

Mesoporous Silica Nanoparticles Sebagai Drug Carrier pada Aplikasi Controlled Drug Delivery System

Muhammad Bagas Ananda ^{a,1,*},

^a Ilmu dan Teknik Material, Institut Teknologi Bandung, Bandung

¹ bagasananda@gmail.com

* Corresponding Author

ABSTRACT

There are many DDS (Drug Delivery System) methods that can be used in this decade. The DDS method with nanotechnology is also increasingly in demand because it can be a controlled DDS (CDDS). One of the nanomaterials that can be useful for this purpose is Mesoporous Silica Nanoparticle or MSN. This article provides a review that discusses how MSN can deliver drugs, the synthesis method and its level of ability in DDS. MSN showed that its ability to deliver various types of drugs including Ibuprofen, Doxorubicin and general antibiotics. The results of the synthesis can use solution based and EISA where the release properties in DDS are quite effective. This shows that MSN is good for the use of CDDS.



KEYWORDS

Drug Delivery System,
Mesoporous Silica Nanoparticle,
Nanotechnology

ABSTRAK

Terdapat banyak metode DDS (Drug Delivery System) yang dapat digunakan di dekade ini. Metode DDS dengan nanoteknologi juga sudah semakin diminati karena bisa menjadi DDS yang terkontrol (CDDS). Salah satu nanomaterial yang dapat bermanfaat untuk kegunaan ini adalah Mesoporous Silica Nanoparticle atau MSN. Artikel ini memberikan review yang membahas bagaimana MSN dapat menghantarkan obat, metode sintesis dan tingkat kemampuannya dalam DDS. MSN menunjukkan bahwa kemampuannya dapat menghantarkan berbagai jenis obat diantaranya Ibuprofen, Doxorubicin dan antibiotik-antibiotik umum. Hasil sintesisnya dapat menggunakan solution based dan EISA dimana sifat pelepasannya dalam DDS cukup efektif. Hal ini menunjukkan MSN bersifat baik untuk penggunaan CDDS.



KEYWORDS

Drug Delivery System,
Mesoporous Silica Nanoparticle,
Nanotechnology



This is an open-access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license

1. Pendahuluan

Sistem penghantaran obat (Drug Delivery System atau DDS) merupakan suatu sistem untuk mengirimkan zat terapeutik atau obat yang telah digunakan secara klinis dan pra-klinis dalam pengobatan suatu penyakit [1]. Sistem penghantaran obat dapat dilakukan melalui beberapa rute penghantaran dimana penghantaran paling konvensional dilakukan melalui asupan oral atau injeksi ke pembuluh darah. DDS konvensional memiliki beberapa keuntungan seperti kemudahan dalam pemberian obat dan dapat diterima oleh seluruh pasien [3]. Namun DDS konvensional seperti rute oral memiliki keterbatasan yang dapat mempengaruhi efektivitas dari obat akibat lingkungan pH yang rendah dan adanya enzim pencernaan pada lambung. Kondisi yang ekstrem tersebut dapat memecah beberapa obat sehingga dosis obat yang memasuki sirkulasi darah untuk diserap tubuh menjadi jauh berkurang. Selain itu untuk obat yang perlu menargetkan organ tertentu, pemberian obat oral menjadi tidak ideal karena biodistribusinya yang buruk. Hal ini dapat diperparah karena serapan obat dalam organ detoksifikasi seperti hati atau ginjal menjadi semakin tinggi sehingga dapat menyebabkan toksisitas pada organ tersebut [3-5].

Salah satu metode yang dikembangkan untuk mengatasi hal tersebut adalah dengan menggunakan sistem penghantaran obat terkontrol (Controlled Drug Delivery System). Pada sistem ini, obat akan

