Fundamental Reguler Kemdiktisaintek; 2025; Jakarta
5.	<b>Diky Mudhakhir</b> , Satrialdi, Normalita Faraz Zefrina; Edoxaban: Improvement of Disintegration and Dissolution Rate through Screening of Optimal Binder/Binder Solution/ Disintegrant Ratios	Daewoong Pharmaceutical; 2025; Korea
6.	Satrialdi, <b>Diky Mudhakhir</b> , Devy Nur Azalia Hasanuddin; Development of naproxen sodium tablet (550 mg) formula and its comparative dissolution test	Daewoong Pharmaceutical; 2025; Korea

No.	Peneliti; Judul Penelitian	Sumber Dana; Tahun; Tempat publikasi
7.	<b>Diky Mudhakhir</b> , Benny Permana, Muhamad Insanu, Neng Fisheri Kurniati; Pengembangan Sistem Penghantaran Obat Mesoporous Silica Nanoparticles (MSN) dengan Modifikasi Gatekeeper Responsif pH Mengandung Fraksi Umbi Bawang Dayak ( <i>Eleutherine bulbosa</i> Mill) dan Uji Aktivitas Anti-Inflamasi secara in vitro	Riset Unggulan ITB; 2024; Bandung
8.	Neng Fisheri Kurniati, <b>Diky Mudhakhir</b> , Benny Permana; Peningkatan Uji Aktivitas in vitro Anti-Inflamasi Melalui Modifikasi Polimer Proton Sponge dengan Gugus Imidazol pada Permukaan Mesoporous Silica Nanoparticles (MSN) Mengandung Celecoxib	PPMI S/F ITB; 2024; Bandung
9.	<b>Diky Mudhakhir</b> , Satrialdi, Aluicia Anita Artarini, Anindyajati; Modifikasi Topologi Nanopartikel Kitosan Mengandung pDNA Target ke Otak untuk Terapi Glioblastoma	Penelitian Disertasi Doktor Kemenristekdikti; 2024; Jakarta
10.	<b>Diky Mudhakhir</b> , Satrialdi, Ebrahim Sadaqa; Unlocking Endosomal Escape Barriers for Targeted siRNA Therapy in Triple Negative Breast Cancer; Integrated Computational Modelling and Experimental Optimization of Sodium Oleate Fusogenicity and Temporin L Peptide Design	PPMI KK ITB; 2024; Bandung
11.	Satrialdi, <b>Diky Mudhakhir</b> ; Penghantaran Simvastatin Bertarget Mitokondria dan Aktivitas Sitotoksiknya Terhadap Triple Negative Breast Cancer (TNBC)	Peningkatan Kapasitas Dosen Muda; 2023; Bandung
12.	<b>Diky Mudhakhir</b> , Satrialdi, Aluicia Anita Artarini, Anindyajati; Formulasi dan Uji Aktivitas Crispr-Cas9 Pada Diabetik Nefropati dengan Sistem Penghantaran Nanostructured Lipid Carriers	PPMI KK ITB; 2022-2023; Bandung
13.	Dianika Lestari, Ardiyan Harimawan, <b>Diky Mudhakhir</b> , Muhamad Insanu; Peningkatan Tingkat Kesiapterapan Teknologi (TKT) reduksi Garam Magnesium Asam Lemak dan Vitamin E dari PFAD untuk Eksipien Pangan dan Kosmetika	Riset Sawit K-18 BPDP Kelapa Sawit Kemenkeu; 2022; Jakarta
14.	<b>Diky Mudhakhir</b> , Aluicia Anita Artarini, Anindyajati, Satrialdi, Nurul Jummah; Formulasi dan Uji Aktivitas Crispr-Cas13 pada Neuropati Diabetik dengan Sistem Penghantaran Lipid Like Nanoparticle	PPMI KK ITB; 2021; Bandung

