

LONG-CIRCULATING NANOPARTIKEL MENGGUNAKAN POLIMER PLGA (Poly-Lactic-co-Glycolic Acid) DAN POLOXAMER

Yuli Agung Prasetyo, Patihul Husni, Soraya Ratnawulan Mita

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jln. Raya Bandung-Sumedang Km 21 Jatinangor 45363

yuliagungprasetyo@gmail.com

ABSTRAK

Nanopartikel yang memiliki kemampuan bersirkulasi lama dalam aliran darah merupakan hal yang penting untuk meningkatkan interaksi nanopartikel dengan sel yang terinfeksi. nanopartikel berbasis polimer PLGA sering digunakan sebagai karier yang efektif untuk penghantaran obat ke dalam sel. Nanopartikel PLGA mudah dikenali oleh sistem imun tubuh dan kemudian dieliminasi dari sistem sirkulasi. Hal ini disebabkan oleh nanopartikel PLGA bersifat hidrofob sehingga dapat terjadi opsonisasi dan nanopartikel dieliminasi oleh makrofag (*reticuloendothelial system/RES*). Modifikasi permukaan nanopartikel PLGA dengan polimer hidrofilik seperti poloxamer dilakukan untuk mencegah opsonisasi sehingga nanopartikel dapat bersirkulasi lama.

Kata kunci: Nanopartikel, PLGA, Poloxamer.

ABSTRACT

Nanoparticle which has ability to circulate long term in the bloodstream is an important thing to improve interaction between nanoparticle and infected cell. PLGA Polymeric based nanoparticle has been used as an effective carrier for drug delivery into the cell. PLGA nanoparticles are easily recognized by the body immune system and then cleared from the circulation. PLGA nanoparticles has a a hydrophobic surface so that it can be recognized by opsonin and eliminated by macrophage (reticuloendothelial system/RES). Modification of PLGA nanoparticles surface with hydrophilic polymer such as poloxamer is used to avoid opsonization so that nanoparticles can circulate long term.

Keywords: Nanoparticle, PLGA, Poloxamer.

Pendahuluan

Sasaran pengobatan beberapa penyakit terletak pada sel yang terinfeksi sehingga obat harus masuk dan bekerja di dalam sel. Obat-obat yang bekerja di dalam sel harus melewati membran sel atau jaringan tertentu untuk mencapai tempat targetnya. Obat tersebut harus mampu melewati satu atau lebih membran biologis sebelum berdifusi ke dalam

membran plasma dan akhirnya mencapai tempat targetnya. Adanya barier yang harus dilewati tersebut tidak hanya akan menurunkan efisiensi obat tetapi juga dapat mengakibatkan efek samping dan toksisitas dari obat. Sistem penghantaran obat dengan teknologi nanopartikel memiliki potensi untuk menghantarkan obat ke dalam sel. Nanopartikel merupakan pendekatan yang dapat digunakan untuk

penghantaran intraseluler molekul-molekul kecil dan molekul besar seperti asam nukleat, peptida atau protein yang tidak stabil pada kondisi fisiologis dan secara umum tidak bisa melewati membran sel (Hillaireau and Couvreur, 2009).

Nanopartikel berbasis polimer sering digunakan sebagai karier yang efektif untuk penghantaran obat ke dalam sel. Salah satu polimer yang umum digunakan dalam pembuatan nanopartikel adalah PLGA (*poly(lactide-co-glycolide)*), yang merupakan polimer biodegradabel karena diuraikan menjadi asam laktat dan asam glikolat yang bersifat endogen dan mudah dimetabolisme oleh tubuh melalui siklus Krebs sehingga memiliki sifat toksisitas sistemik yang rendah serta telah disetujui FDA untuk terapi pada manusia. Nanopartikel PLGA mampu menembus membran endosom dan menghantarkan obat yang dienkapsulasi ke dalam sel (Danhier, *et al.*, 2012).