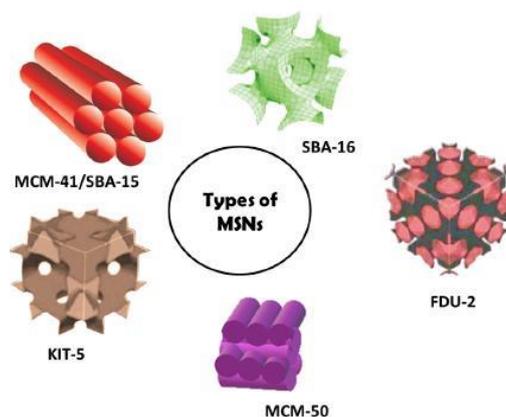
ditargetkan secara langsung ke lokasi penyakit dan pelepasan obat hanya akan terjadi jika terdapat rangsangan tertentu dari tubuh. Hal ini memberikan keuntungan karena efek toksik dari obat dapat diminimalisir dan dosis obat yang terbuang menjadi lebih sedikit. Perkembangan nanoteknologi saat ini telah membuat nanopartikel menjadi kandidat yang menjanjikan untuk sistem pengiriman obat terkontrol [5]. Ketika digunakan sebagai DDS, nanopartikel dapat meningkatkan kemanjuran obat dengan meningkatkan waktu paruh obat, meningkatkan kelarutan beberapa obat hidrofobik, dan melepaskan obat dalam cara yang terkontrol atau berkelanjutan. Beberapa material seperti liposome, micelle, mesoporous silica, nanopartikel berbasis logam dan protein telah dikembangkan dalam berbagai macam penelitian agar dapat diaplikasikan sebagai drug carrier pada DDS [6]. Mesoporous silica nanoparticles (MSN) memiliki banyak keuntungan dalam penggunaannya sebagai sistem penghantaran obat karena dalam skala nano, MSN memiliki luas permukaan yang tinggi (seringkali melebihi 1000 m²/g) dan volume pori yang lebih besar, sehingga lebih baik untuk adsorpsi dan pemuatan obat ke dalam pori-porinya [7]. Selain itu beban obat dan kinetika pelepasan nanopartikel dapat disesuaikan dengan mengubah ukuran nanopartikel [8] dan modifikasi permukaan MSN mudah dilakukan agar kemampuan penargetan nanopartikel semakin baik, sehingga kemanjuran pemberian obat meningkat [9].

Pada tulisan ini akan dibahas mengenai penggunaan MSN sebagai penghantar obat (drug carrier) pada beberapa jenis obat untuk aplikasi controlled drug delivery system. Metode sintesis MSN secara umum seperti solution based dan evaporation-induced self-assembly juga akan dijelaskan secara singkat dengan perbandingan hasil dari keduanya. Perkembangan MSN untuk beberapa jenis obat seperti ibuprofen, antibiotik, dan doxorubicin akan ditinjau berdasarkan pengaruh struktur dan morfologi MSN terhadap kapasitas pemuatan obat dan pelepasannya.

2. Mesoporous Silica NanoParticles sebagai drug carrier

Nanopartikel silika mesopori (MSN) merupakan salah satu pembawa obat yang menjanjikan karena struktur mesoporinya yang unik seperti sarang lebah. Struktur yang terdiri dari ratusan saluran kosong tersebut dapat menjaga tingkat stabilitas kimiawi dan memungkinkan fungsionalitas permukaan sehingga pelepasan obat yang terkontrol dan sesuai target dari berbagai molekul obat dapat tercapai [10, 11]. Sesuai dengan IUPAC, material mesopori didefinisikan sebagai bahan yang memiliki ukuran pori dalam kisaran 2–50 nm dan susunan pori yang teratur memberikan struktur yang teratur [2]. MSN pertama kali disintesis pada tahun 1992 oleh Mobile Oil Corporation (disebut sebagai MCM-41) telah mendapat perhatian yang cukup besar dari para peneliti karena sifat tekstualnya yang superior seperti luas permukaan yang tinggi, volume pori yang besar, diameter pori yang dapat diatur, dan distribusi ukuran pori yang sempit dimana ukuran pori dapat bervariasi tergantung pada surfaktan yang digunakan [10, 12].

MSN terdiri dari beberapa tipe yang dibedakan dari bentuk pori, ukuran pori, dan volume porinya. Material MSN yang paling umum adalah MCM-41 yang berbentuk heksagonal dengan diameter pori 2,5 sampai 6 nm yang disintesis menggunakan surfaktan kationik sebagai cetakan. MCM-41 adalah salah satu bahan yang paling banyak dieksplorasi untuk drug carrier. Selain itu, berbagai bahan lain



yang bersifat mesopori juga telah disintesis dengan memvariasikan precursor awal dan kondisi reaksi. Variasi tersebut akan menghasilkan susunan struktural atau ukuran pori yang berbeda. MCM-48 memiliki susunan kubik sedangkan MCM-50 memiliki susunan seperti

Gambar 1. Struktur pada beberapa jenis MSN [2]

lamella [13]. Selain itu penggunaan surfaktan kopolimer triblock non-ionik seperti oligomerik alkil poli (etilen oksida) (PEO) dan kopolimer blok poli (alkilen oksida) juga akan menghasilkan tipe MSN yang dinamai Santa Barbara Amorphous (SBA). SBA dibagi lagi menjadi beberapa jenis berdasarkan kesimetrian struktur mesopori dan polimer triblock yang digunakan seperti SBA-11 (kubik), SBA-12 (3D heksagonal), SBA-15 (heksagonal) dan SBA-16 (kubik kandang) [2]. Tabel 1 menunjukkan beberapa tipe MSN yang biasa digunakan dalam aplikasi penghantaran obat dan karakteristiknya.