## VI. PUBLIKASI

### 6.1. Dalam jurnal internasional ber-*referee* dan diakui

No.	Pengarang; Judul Makalah	Nama Jurnal; No. Publikasi; Vol.; Tahun; ISSN; Tempat Publikasi
1.	Ebrahim Sadaqa, Satrialdi, Fransiska Kurniawan, <b>Diky Mudhakhir</b> ; "Sodium oleate functionalized simvastatin liposomes: boosting endosomal escape and anticancer efficacy in triple negative breast cancer"	Research in Pharmaceutical Sciences; Volume 20; Issue 2; 188-206; 2025; ISSN: 1735-5362, eISSN: 1735-9414; Wolters Kluwer Medknow Publications
2.	Ebrahim Sadaqa, <b>Diky Mudhakhir</b> ; "Size-Dependent Effects of Phyllanthus niruri Nanoemulsions on Blood-Testis Barrier Integrity and Cellular Responses in TM4 Sertoli Cells"	IEEE Transactions on Nanobioscience; 2025; doi: 10.1109/TNB.2025.3566910; ISSN: 1536-1241; Institute of Electrical and Electronics Engineers
3.	Satrialdi, Cellina Pratiwi, Ryan Novia Khaerany, <b>Diky Mudhakhir</b> ; "The development of mitochondria-targeted quercetin for rescuing Sertoli cells from oxidative stress"	Research in Pharmaceutical Sciences; Volume 20; Issue 1; 109-120; 2025; ISSN: 1735-5362, eISSN: 1735-9414; Wolters Kluwer Medknow Publications
4.	Zuliar Permana, Jovinka N. Xeliem, Normalita F. Zefrina, Latifa F. Hanum, Ni LPKV. Nirmalayanti, Benny Permana, <b>Diky Mudhakhir</b> ; "Enhanced delivery of anti-inflammatory therapeutics using pH-responsive histidine modified poly-L-lysine on mesoporous silica nanoparticles"	Narra J; Volume 5; Nomor 1; 2025; <a href="https://doi.org/10.52225/narra.v5i1.1815">https://doi.org/10.52225/narra.v5i1.1815</a> , Narra Sains Indonesia
5.	I GNJA. Prasetia, Neng F. Kurniati, Catur Riani, <b>Diky Mudhakhir</b> ; "Design of lipid nanoparticle (LNP) containing genetic material CRISPR/Cas9 for familial hypercholesterolemia"	Narra J; Volume 5; Nomor 1; 2025; <a href="https://doi.org/10.52225/narra.v5i1.2217">https://doi.org/10.52225/narra.v5i1.2217</a> , Narra Sains Indonesia

No.	Pengarang; Judul Makalah	Nama Jurnal; No. Publikasi; Vol.; Tahun; ISSN; Tempat Publikasi
6.	Ebrahim Sadaqa, Satrialdi, Fransiska Kurniawan, <b>Diky Mudhakhir</b> ; "Mechanistic insights into endosomal escape by sodium oleate-modified liposomes"	Beilstein Journal of Nanotechnology; Volume 15; 1667-1685; 2024; eISSN:2190-4286; Beilstein-Institut Zur Forderung der Chemischen Wissenschaften
7.	<b>Diky Mudhakhir</b> , Ebrahim Sadaqa, Zuliar Permana, Jihan Eldia Mumtazah, Normalita Faraz Zefrina, Jovinka Natalie Xeliem, Latifa Fawzia Hanum, Neng Fisher Kurniati; "Dual-functionalized mesoporous silica nanoparticles for celecoxib delivery: amine grafting and imidazolyl PEI gatekeepers for enhanced loading and controlled release with reduced toxicity"	Molecules; Volume 29; Nomor: 3546; 1-18; 2024; ISSN: 1420-3049; Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)
8.	Nurul Jummah, Satrialdi, Aluicia Anita Artarini, Anindyajati, <b>Diky Mudhakhir</b> ; "NLC delivery of EGFP plasmid to TM4 cell nuclei for targeted gene therapy"	Advanced Pharmaceutical Bulletin, Volume 14; Nomor 3; 613-622; 2024; ISSN: 2228-5881, eISSN: 2251-7308; Tuoms Press, Tabriz University of Medical Sciences
9.	Ebrahim Sadaqa, Ratna Annisa Utami, <b>Diky Mudhakhir</b> ; "In vitro cytotoxic and genotoxic effects of Phyllanthus niruri extract loaded chitosan nanoparticles in TM4 cells and their influence on spermatogenesis"	Pharmacia; Volume 71; 1 - 14; 2024; ISSN: 0428-0296; Pensoft Publishers
10.	Eni Masruriati, I Ketut Adnyana, <b>Diky Mudhakhir</b> , Heni Rachmawati; "Development of controlled release particulate system of Melinjo (Gnetum gnemon L.) seed shell extract and effectivity on the hyperuricemic rat model"	Journal of Applied Pharmaceutical Science; Volume 14; Nomor 1; 159 - 169; 2024; ISSN: 2231-3354; Publisher: MediPoeia
11.	Nurul Jummah, Satrialdi, Aluicia Anita Artarini, Anindyajati, <b>Diky</b>	Research Journal of Pharmacy and Technology; Volume 16; Nomor 12; 6062 -