Ketika nanopartikel diberikan secara intravena, nanopartikel akan dengan mudah dikenali oleh sistem imun tubuh dan kemudian dieliminasi oleh fagosit dari

sistem sirkulasi. Pengenalan nanopartikel ini ditentukan oleh ukuran dan hidrofobisitas permukaan nanopartikel. Hidrofobisitas permukaan nanopartikel menentukan jumlah komponen darah yang dapat teradsorpsi pada permukaan nanopartikel terutama protein opsonin. Nanopartikel yang permukaannya tidak dimodifikasi akan cepat terjadi opsonisasi dan segera dieliminasi oleh makrofag (Mohanraj and Chen, 2006).

Metode

Metode yang digunakan dalam penulisan *review* artikel ini yaitu dengan penelusuran pustaka seperti jurnal dan artikel mengenai nanopartikel, PLGA dan poloxamer dengan menggunakan situs pencari yaitu *Google Scholar*. Selain itu pencarian jurnal acuan juga dilakukan pada situs jurnal yang terpercaya seperti *NCBI*, *Scimedirect*, *Springer* dan beberapa situs lainnya. Kata kunci yang digunakan adalah “*PLGA*”, “*poloxamer*”, “*long-circulating nanoparticle*”.

Hasil dan Pembahasan

Nanopartikel

Nanopartikel adalah partikel berukuran 10 sampai 1000 nm yang mengandung senyawa murni dan bahan tambahan minimum untuk menstabilkan partikel tersebut. Nanopartikel merupakan dispersi partikulat yang sangat halus dengan ukuran partikel pada skala nanometer (Gao *et al.*, 2008). Berdasarkan metode preparasinya, nanopartikel dapat berupa nanokapsul atau nanosfer. Nanokapsul merupakan suatu sistem dimana polimer membentuk dinding yang melingkupi inti tempat dimana senyawa obat dijerat. Sedangkan nanosfer adalah suatu sistem matriks dimana obat secara fisik terdispersi secara seragam (Mohanraj *et al.*, 2008).

Keuntungan dan Keterbatasan

Nanopartikel

Beberapa keuntungan penggunaan nanopartikel dalam penghantaran obat antara lain (Villiers, 2009; Mohanraj and Chen, 2006) :

1. Dengan pengaturan ukuran partikel dan sifat permukaannya, dapat lebih

mudah memanipulasi pencapaian obat pada daerah target.

2. Dapat mengendalikan dan menahan pelepasan obat selama perjalanan obat maupun saat di daerah lokalisasi obat, mempengaruhi distribusi obat pada berbagai organ, pembersihan obat dan pada akhirnya juga meningkatkan khasiat terapeutik obat dan menurunkan efek sampingnya.
3. Dapat mengontrol sifat, pelepasan dan degradasi partikel melalui pemilihan komponen partikel sehingga diperoleh kecepatan yang optimal.
4. Dapat digunakan untuk penghantaran obat pada target spesifik.
5. Dapat digunakan pada berbagai rute administrasi seperti oral, nasal, parenteral, intramuskular, dan lain-lain.

Adapun keterbatasan sediaan nanopartikel antara lain adalah dengan ukuran yang kecil dan luas permukaan yang besar dapat menyebabkan agregasi partikel sehingga penanganan secara fisik menjadi sulit, baik dalam bentuk padat maupun cair. Selain itu dengan ukuran

partikelnya yang kecil, menyebabkan keterbatasan *loading* obat yang dibawa (hanya cocok untuk obat dengan dosis rendah).

Preparasi Nanopartikel

Nanopartikel dapat dipreparasi dari berbagai jenis material seperti protein, polisakarida, dan polimer sintetik. Pemilihan material matriks bergantung pada beberapa faktor meliputi ukuran nanopartikel yang diinginkan, karakteristik obat, karakteristik permukaan (muatan dan permeabilitas), biodegradabilitas, biokompatibilitas, toksisitas, profil pelepasan obat, dan antigenisitas dari produk yang dihasilkan (Mohanraj *et al.*, 2008).

Beberapa metode nanoenkapsulasi berbasis polimer yaitu dispersi polimer, polimerisasi monomer, dan *ionic gelation* atau koaservasi dari polimer hidrofilik. Beberapa metode yang dilakukan dengan cara dispersi polimer adalah emulsifikasi penguapan pelarut, difusi pelarut atau emulsifikasi spontan, perpindahan pelarut, dan cairan superkritik. Polimerisasi monomer memiliki kekurangan yaitu

adanya sisa pelarut organik dan monomer yang bersifat toksik (Soppimath *et al.*, 2001).