Tabel. 1 Tipe-tipe MSN pada aplikasi DDS

Tipe MSN	Bentuk Pori	Ukuran Pori (nm)	Volume Pori (cm ³ /g)	Ref.
MCM-41	2D Hexagonal	1.5-8	>1	[14]
MCM-48	3D Kotak	2-5	>1	[15]
SBA-15	2D Hexagonal	6-10	1.17	[16]
SBA-16	Kotak	5-15	0.91	[17]

3. Sintesis Mesoporous Silica

3.1. Solution-Based Method

Metode berbasis larutan digunakan pada sintesis kristal cair MCM-41 dengan template dari berupa garam alkil amonium yaitu, setil trimetil amonium bromida. Surfaktan amphipilic dengan konsentrasi tinggi akan menyatu menjadi misel berbentuk bola di dalam air dan prekursor terlarut hidrofilik seperti asam polisilikat atau asam silika. Dengan interaksi ikatan elektrostatis dan hidrogen, prekursor silika akan terkonsentrasi pada interface hidrofilik dan membentuk silika amorf, yang merupakan cetakan produk mesopori. Surfaktan yang tersisa dapat dihilangkan dengan metode kalsinasi dan ekstraksi [18].

Meng et al [19] menggunakan metode berbasis cairan yang dimodifikasi dan berhasil mensintesis MSNs dengan inti silika mesopori berukuran 50 nm. Sintesis dilakukan dengan memanaskan larutan pluronik F127, n-Cetyltrimethylammonium bromide (CTAB), dan air pada temperatur 80 °C selama 30 menit. Sintesis ini menggunakan garam alkylammonium (biasanya CTAB) sebagai template kristal cair, yang dapat menyatu menjadi misel ketika konsentrasinya di atas konsentrasi misel kritis (CMC), dan membentuk mesofasa kristal cair ketika konsentrasinya lebih tinggi. Tetraethyl orthosilicate (TEOS) kemudian dicampur dengan N-(2-Aminoethyl)-3aminopropyltrimethoxysilane (NAPTS) dengan perbandingan volume 5:1 kemudian ditambahkan ke dalam larutan F127 dan CTAB. Dua puluh menit kemudian, trihydroxysilypropyl methylphosphonate ditambahkan. Setelah filtrasi melalui filter 220 nm, larutan dicampur dengan metanol dan NH₄NO₃ untuk menghilangkan CTAB pada temperatur 70°C selama 30 menit. MSN hasil sintesis kemudian disentrifugasi dan dicuci dengan metanol.

3.2. Evaporation-Induced Self-Assembly (EISA)

EISA pertama kali ditemukan oleh Lu et al. pada tahun 1997 untuk membuat film silika mesopori [20]. Tahap sintesisnya yaitu pertama, TEOS dicampur dengan etanol dan asam klorida (HCl) dan direfluks pada temperatur 60 °C selama 90 menit. Kedua, air dan HCl ditambahkan lagi untuk meningkatkan konsentrasi HCl. Proses dua langkah dilakukan untuk menurunkan laju kondensasi siloksan dalam larutan. Setelah diaduk selama 15 menit dan aging selama 15 menit, larutan diencerkan dengan perbandingan 1:3 dengan etanol. Surfaktan CTAB ditambahkan ke dalam larutan dengan konsentrasi yang jauh lebih kecil dari CMC. Film mesopori dikembangkan (developed) dengan pelapisan celup pada 7,6 cm/menit. Selama proses pelapisan celup, penguapan etanol menyebabkan peningkatan konsentrasi surfaktan hingga akhirnya di atas CMC, dan self assembly silika dalam misel dimulai. Film menjadi stabil hanya setelah beberapa detik.

Penelitian yang dilakukan Lu et al dengan memodifikasi metode EISA yang mereka kembangkan berhasil membentuk nanopartikel silika mesopori dengan struktur mesostruktur heksagonal atau pori

kubik yang stabil [21]. Proses diawali dengan larutan silika, etanol, air, dan surfaktan dengan konsentrasi awal lebih rendah dari CMC. Dispersi aerosol kemudian dihasilkan dalam reaktor tubular, selama proses 6 detik, alkohol diuapkan dan diinduksi pembentukan misel, menghasilkan MSN dengan surfaktan silika padat.

3.3. Perbandingan Kedua Metode

Kedua metode yang digunakan dalam sintesis MSN menunjukkan perbedaan yang cukup signifikan pada ukuran partikel yang terbentuk. MSN yang disintesis dengan metode template kristal cair memiliki ukuran partikel yang lebih kecil (hingga sekecil 50 nm) sedangkan pada metode EISA besar ukuran partikelnya sekitar 200-300 nm. Namun MSN yang terbentuk dengan metode EISA menunjukkan bentuk yang lebih teratur dan mesostruktur heksagonal atau pori kubik yang lebih stabil. Keuntungan potensial lain dari EISA adalah obat-obatan nonvolatile dapat dengan mudah diserap ke dalam mesofase silika-surfaktan. Tetapi perhatian khusus perlu dilakukan karena penggunaan CTAB dalam metode EISA yang jika tidak dihilangkan secara menyeluruh dapat menyebabkan masalah toksisitas pada aplikasi *in vivo*. Penelitian yang dilakukan oleh Isomaa et al menemukan bahwa tikus yang minum air dengan dosis CTAB 45 mg/kg/hari selama 1 tahun menunjukkan penurunan laju pertumbuhan [22].