No.	Pengarang; Judul Makalah	Nama Jurnal; No. Publikasi; Vol.; Tahun; ISSN; Tempat Publikasi
	<b>Mudhakhir</b> ; "Diabetic Nephropathy: Pathogenesis and Drug Delivery System"	6070; 2023; ISSN: 0974-3618, Publisher: A and V Publication
12.	Nuning Nuraini, Kamal Khairudin Sukandar, Maria Yulita Trida Tahu, Ernawati Arifin Giri-Rachman, Anggraini Barlian, Sri Harjati Suhardi, Udjianna Sekteria Pasaribu, Sonny Yuliar, <b>Diky Mudhakhir</b> , Herto Dwi Ariesyady, Dian Rosleine, Iyan Sofyan, Widjaja Martokusumo; "Infectious Disease Modeling with Socio-Viral Behavioral Aspects—Lessons Learned from the Spread of SARS-CoV-2 in a University"	Tropical Medicine and Infectious Disease; Volume 7; Issue 10; 2022; Article number 289; ISSN: 2414-6366, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)
13.	Wira N. Suhery, Yeyet C. Sumirtapura, Jessie S. Pamudji, <b>Diky Mudhakhir</b> ; "Solid Self Nano Emulsifying Drug Delivery System Of Fenofibric Acid: Physicochemical Properties And In Vitro Evaluation"	Rasayan Journal of Chemistry; Volume 15; Issue 3; 1916–1921; 2022; ISSN: 0974-1496, Publisher: Rasayan Journal
14.	Wira Noviana Suhery, <b>Diky Mudhakhir</b> , Yeyet Cahyati Sumirtapura, Jessie Sofia Pamudji; "Comparative Bioavailability Study of Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Fenofibric Acid in Healthy Male Subjects"	Medical Principles and Practice; Volume 31; Nomor 2; 142–148; 2022; ISSN: 1011-7571, Publisher: S. Karger AG, Basel
15.	Dianika Lestari, Khalisa Putri Aqilah, Salsafia Putri, Ardiyan Harimawan, <b>Diky Mudhakhir</b> , Muhamad Insanu; "Vitamin E Extraction from Magnesium Salts of Palm Fatty Acid Distillates"	Journal of Engineering and Technological Sciences; Volume 54; Nomor 1; 15-26; 2022; ISSN: 233-5779; Publisher: Institut Teknologi Bandung (ITB)