Beberapa metode preparasi nanopartikel dari polimer biodegradabel adalah metode penguapan pelarut, polimerisasi monomer, nanopresipitasi dan *salting out*. Metode nanopresipitasi merupakan metode yang mudah dilakukan dan reproduisibel. Metode ini berdasarkan deposisi antar muka dari polimer diikuti penghilangan pelarut semipolar yang bercampur dengan air dari suatu larutan hidrofilik (Govender *et al.*, 1999).

Karakterisasi Nanopartikel

Karakterisasi nanopartikel meliputi ukuran dan distribusi ukuran partikel, morfologi partikel, muatan permukaan partikel, persen penjeratan zat aktif, dan profil pelepasan zat aktif secara *in vitro* dan *in vivo*.

a. Ukuran dan Distribusi Ukuran Nanopartikel

Metode yang digunakan dalam penentuan ukuran partikel antara lain penghamburan cahaya dinamis dan *photon-correlation spectroscopy* (PCS).

Pengukuran dengan PCS didasarkan pada fluktuasi intensitas cahaya yang terhamburkan oleh pergerakan partikel berdifusi (Mohanraj *et al.*, 2008). Distribusi ukuran partikel dinyatakan sebagai indeks polidispersitas. Rentang nilai indeks polidispersitas yang dapat diterima adalah 0 (partikel monodispersi) sampai 0,5 (distribusi ukuran partikel lebar). Indeks polidispersitas ini memberikan informasi mengenai kestabilan fisik suatu sistem dispersi. Nilai indeks polidispersitas yang rendah menunjukkan bahwa sistem dispersi yang terbentuk bersifat lebih stabil untuk jangka panjang (Gao *et al.*, 2008).

b. Morfologi Partikel

Bentuk dan keadaan permukaan nanopartikel dapat dilihat menggunakan *scanning electron microscopy* (SEM), *transmission electron microscopy* (TEM), dan *atomic force microscopy*.

c. Muatan Permukaan Partikel (Potensial Zeta)

Pengukuran potensial zeta dapat memberikan informasi mengenai stabilitas

sistem dispersi koloidal saat penyimpanan yaitu kemungkinan terbentuknya agregat pada partikel yang bermuatan. Nilai muatan permukaan suatu nanopartikel yang stabil dalam suatu suspensi adalah ± 30 mV karena mencegah terjadinya agregasi partikel. Selain itu, muatan permukaan partikel dapat digunakan sebagai informasi apakah zat aktif terenkapsulasi dalam nanopartikel atau hanya teradsorpsi di permukaan nanopartikel (Mohanraj *et al.*, 2008). Untuk mengetahui muatan permukaan nanopartikel dapat digunakan beberapa metode antara lain penghamburan cahaya elektroforesis (*electrophoretic light scattering-ELS*), elektroforesis tube U, dan fraksinasi medan elektrostatis (Mohanraj *et al.*, 2008).

d. Persen Penjeratan Zat Aktif

Persen penjeratan zat aktif ditunjukkan dengan perbandingan antara jumlah obat dalam nanopartikel dengan jumlah teoritis obat dalam nanopartikel yang dinyatakan dalam persen.

$$\text{Persen penjeratan (\%)} = \frac{\text{Jumlah obat dalam nanopartikel}}{\text{Jumlah teoritis obat dalam nanopartikel}} \times 100\%$$

Untuk makromolekul atau protein, efisiensi penjeratan terbesar ditunjukkan pada titik mendekati atau pada titik isoelektriknya, saat kelarutan rendah dan adsorpsi maksimum (Mohanraj *et al.*, 2008).

e. Profil Pelepasan Zat aktif

Degradasi polimer dan profil pelepasan zat aktif merupakan hal penting untuk mengembangkan sistem nanopartikel. Secara umum, kecepatan pelepasan zat aktif bergantung pada kelarutan obat, desorpsi dari obat yang terikat di permukaan atau teradsorpsi, difusi obat dalam matriks, erosi atau degradasi matriks nanopartikel, dan kombinasi dari proses erosi dan difusi. Metode yang dapat digunakan dalam mengamati pelepasan zat aktif secara *in vitro* adalah dengan sel difusi berdampingan dengan membran biologis atau buatan, teknik difusi kantung dialisis, teknik dialisis balik, ultrasentrifugasi, ultrafiltrasi, dan teknik ultrafiltrasi sentrifuga (Mohanraj *et al.*, 2008).