4. Aplikasi Mesoporous Silica pada DDS

4.1. Drug Carrier untuk Ibuprofen

MSN dipandang sebagai material yang dapat menyimpan obat dan mampu meningkatkan solubility dari obat. Salah satu obat dengan solubility dalam tubuh yang rendah adalah Ibuprofen karena adanya cabang alkil hidrofobik. Pada penelitian yang dilakukan oleh Kamarudin et al [23], MSN dibentuk dengan menggunakan microwave (MW) pada pemanasannya. Diketahui bahwa sintesis hidrotermal bahan anorganik menggunakan pemanasan MW dapat meningkatkan nukleasi dan mengurangi waktu sintesis serta ukuran partikel secara signifikan dibandingkan dengan metode pemanasan konveksi konvensional. Berdasarkan hasil pengujian BET, diketahui bahwa luas permukaan dan volume pori meningkat dari 633 m²/g seiring dengan bertambahnya energi MW dari 100 W ke 450 W. Hasil penyerapan obat menunjukkan terdapat beberapa perbedaan dalam tren adsorpsi saat menggunakan MSN yang disintesis dengan metode konvensional (MSNconv) dan dengan iradiasi gelombang mikro dengan daya variabel. Dengan demikian dikonfirmasi bahwa perubahan kristalinitas MSN, morfologi, susunan silika dan luas permukaan dengan memvariasikan daya gelombang mikro memberikan pengaruh pada perbedaan dalam kapasitas pemuatan. Untuk MSNconv, ibuprofen diadsorpsi secara bertahap dalam 7 jam pertama sebelum adsorpsi lengkap dicapai setelah 10 jam [24]. Sedangkan MSN450 menunjukkan laju adsorpsi tertinggi pada 6 jam pertama, hampir semua adsorpsi sempurna dicapai dengan kapasitas adsorpsi 98,3 mg/g setelah 7 jam. Meskipun MSNs memiliki struktur kimia yang hampir sama, adsorpsi ibuprofen meningkat dengan peningkatan daya gelombang mikro yang digunakan selama sintesis MSN. Hasil ini mengimplikasikan bahwa perbedaan sifat material mengakibatkan variabel perilaku adsorpsi ibuprofen. Hasil pelepasan obat menunjukkan lebih dari 50 jam diperlukan untuk melepaskan semua ibuprofen dari MSN. MSN450 menampilkan laju pelepasan ibuprofen paling lambat (0,177%/min 2 /g ke 817 m²) dengan hanya 65% dari persentase pelepasan MSN300 dan MSN100 dalam waktu kontak yang sama. MSN100, dengan susunan silika yang kurang teratur, menunjukkan laju pelepasan obat tercepat sebelum kesetimbangan tercapai. Karena sifat kimia permukaan pori dari silika mesopori sangat mirip, diperkirakan bahwa perbedaan dalam perilaku pemberian obat mungkin terkait dengan diameter pori dan gugus hidroksil dari struktur MSN.

Peralta et al [25] menggunakan MSN untuk melapisi nanopartikel oksida besi (Fe₃O₄ NPs) agar terbentuk MSN yang magnetic responsive yang kemudian dilapisi lagi oleh Poly(Nisopropylacrylamide) (PNIPAM) yang thermo-responsive. Uji penyerapan obat dilakukan pada MSN tanpa lapisan PNIPAM (MMSN) dan MSN yang dilapisi PNIPAM (MMSN-PNIPAM). Hasil menunjukkan perkiraan kandungan ibuprofen adalah 24,0% berat dari UV-Vis dan 21,0% berat dari TGA untuk MMSN dan 6,2% berat dari UV-Vis dan 4,0% berat dari TGA untuk MMSN-PNIPAM. Meskipun kehadiran polimer tidak secara signifikan mempengaruhi sifat tekstur dari nanopartikel (luas