No.	Pengarang; Judul Makalah	Nama Jurnal; No. Publikasi; Vol.; Tahun; ISSN; Tempat Publikasi
16.	Ahmad Ainurofiq, Rachmat Mauludin, <b>Diky Mudhakhir</b> , Sundani Nurono Soewandhi; "Evaluation of Thermal-Induced Polymorphic Transformation on Desloratadine and Desloratadine-Benzoic Acid Salt"	Pharmaceutical Sciences; Volume 26; Issue 4; 399-405; 2020; ISSN: 1735-403X; Publisher: Tabriz University of Medical Sciences
17.	Wira Noviana Suhery, Yeyet Cahyati Sumirtapura, Jessie Sofia Pamudji, <b>Diky Mudhakhir</b> ; "Development and characterization of self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) formulation for enhancing dissolution of fenofibric acid"	Journal of Research in Pharmacy; Volume 24; Issue 5; 738-747; 2020; ISSN: 2630-6344; Publisher: Marmara University
18.	Ahmad Ainurofiq, Rachmat Mauludin, <b>Diky Mudhakhir</b> , Sundani Nurono Soewandhi; "A Novel Desloratadine-Benzoic Acid Co-Amorphous Solid: Preparation, Characterization, and Stability Evaluation"	Pharmaceutics; Volume 10; Issue 3; 2018; ISSN: 1999-4923; Publisher: Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)
19.	Ahmad Ainurofiq, Rachmat Mauludin, <b>Diky Mudhakhir</b> , Sundani Nurono Soewandhi: "Synthesis, characterization, and stability study of desloratadine multicomponent crystal formation"	Research in Pharmaceutical Sciences; Volume 13; Issue 2; 93-102; 2018; ISSN: 1735-5362; Publisher: Wolters Kluwer Medknow Publications
20.	Ahmad Ainurofiq, Rachmat Mauludin, <b>Diky Mudhakhir</b> , Sundani Nurono Soewandhi: "The effect of compression on solid-state properties of desloratadine and multicomponent crystal"	Journal of Research in Pharmacy; Volume 22; Issue 4; 570-577; 2018; ISSN: 1309-0801; Publisher: Marmara University

No.	Pengarang; Judul Makalah	Nama Jurnal; No. Publikasi; Vol.; Tahun; ISSN; Tempat Publikasi
21.	Ahmad Ainurofiq, Rachmat Mauludin, <b>Diky Mudhakhir</b> , Daiki Umeda, Sundani Nurono Soewandhi, Okky Dwichandra Putra, Etsuo Yonemochi; "Improving mechanical properties of desloratadine via multicomponent crystal formation"	European Journal of Pharmaceutical Sciences; Volume 111; 65-72; 2018; ISSN: 0928-0987; Publisher: Elsevier B.V
22.	Harapan Harapan, Mohd. Andalas, <b>Diky Mudhakhir</b> , Natalia C. Pedroza, Saurabh V. Laddha, Jay R. Anand; "Micro RNA: New aspect in pathobiology of preeclampsia?"	The Egyptian Journal of Medical Human Genetics; Volume 13; 127-131; 2012; ISSN: 1110-8630; Ain Shams University
23.	<b>Diky Mudhakhir</b> , Hidetaka Akita, Hideyoshi Harashima; "Topology of octaarginines (R8) or IRQ ligand on liposomes affects the contribution of macropinocytosis- and caveolae-mediated cellular uptake"	Reactive and Functional Polymers; Volume 71; 340-343; 2011; ISSN: 1381-5148; Elsevier B.V.
24.	<b>Diky Mudhakhir</b> , Hideyoshi Harashima; "Learning from the viral journey: how to enter cells and how to overcome intracellular barriers to reach nucleus"	The AAPS Journal; Volume 11; Issue 1; 65-77; 2009; ISSN: 1550-7416; American Association of Pharmaceutical Scientists
25.	<b>Diky Mudhakhir</b> , Hidetaka Akita, Erdal Tan, Hideyoshi Harasima; "A novel IRQ ligand-modified nano-carrier targeted to a unique pathway of caveolar endocytic pathway"	Journal of Controlled Release; Volume 125; 164-173; 2008; ISSN: 0168-3659, eISSN: 1873-4995; Elsevier B.V.
26.	<b>Diky Mudhakhir</b> , Hidetaka Akita, Ikramy A. Khalil, Shiroh Futaki, Hideyoshi Harashima; "Pharmacokinetic Analysis of the Tissue Distribution of Octaarginine Modified Liposomes in Mice"	Drug Metabolism and Pharmacokinetics; Volume 20; Issue 4; 275-281; 2005; ISSN: 1347-4367, eISSN 1880-0920; Elsevier B.V.