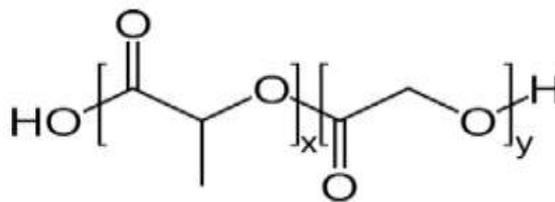
Poly(Lactic-co-Glycolic Acid) (PLGA)

PLGA merupakan polimer golongan poliester yang memiliki sifat biodegradabel, biokompatibel, memiliki karakteristik penghantaran lepas lambat (*sustained release*), dan telah banyak digunakan untuk penghantaran obat, protein dan gen. PLGA memiliki keuntungan yakni aman dan mampu digunakan untuk penghantaran berbagai agen terapeutik, dan juga mampu untuk menghantarkan obat ke dalam sitoplasma. Produk dari penguraian PLGA adalah asam laktat dan asam glikolat yang terbentuk dengan laju yang sangat lambat di dalam tubuh dan mudah dimetabolisme melalui siklus Krebs dalam tubuh kemudian dieliminasi (Anderson and Shive, 1997).

Poliester degradable seperti *poly(lactic acid)* dan *poly(lactic-co-glycolic acid)* telah banyak digunakan dalam aplikasi farmasetik dan biomedik. Polimer PLGA memiliki karakter biokompatibel dan telah diizinkan

penggunaannya oleh FDA untuk penghantaran obat. Berbagai sistem penghantaran obat seperti mikropartikel atau nanopartikel telah dikembangkan dengan polimer ini untuk penghantaran berbagai agen terapeutik (Jain, 2000).

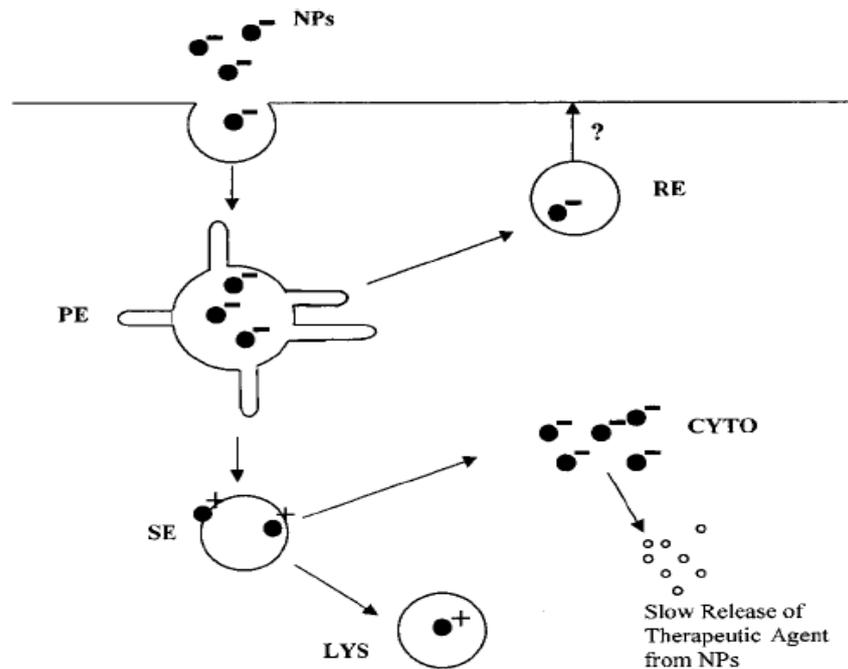
Bagaimanapun, proses teknologi pembuatan seringkali menggunakan pelarut organik untuk melarutkan PLGA yang tidak larut dalam air. Biasanya, pelarut terhalogenasi seperti diklorometana digunakan dalam proses enkapsulasi.