permukaan, volume pori, dll.), penyerapan ibuprofen yang lebih rendah dalam MMSN-*PNIPAM* dibandingkan dengan sampel MMSN, dapat menunjukkan bahwa rantai polimer di tepi mesopori sampai batas tertentu menghambat difusi ibuprofen. Tes pelepasan obat *in vitro* dari ibuprofen dilakukan di bawah (25°C) LCST dari *PNIPAM*. Di bawah LCST (25°C) dan di atas (40°C), rantai polimer dalam bentuk yang sepenuhnya diperpanjang dan menutupi pori-pori, sehingga menghalangi pelepasan ibuprofen. Hanya pelepasan 20% dari muatan yang diamati setelah 16 jam, yang merupakan hasil yang sangat baik mengingat penelitian sebelumnya melaporkan persentase pelepasan IBU yang lebih tinggi pada suhu di bawah LCST untuk material berbasis *PNIPAM* lainnya [26, 27]. Di atas LCST (40°C), polimer mengalami transisi kumparan menjadi sphere dengan berkontraksi dalam bentuk kompak dan meninggalkan pori-pori terbuka, yang pada gilirannya menghasilkan pelepasan seluruh obat dalam waktu kurang dari 24 jam. Perbedaan yang diamati dalam pelepasan ibuprofen antara kedua suhu pada 16 jam (sekitar 80%) menunjukkan bahwa drug carrier yang disintesis menunjukkan fitur pelepasan terkontrol yang sangat baik.

4.2. Drug Carrier untuk Doxorubicin (DOX)

Rahmani et al [28] pada penelitiannya menemukan bahwa ethanol yang digunakan sebagai co-solvent akan memengaruhi morfologi MSN yang terbentuk. Hasil yang didapatkan menunjukkan penambahan ethanol akan mengubah bentuk partikel MSN dari sferoidal (MSNA) menjadi rod (MSNR). Perubahan morfologi dari sferoidal ke rod menghasilkan peningkatan kapasitas obat Doxorubicin hingga 10% karena luas permukaan yang bertambah dari 875 ke 980 m²/g. Selain itu, studi kinetika pelepasan obat dilakukan pada 1 mg/mL MSNA dan MSNR dan terjadi perbedaan perilaku pada keduanya. MSNR menunjukkan pelepasan DOX yang berkelanjutan selama 72 jam dengan efek merusak sel kanker yang progresif sedangkan MSNA menunjukkan pelepasan DOX yang tiba-tiba (burst) setelah 24 - 48 jam tanpa adanya peningkatan efek merusak sel kanker setelah 48 jam. Karena MSNA dan MSNR tidak menunjukkan kapasitas pemuatan obat yang sama, keduanya diinkubasi dengan sel kanker MCF-7 selama 72 jam pada konsentrasi DOX yang setara. Hasil penelitian menunjukkan bahwa MSNA sangat aktif pada konsentrasi rendah (12,35 ng/mL setara 1 DOX) dan menambah konsentrasi MSNA tidak meningkatkan efek pada sel kanker. Sebaliknya, MSNR pada konsentrasi rendah kurang memberikan efek merusak pada sel kanker tetapi dengan meningkatkan konsentrasinya, efek perusakan sel kanker meningkat secara drastis.

Sementara itu baru-baru ini, Moodley dan Singh [29] menggunakan MSN yang secara selektif difungsikan dengan polimer organik kitosan (C) dan varias polimer anorganik polietilen glikol (P) sebesar 2% dan 5%, untuk membuat lapisan superficial polyelectrolyte complexes hidrofilik, yang memungkinkan pengangkutan obat hidrofobik, DOX. Hasil pemuatan obat menunjukkan bahwa MSN yang difungsionalisasi oleh kitosan dan polietilen glikol akan meningkatkan dosis obat yang dimuat hingga 98%. Luas permukaan aktif yang besar (710.3616 m²/g) dari MSN setelah dipolimerisasi mencapai muatan positif lemah dan peningkatan hidrofilisitas. Hidrofilisitas ini secara menguntungkan mempengaruhi pemuatan obat DOX yang hidrofobik ke dalam kerangka mesopori. Ukuran pori silinder yang besar (~ 9-10 nm) dan volume pori (1.743321 cm³/g) memungkinkan penyerapan DOX yang mudah ke dalam kerangka silika sehingga menghasilkan kapasitas pemuatan yang sangat tinggi. Studi pelepasan *in vitro* dilakukan pada pH fisiologis 7,4 (serum plasma darah dan cairan ekstraseluler) dan pH 4,2 (lingkungan mikro tumor). Pada pH 7,4, drug carrier menunjukkan pelepasan bertahap dari 0 hingga 12 jam. Hal ini mungkin disebabkan oleh molekul DOX yang bersifat hidrofobik yang teradsorpsi pada permukaan luar MSN sehingga berinteraksi dengan molekul air dan mengikuti pola perbedaan gradien konsentrasi. Setelah 12 jam dan hingga 50 jam, diamati pola pelepasan bertahap yang berkelanjutan. Formulasi 5% PCMSN menunjukkan persentase pelepasan yang lebih tinggi, yang dapat dikaitkan dengan lebih banyak DOX yang teradsorpsi ke lapisan yang lebih hidrofilik dan PEGilasi yang mengelilingi MSN. Dalam kondisi asam, pelepasan yang berkelanjutan ditunjukkan pada kedua formulasi, dengan 20% atau lebih obat dilepaskan dari kedua drug carrier.