## 6.2. Dalam jurnal nasional terakreditasi

No.	Pengarang; Judul Makalah	Nama Jurnal; No. Publikasi; Vol.; Tahun; ISSN; No. Akreditasi; Tanggal dan Peringkat Akreditasi
1.	Dianika Lestari, Khalisa Putri Aqilah, Salsafia Putri, Ardiyan Harimawan, <b>Diky Mudhakhir</b> , Muhamad Insanu; "Antioxidant Activity of Vitamin E Concentrate from Magnesium Salts of Palm Fatty Acid Distillate (Mg-PFAD)"	Reaktor; Volume 21; Nomor 1; 35-43; 2021; ISSN: 2407-5973; Publisher: Departement of Chemical Engineering, Diponegoro University
2.	Kosasih Kosasih, Wahono Sumaryono, <b>Diky Mudhakhir</b> , Agus Supriyono, Yulius Evan Christian, Ruth Debora; "Effects of Gelatin And Glutaraldehyde Concentrations on Characteristics of Cantigi (Vaccinium varingiaefolium Miq.) Extract Loaded Gelatin Nanoparticles as Antioxidant"	Journal of Halal Product and Research; Volume 4; Nomor 1; 2021; ISSN: 2654-9778; Publisher: Universitas Airlangga
3.	Shandra Isasi Sutiswa, Yeyet Cahyati Sumirtapura, <b>Diky Mudhakhir</b> ; "Peningkatan Disolusi Rosuvastatin Calsium Dari Sediaan Tablet dengan Teknik Lquisolid dan Pembentukan Kompleks Inklusi"	Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia; Volume 1; Nomor 2; 93-102; 2019, ISSN: 2656-131X; Publisher: Asosiasi Pendidikan Diploma Farmasi Indonesia

## 6.3. Dalam buku referensi

No.	Pengarang; Judul	Nama Buku; Vol.; Tahun Publikasi; ISBN; Tempat; Penerbit
1.	Kosasih Kosasih, Effionora Anwar, <b>Diky Mudhakhir</b> , Agus Supriyono; "Chapter 14 Improvement of in vitro Cytotoxic Activity of Cantigi Extract on T47D Cancer Cells using Gelatin Nanoparticles"	Novel Research Aspects in Medicine and Medical Science; Volume 1; 153-167; 2023; ISBN: 978-81-19491-92-6, eISBN: 978-81-19491-93-3; Hooghly, West Bengal, India, B P International

#### 6.4. Dalam prosiding seminar internasional

No.	Pengarang; Judul Makalah	Nama Seminar; Tahun; ISBN; Tempat Publikasi
1.	Kosasih, Wahono Sumaryono, Agus Supriyono, <b>Diky Mudhakhir</b> ; "Cytotoxic Effect of Cantigi [Vaccinium varingiaefolium (Blume) Miq.] Extracts on T47D Cells"	International Conference on Science, Technology, and Environment, Bandar Lampung, 27-28 August 2021; AIP Conference Proceedings; Volume 2563; Issue 1 (050014); 1-8; American Institute of Physics Publishing
2.	Ahmad Ainurofiq, Rachmat Mauludin, <b>Diky Mudhakhir</b> , Arif Budi Setianto, Sundani Nurono Soewandhi: "The Effect of Compression Force on Alteration of Desloratadine and its Multicomponent Crystal Crystallinities Using X-Ray Diffraction and ATR-FTIR Techniques"	5th Conference on New Advances in Condensed Matter Physics, Kunming, 21-23 August 2018; Key Engineering Materials; Volume 787; 43-51; ISSN: 1662-9795; Trans Tech Publications
3.	<b>Diky Mudhakhir</b> , Hidetaka Akita, Hideyoshi Harashima; "Modulation of Endosomal Escape of IRQ-PEGylated Nano-carrier"	The 4th Nanoscience and Nanotechnology Indonesia; 2011; AIP Conference Proceedings; Volume 1415; 67-70; American Institute of Physics Publishing
4.	<b>Diky Mudhakhir</b> , Erdal Tan, Hidetaka Akita and Hideyoshi Harashima, "Design of Smart Nano Device for Intracellular Targeting"	The 4th Nanoscience and Nanotechnology Indonesia; 2011; AIP Conference Proceedings; Volume 1415; 218-222; American Institute of Physics Publishing