Gambar 1. Struktur PLGA (Alshamsan, 2013)

PLGA merupakan ko-polimer yang mampu lepas dengan cepat (< 10 menit) dari endo-lisosom dan masuk ke dalam sitoplasma. Mekanisme lepas cepat PLGA terjadi akibat perubahan muatan permukaan dari nanopartikel PLGA (dari muatan anionik menjadi kationik) dalam

kompartemen endo-lisosom yang memiliki pH rendah. Perubahan muatan ini mengakibatkan nanopartikel berinteraksi dengan membran endo-lisosom, mendestabilisasi membran, dan mampu lepas ke dalam sitoplasma (Panyam *et al.*, 2002).



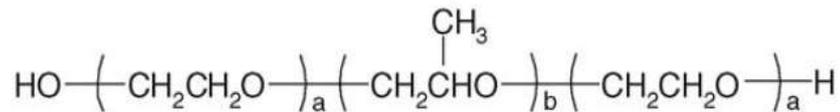
Gambar 2. Mekanisme lepas cepat PLGA (Panyam *et al.*, 2002)

Poloxamer

Poloxamer adalah kopolimer dari etilen oksida (a) dan propilen oksida (b) membentuk suatu rumus umum $HO(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)_aH$.

Poloxamer merupakan kopolimer polioksietilen-polioksipropilen nonionik yang digunakan dalam sediaan farmasi sebagai pengemulsi atau pensolubilisasi serta digunakan dalam sistem penghantaran obat. Bagian polioksietilen bersifat hidrofilik sedangkan bagian polioksipropilen bersifat hidrofobik. Semua poloxamer memiliki komposisi

yang sama secara kimia. Perbedaan relatif hanya pada jumlah propilen dan etilenoksida yang ditambahkan dalam proses pembuatannya. Perbedaan tersebut menyebabkan sifat fisika dan sifat aktif permukaan akan berbeda-beda (Rowe *et al.*, 2009). Poloxamer digunakan dalam komposisi nanopartikel PLGA : poloxamer sebagai karier penghantaran gen (Csaba *et al.*, 2006). Struktur poloxamer dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Struktur poloxamer (Owens *et al.*, 2006)

Poloxamer merupakan salah satu polimer yang dapat digunakan untuk menghindari opsonisasi oleh MPS (*Mononuclear Phagocytic System*) sehingga dapat menimbulkan efek *long-circulating* dalam darah. Penggunaan poloxamer yang teradsorpsi pada permukaan nanopartikel dapat menghalangi interaksi elektrostatis dan hidrofobik yang dapat membantu opsonin dalam berikatan dengan pada permukaan partikel (Owens *et al.*, 2006).

Strategi Agar Nanopartikel Bersifat *Long-circulating*

Ketika nanopartikel diberikan secara intravena, nanopartikel akan dengan mudah dikenali oleh sistem imun tubuh. Pengenalan nanopartikel ini selain ditentukan oleh ukuran, juga ditentukan oleh hidrofobisitas permukaan nanopartikel. Hidrofobisitas ini menentukan jumlah komponen darah yang dapat teradsorpsi pada permukaan nanopartikel. Salah satu komponen darah

yang utama adalah protein opsonin. Proses menempelnya opsonin pada permukaan nanopartikel disebut opsonisasi dan berperan sebagai penghubung antara nanopartikel dan fagosit. Nanopartikel yang permukaannya tidak dimodifikasi akan cepat ditempeli oleh opsonin dan segera dieliminasi oleh makrofag (Mohanraj and Chen, 2006).

Untuk meminimalisasi proses opsonisasi sehingga dapat memperpanjang waktu sirkulasi nanopartikel di dalam darah dapat dilakukan dengan dua usaha. Usaha pertama yaitu dengan melapisi permukaan nanopartikel dengan polimer atau surfaktan yang bersifat hidrofil. Usaha kedua yaitu memformulasikan nanopartikel dengan menggunakan kopolimer yang biodegradabel dengan bagian hidrofil seperti polietilen glikol (PEG), polietilen oksida, poloxamer, poloxamine, dan polisorbate 80 (Tween 80) (Mohanraj and Chen, 2006).