4.3. Drug Carrier untuk Antibiotik

Penggunaan MSN sebagai penghantar obat untuk antibiotik mulai banyak dikembangkan saat ini. Penelitian yang dilakukan Nairi et al [30] yang menggunakan beberapa tipe MSN yaitu SBA-15, SBA-

15-NH₂, dan MCM-41 menunjukkan adanya pengaruh antara ukuran pori dan muatan permukaan terhadap adsorpsi dan pelepasan ampicillin. Hasil pemuatan obat menunjukkan SBA-15-NH₂ memiliki pemuatan maksimum paling tinggi (333 mg/g) dibandingkan MCM-41 (278 mg/g) dan SBA-15 (237 mg/g). Namun hasil ini bertolak belakang dengan hasil uji BET dimana SBA-15-NH₂ memiliki luas permukaan yang hanya sebesar 408 m²/g. Luas permukaan tersebut jauh lebih rendah dibandingkan dua MSN lainnya dimana SBA-15 memiliki luas permukaan sebesar 867 m²/g dan MCM-41 sebesar 1169 m²/g. Hal ini diperkirakan terjadi karena sifat kimiawi dari permukaan SBA-15-NH₂ yang menimbulkan gaya tarik antara adsorben dan adsorbat. Pada pH 7,4 SBA-15-NH₂ memiliki muatan permukaan positif, sehingga diperkirakan interaksi elektrostatis yang menguntungkan dengan gugus karboksilat ampicillin akan terjadi. Dari hasil pelepasan obatnya, MCM-41 dan SBA-15 mengindikasikan pelepasan yang tiba-tiba (burst), mencapai jumlah maksimal obat yang dilepaskan masing-masing hingga 56% dan 42% dalam dua jam pertama. Namun, SBA-15-NH₂ menghasilkan pelepasan yang lebih bertahap, mencapai pelepasan maksimum 30% setelah sekitar 8 jam. Jumlah maksimal obat yang dilepaskan sesuai dengan konsentrasi ampicillin dalam larutan pelepasan masing-masing 327 lg/mL, 210 lg/mL, dan 145 lg/mL untuk MCM-41, SBA-15, dan SBA-15-NH₂. Pelepasan obat dipengaruhi oleh perebutan antara afinitas ampicillin untuk permukaan adsorben dan kelarutannya dalam media pelepasan (PBS). Hal ini menghasilkan desorpsi yang cepat terutama dari permukaan silika sebagai akibat dari interaksi elektrostatis yang lemah. Namun pada SBA-15-NH₂ tarikan elektrostatis antara ampicillin dan permukaan SBA-15-NH₂ mencegah pelepasan yang cepat dan signifikan.

Gounani et al pada penelitiannya menggunakan MSN tanpa fungsionalisasi (B-MSN) dan yang difungsionalisasi dengan carboxyl (C-MSN) sebagai penghantar obat polymyxin B (PMB). Hasil yang didapat menunjukkan kapasitas pemuatan obat dari MSN tanpa fungsionalisasi (347 µg) lebih tinggi dibandingkan MSN dengan fungsionalisasi carboxyl (255 µg). Hal ini dapat disebabkan oleh luas permukaan pada C-MSN yang lebih kecil akibat fungsionalisasi kimiawi dibandingkan B-MSN sehingga kapasitas adsorpsi obatnya menjadi terbatas. Selain itu juga diketahui bahwa pemuatan obat pada MSN dipengaruhi oleh pH. Pada kondisi pH basa (pH = 9) kapasitas pemuatan meningkat hingga 18% dibandingkan pada pH netral (pH = 7). Laju pelepasan obat yang terkontrol juga ditunjukkan oleh kedua tipe MSN hingga 70 jam [31]. MSN juga menunjukkan potensi sebagai penghantar obat untuk multi-antibiotic. Seperti yang dilakukan oleh juga dilakukan oleh Gounani et al yang kembali menggunakan B-MSN dan C-MSN untuk dua jenis antibiotik yaitu vancomycin dan polymyxin B. Hasil penelitian menunjukkan bahwa saat dosis polymyxin B dan vancomycin dalam larutan sama saat proses adsorpsi obat, B-MSN dan CMSN akan menyerap polymyxin B hingga 50% lebih banyak dibandingkan vancomycin. Hal ini karena polymyxin B memiliki muatan positif yang lebih tinggi dibandingkan vancomycin. Muatan positif yang lebih tinggi tersebut dihasilkan oleh kandungan lima gugus amina pada polymyxin B sementara vancomycin hanya memiliki dua gugus amina. Akibatnya, interaksi elektrostatis yang lebih kuat dapat menyebabkan adsorpsi polimiksin B lebih efektif [32].