#### VII. KARYA HAKI/PATEN

No.	Nama/Jenis Karya	Tahun
1.	Heni Rachmawati, I Ketut Adnyana, <b>Diky Mudhakhir</b> ; "Komposisi Tablet Lepas Terkendali Oral Mengandung Ekstrak Cangkang Biji Melinjo ( <i>Gnetum gnemon</i> L.) untuk Antihiperurisemia", Nomor Permohonan: P00202010401	2020

No.	Nama/Jenis Karya	Tahun
2.	Dianika Lestari, Ardiyan Harimawan, Muhamad Insanu, <b>Diky Mudhakhir</b> , Rd. Habib Ripna M. T. Al-Aziz, Reni Yuniarti, Carlos Alberto Lembono, Katherine Kurniawan, Listianingrum, Ayu Octria Putri; "Sediaan Garam Magnesium Asam Lemak dari Distilat Asam Lemak Sawit untuk Bahan Aditif Pangan dan Nutrasetikal serta Proses Produksinya", Nomor Permohonan: P00201906359, No. Paten: IDP000084780	2019
3.	Dianika Lestari, Ardiyan Harimawan, Muhamad Insanu, <b>Diky Mudhakhir</b> , Rd. Habib Ripna M.T. Al-Aziz, Reni Yuniarti, Carlos Alberto Lembono, Katherine Kurniawan, Listianingrum, Ayu Octria Putri; "Reaktor Berpengaduk untuk Produksi Garam Logam Asam Lemak Dari Distilat Asam Lemak Sawit untuk Bahan Aditif Pangan dan Nutrasetikal", Nomor Permohonan: P00201906361, No. Paten: IDP000089717	2019

## VIII. PENGHARGAAN

No.	Nama Penghargaan	Pemberi penghargaan	Tahun
1.	Piagam Penghargaan Pengabdian 25 Tahun	ITB	2022
2.	Satyalancana Karya Satya XX Tahun	Presiden Republik Indonesia	2019
3.	2 <sup>nd</sup> Best Poster Presentation Winner pada International Seminar on Natural Product Medicines 2 (ISNPM2)	ISNPM2	2018
4.	Penghargaan Bidang Penelitian pada Dies Natalies ITB ke-58	ITB	2017
5.	Satyalancana Karya Satya X Tahun	Presiden Republik Indonesia	2010

**ITB PRESS**

 Gedung STP ITB, Lantai 1,  
Jl. Ganesa No. 15F Bandung 40132  
 +62 22 20469057  
 www.itbpress.id  
 office@itbpress.id  
Anggota Ikapi No. 043/JBA/92  
APPTI No. 005.062.1.10.2018

**Forum Guru Besar  
Institut Teknologi Bandung**

Jalan Dipati Ukur No. 4, Bandung 40132  
E-mail: sekretariat-fgb@itb.ac.id  
Telp. (022) 2512532

 fgb.itb.ac.id  FgbItb  FGB\_ITB  
 @fgbitb\_1920  Forum Guru Besar ITB

ISBN 978-623-297-747-1