Penggunaan polimer hidrofilik seperti polietilen glikol (PEG), poloxamer, poloxamine, dan polisakarida menghasilkan suatu awan dinamik hidrofilik dan rantai netral pada permukaan partikel yang dapat mengusir protein plasma. Hasilnya, nanopartikel yang dilapisi polimer tersebut tidak akan dikenali oleh fagosit dan dapat bersirkulasi lama di dalam aliran darah. Polimer hidrofilik ini dapat dikongjugasikan pada permukaan nanopartikel dengan cara mengadsorpsikan surfaktan pada permukaan nanopartikel atau dengan menggunakan ko-polimer dalam pembuatan nanopartikel (Mohanraj and Chen, 2006).

Simpulan

Nanopartikel yang bersifat *long-circulating* sehingga dapat berada dalam aliran darah dalam waktu yang cukup lama agar dapat berinteraksi dengan sel yang terinfeksi dapat diperoleh dengan memodifikasi permukaan nanopartikel dengan menyalut permukaannya dengan molekul polimer hidrofilik. Molekul polimer hidrofilik ini mencegah interaksi

elektrostatik dan hidrofobik antara opsonin dengan nanopartikel.

Daftar Pustaka

- Alshamsan, A. (2013) : Nanoprecipitation is More Efficient than Emulsion Solvent Evaporation Method to Encapsulate Cucurbitacin I in PLGA Nanoparticle, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 1-4.
- Anderson, J.M., and Shive, M.S. (1997) : Biodegradation and Biocompatibility of PLA and PLGA Microspheres, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **28**, 5-24.
- Csaba, N., *et al.* (2006) : PLGA: Poloxamer and PLGA: Poloxamine Blend Nanostructures as Carriers for Nasal Gene Delivery, *Journal of Controlled Release*, **113**, 164-172.
- Danhier, F., *et al.* (2012) : PLGA-based Nanoparticles: An Overview of Biomedical Applications, *Journal of Controlled Release*, **161**, 505-522.
- Jain, R.A. (2000) : The Manufacturing Techniques of Various Loaded Biodegradable Poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) Devices, *Biomaterials*, **21**, 2475-2490.
- Gao, L., *et al.* (2008) : Drug Nanocrystals for Formulation of Poorly Soluble Drugs and Its Application as Potential Drug Delivery System, *J. Nanopart. Res.*, **vol 10**, 845-862.
- Govender, *et al.* (1999) : PLGA Nanoparticles Prepared by Nanoprecipitation: Drug Loading and Release Studies of A Water Soluble Drug, *Journal of Controlled Release*, **57**, 171-185.
- Hillaireau, H., and Couvreur P. (2009) : Nanocarriers' Entry Into The Cell: Relevance to Drug Delivery, *Cellular and Molecular Life Sciences*, **66**, 2873-2896.
- Mohanraj, V.J., and Chen, Y. (2006) : Nanoparticles – A Review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **5**(1), 561-573.

- Owens III, D.E., and Peppas, N.A. (2006) : Opsonization, Biodistribution, and Pharmacokinetics of Polymeric Nanoparticles, *International Journal of Pharmaceutics*, **307**, 93-102.
- Panyam, J., *et al.* (2002) : Rapid Endo-lysosomal Escape of Poly(DL-lactide-co-glycolide) Nanoparticles: Implications for Drug and Gene Delivery, *FASEB J*, **16**, 1217-1226.
- Rowe, R.C., *et al.* (2009) : *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed., The Pharmaceutical Press, London, 506-509.
- Soppimath, K.S., *et al.* (2001) : Biodegradable Polymeric Nanoparticles as Drug Delivery Devices, *Journal of Controlled Release*, **70**, 1-20.
- Villiers, M.M., *et al.* (2009), *Nanotechnology in Drug Delivery*, American Association of Pharmaceutical Scientists, USA, 602-603.