5. Kesimpulan

Sebagai kesimpulan, pada tulisan ini dibahas mengenai penggunaan MSN sebagai drug carrier termasuk juga proses sintesisnya secara umum seperti solution-based dan EISA. Selain itu dibahas juga pengaplikasian MSN untuk beberapa jenis obat antara lain Ibuprofen, Doxorubicin, dan antibiotik seperti vancomycin, ampicillin, dan polymyxin B. Secara umum, pemuatan obat ke dalam MSN dan pelepasannya telah menunjukkan progres yang signifikan. Beberapa material juga dapat digunakan untuk mengfungsionalisasi permukaan MSN agar pemuatan obat meningkat dan pelepasan yang terkontrol dan tepat sasaran dapat tercapai.

Referensi

- [1] Jain, K.K., Drug delivery systems. Vol. 2. 2008: Springer.
- [2] Narayan, R., U.Y. Nayak, A.M. Raichur, and S. Garg, Mesoporous silica nanoparticles: A comprehensive review on synthesis and recent advances. *Pharmaceutics*, 2018. 10(3): p. 118.

- [3] Allen, T.M. and P.R. Cullis, Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. *Advanced drug delivery reviews*, 2013. 65(1): p. 36-48.
- [4] Cho, K., X. Wang, S. Nie, and D.M. Shin, Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clinical cancer research*, 2008. 14(5): p. 1310-1316.
- [5] Dang, Y. and J. Guan, Nanoparticle-based Drug Delivery Systems for Cancer Therapy. *Smart Materials in Medicine*, 2020.
- [6] Bobo, D., K.J. Robinson, J. Islam, K.J. Thurecht, and S.R. Corrie, Nanoparticle-based medicines: a review of FDA-approved materials and clinical trials to date. *Pharmaceutical research*, 2016. 33(10): p. 2373-2387.
- [7] Hu, Y., J. Wang, Z. Zhi, T. Jiang, and S. Wang, Facile synthesis of 3D cubic mesoporous silica microspheres with a controllable pore size and their application for improved delivery of a water-insoluble drug. *Journal of colloid and interface science*, 2011. 363(1): p. 410-417.
- [8] Hu, Y., Z. Zhi, Q. Zhao, C. Wu, P. Zhao, H. Jiang, T. Jiang, and S. Wang, 3D cubic mesoporous silica microsphere as a carrier for poorly soluble drug carvedilol. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2012. 147(1): p. 94-101.
- [9] Yang, P., S. Gai, and J. Lin, Functionalized mesoporous silica materials for controlled drug delivery. *Chemical Society Reviews*, 2012. 41(9): p. 3679-3698.
- [10] Pednekar, P.P., S.C. Godiyal, K.R. Jadhav, and V.J. Kadam, Mesoporous silica nanoparticles: a promising multifunctional drug delivery system, in *Nanostructures for Cancer Therapy*. 2017, Elsevier. p. 593-621.
- [11] Kwon, S., R.K. Singh, R.A. Perez, E.A. Abou Neel, H.-W. Kim, and W. Chrzanowski, Silicabased mesoporous nanoparticles for controlled drug delivery. *Journal of tissue engineering*, 2013. 4: p. 2041731413503357.
- [12] Bharti, C., U. Nagaich, A.K. Pal, and N. Gulati, Mesoporous silica nanoparticles in target drug delivery system: A review. *International journal of pharmaceutical investigation*, 2015. 5(3): p. 124.
- [13] Øye, G., J. Sjöblom, and M. Stöcker, Synthesis, characterization and potential applications of new materials in the mesoporous range. *Advances in colloid and interface science*, 2001. 89: p. 439-466.
- [14] Vallet-Regi, M., A. Ramila, R. Del Real, and J. Pérez-Pariente, A new property of MCM-41: drug delivery system. *Chemistry of Materials*, 2001. 13(2): p. 308-311.
- [15] Aghaei, H., A.A. Nourbakhsh, S. Karbasi, R. JavadKalbasi, M. Rafienia, N. Nourbakhsh, S. Bonakdar, and K.J. Mackenzie, Investigation on bioactivity and cytotoxicity of mesoporous nanocomposite MCM-48/hydroxyapatite for ibuprofen drug delivery. *Ceramics International*, 2014. 40(5): p. 7355-7362.
- [16] Vavsari, V.F., G.M. Ziarani, and A. Badieli, The role of SBA-15 in drug delivery. *RSC advances*, 2015. 5(111): p. 91686-91707.
- [17] Naghiloo, M., M. Yousefpour, M. Nourbakhsh, and Z. Taherian, Functionalization of SBA16 silica particles for ibuprofen delivery. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 2015. 74(2): p. 537-543.
- [18] Radin, S., P. Ducheyne, T. Kamplain, and B. Tan, Silica sol-gel for the controlled release of antibiotics. I. Synthesis, characterization, and in vitro release. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 2001. 57(2): p. 313-320.
- [19] Meng, H., M. Xue, T. Xia, Z. Ji, D.Y. Tarn, J.I. Zink, and A.E. Nel, Use of size and a copolymer design feature to improve the biodistribution and the enhanced permeability and retention effect of doxorubicin-loaded mesoporous silica nanoparticles in a murine xenograft tumor model. *ACS nano*, 2011. 5(5): p. 4131-4144.
- [20] Lu, Y., R. Ganguli, C.A. Drewien, M.T. Anderson, C.J. Brinker, W. Gong, Y. Guo, H. Soye, B. Dunn, and M.H. Huang, Continuous formation of supported cubic and hexagonal mesoporous films by sol-gel dip-coating. *Nature*, 1997. 389(6649): p. 364-368.
- [21] Lu, Y., H. Fan, A. Stump, T.L. Ward, T. Rieker, and C.J. Brinker, Aerosol-assisted selfassembly Of mesostructured spherical nanoparticles. *Nature*, 1999. 398(6724): p. 223-226.

- [22] Isomaa, B., J. Reuter, and B. Djupsund, The subacute and chronic toxicity of cetyltrimethylammonium bromide (CTAB), a cationic surfactant, in the rat. *Archives of toxicology*, 1976. 35(2): p. 91-96.
- [23] Kamarudin, N., A. Jalil, S. Triwahyono, V. Artika, N. Salleh, A. Karim, N. Jaafar, M. Sazegar, R. Mukti, and B. Hameed, Variation of the crystal growth of mesoporous silica nanoparticles and the evaluation to ibuprofen loading and release. *Journal of colloid and interface science*, 2014. 421: p. 6-13.
- [24] Kamarudin, N., A. Jalil, S. Triwahyono, N. Salleh, A. Karim, R. Mukti, B. Hameed, and A. Ahmad, Role of 3-aminopropyltriethoxysilane in the preparation of mesoporous silica nanoparticles for ibuprofen delivery: effect on physicochemical properties. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2013. 180: p. 235-241.
- [25] Peralta, M.E., S.A. Jadhav, G. Magnacca, D. Scarlone, D.O. Mártire, M.E. Parolo, and L. Carlos, Synthesis and in vitro testing of thermoresponsive polymer-grafted core-shell magnetic mesoporous silica nanoparticles for efficient controlled and targeted drug delivery. *Journal of colloid and interface science*, 2019. 544: p. 198-205.
- [26] Brunella, V., S.A. Jadhav, I. Miletto, G. Berlier, E. Ugazio, S. Sapino, and D. Scarlone, Hybrid drug carriers with temperature-controlled on-off release: A simple and reliable synthesis of PNIPAM-functionalized mesoporous silica nanoparticles. *Reactive and Functional Polymers*, 2016. 98: p. 31-37.
- [27] Jin, X., Q. Wang, J. Sun, H. Panzail, X. Wu, and S. Bai, Dual temperature- and pH-responsive ibuprofen delivery from poly (N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) nanoparticles and their fractal features. *Polymer Bulletin*, 2017. 74(9): p. 3619-3638.
- [28] Rahmani, S., J.-O. Durand, C. Charnay, L. Lichon, M. Férid, M. Garcia, and M. Gary-Bobo, Synthesis of mesoporous silica nanoparticles and nanorods: Application to doxorubicin delivery. *Solid State Sciences*, 2017. 68: p. 25-31.
- [29] Moodley, T. and M. Singh, Sterically Stabilised Polymeric Mesoporous Silica Nanoparticles Improve Doxorubicin Efficiency: Tailored Cancer Therapy. *Molecules*, 2020. 25(3): p. 742.
- [30] Nairi, V., L. Medda, M. Monduzzi, and A. Salis, Adsorption and release of ampicillin antibiotic from ordered mesoporous silica. *Journal of colloid and interface science*, 2017. 497: p. 217-225.
- [31] Gounani, Z., M.A. Asadollahi, R.L. Meyer, and A. Arpanaei, Loading of polymyxin B onto anionic mesoporous silica nanoparticles retains antibacterial activity and enhances biocompatibility. *International journal of pharmaceutics*, 2018. 537(1-2): p. 148-161.
- [32] Gounani, Z., M.A. Asadollahi, J.N. Pedersen, J. Lyngsø, J.S. Pedersen, A. Arpanaei, and R.L. Meyer, Mesoporous silica nanoparticles carrying multiple antibiotics provide enhanced synergistic effect and improved biocompatibility. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2019. 175: p. 498-508.