

NANOPARTIKEL DENGAN GELASI IONIK

Marline Abdassah

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Jatinangor Km 21,5 Sumedang 45363

ABSTRAK

Nanopartikel adalah partikel berukuran 1-100 nanometer. Nanopartikel bertujuan untuk mengatasi kelarutan zat aktif yang sukar larut, memperbaiki bioavailabilitas yang buruk, memodifikasi sistem penghantaran obat, meningkatkan stabilitas zat aktif dan memperbaiki absorpsi. Kelebihan nanopartikel adalah kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang dapat ditembus oleh partikel koloidal. Pembuatan nanopartikel bergantung pada polimer dan sifat obat. Secara konvensional nanopartikel dibuat dengan dua metode, yaitu polimerisasi monomer sintesis dan dispersi polimer sintesis. Pembuatan nanopartikel dapat diklasifikasikan secara luas menjadi dua kategori yaitu proses top-down dan bottom up. Karakteristik nanopartikel antara lain dengan cara mengamati sifat organoleptis, ukuran dan Distribusi Ukuran Nanopartikel, pengamatan morfologi, potensial zeta serta persen transmisi.

Kata kunci : Nano partikel, Gelasi ionik, karakterisasi.

Pendahuluan

Nanopartikel adalah partikel berukuran 1-100 nanometer dan kebanyakan metode menyarankan sebaiknya ukuran diameter partikel antara 200 dan 400 nm. Dalam bidang farmasi, terdapat dua pengertian nanopartikel yaitu senyawa obat melalui suatu cara dibuat berukuran nanometer (nanokristal) dan suatu obat dienkapsulasi dalam suatu sistem pembawa berukuran nanometer, yaitu *nanocarrier* (Rachmawati, 2007). Pada sistem ini obat dapat terperangkap, dilarutkan, atau dienkapsulasi pada nanopartikel matriks (Mohanraj and Chen, 2006). Nanopartikel menurut bidang farmasi yaitu senyawa obat dengan cara tertentu dibuat berukuran nanometer disebut nanokristal atau senyawa obat dienkapsulasi dalam suatu sistem pembawa tertentu berukuran nanometer disebut *nanocarrier* (Ochekpe et al., 2009).

Nanopartikel bertujuan untuk mengatasi kelarutan zat aktif yang sukar larut, memperbaiki bioavailabilitas yang buruk, memodifikasi sistem penghantaran obat sehingga obat dapat langsung menuju daerah yang spesifik, meningkatkan stabilitas zat aktif dari degradasi lingkungan (penguraian enzimatis, oksidasi, hidrolisis), memperbaiki absorpsi suatu senyawa makromolekul, dan mengurangi efek iritasi zat aktif pada saluran cerna (Mohanraj and Chen, 2006).

Jenis-jenis Nanopartikel

Nanopartikel dibagi menjadi nanokristal dan *nanocarrier*. Terdapat bermacam-macam *nanocarrier* seperti nanotube, liposom, misel, dan lain-lain.

1. Nanokristal

Nanokristal adalah gabungan dari banyak molekul yang membentuk suatu kristal, merupakan senyawa obat murni dengan

penyaluran tipis menggunakan surfaktan. Nanokristal tidak membutuhkan banyak surfaktan agar stabil karena gaya elektrostatik sehingga mengurangi kemungkinan keracunan oleh bahan tambahan (Rawat *et al.*, 2006).

Nanokristal memungkinkan pengembangan formulasi melalui rute pemberian dimana ukuran partikel merupakan faktor kritis, seperti obat tetes mata, cairan infus, dan obat suntik (Rachmawati, 2007).

2. *Nanocarrier*

Nanocarrier merupakan suatu sistem pembawa dalam ukuran nanometer. *Nanocarrier* meliputi :

a. *Nanotube*

Nanotube adalah lembaran atom yang diatur menjadi bentuk tube dalam skala nanometer, memiliki rongga di tengah dan struktur yang menyerupai sangkar berbahan dasar karbon. *Nanotube* berdinding tunggal digunakan sebagai sistem penghantaran obat dalam gen karena bentuknya menyerupai asam nukleat. *Nanotube* berdinding ganda digunakan sebagai pembawa untuk transformasi sel bakteri dan untuk elektroporasi sel (Rawat *et al.*, 2006).

b. Nanoliposom

Liposom merupakan konsentrat vesikel lapis ganda yang terdapat cairan di dalamnya dengan dibungkus membrane lipid lapis ganda yang terbuat dari fosfolipid alam umumnya (Rawat *et al.*, 2006).

Liposom terbentuk ketika lapisan lipid tipis terhidrasi dan sejumlah kristal cair lapis ganda mengembang. Liposom biasanya digunakan sebagai pembawa obat sediaan kosmetik untuk mempertahankan kelembaban kulit (Rachmawati, 2007). Nanoliposom dapat dimanfaatkan sebagai perlindungan terhadap obat dari degradasi biologis sebelum sampai pada tempat yang diharapkan (Martien, 2012).

c. Nanopartikel Lipid Padat

Nanopartikel lipid padat adalah pembawa koloidal berbahan dasar lipid dengan ukuran 20-1000 nanometer yang terdispersi dalam air atau larutan surfaktan dalam air, berisi inti hidrofob padat disalut oleh fosfolipid lapis tunggal. Inti padat ini berisi senyawa obat yang didispersikan dalam matriks lemak padat yang mudah mencair (Rawat *et al.*, 2006).

d. Misel

Misel merupakan agregat molekul amfipatik dalam air dengan bagian nonpolar di dalam dan polar di luar pada bagian yang terpapar air. Dengan struktur itu obat yang bersifat hidrofob terdispersi di bagian dalam inti misel sehingga cocok sebagai pembawa obat yang tidak larut air (Rawat *et al.*, 2006). Misel memiliki kegunaan pada stabilitas termodinamik dalam larutan fisiologis yang mengakibatkan disolusi lambat secara *in vivo* (Rachmawati, 2007).

e. Dendrimer

Dendrimer merupakan makromolekul yang terdiri atas cabang-cabang di sekeliling inti pusat yang bentuk dan ukurannya dapat diubah sesuai yang diinginkan. Molekul obat dapat dimuat baik dalam dendrimer atau diabsorpsi pada permukaannya. Dendrimer cocok untuk zat penyalut untuk perlindungan dan penghantaran obat menuju target yang spesifik sehingga dapat mengurangi toksitas (Rawat *et al.*, 2006; Rachmawati, 2007).

f. Nanopartikel Polimerik

Nanopartikel polimerik terbagi menjadi nanokapsul dan nanosfer. Nanokapsul terdiri dari polimer yang membentuk dinding yang melingkupi inti dalam di mana obat dijerat. Nanosfer terbuat dari matrik polimer padat dan senyawa obat terdispersi di dalamnya (Delie, 2005). Polimer yang biasa digunakan antara lain poli asam laktat (PLA), poli asam glikolat (PGA), poli alkilsianiakrilat (PACA), dan lainnya. Beberapa polimer alam antara lain kitosan

g. Nanopartikel cross link

Nanopartikel cross link merupakan nanopartikel yang terbentuk dari proses sambung silang antara elektrolit dengan pasangan ionnya. Ikatan sambung silang ini terjadi secara ionik maupun kovalen. Pembuatan nanopartikel sambung silang dilakukan menggunakan metode gelasi ionik. Metode sambung silang yang biasa

digunakan adalah gelasi ionik, karena menggunakan pasangan ion yang lebih sesuai untuk protein dan menghindari pengadukan berlebihan, panas tinggi, dan penggunaan pelarut organik (Vauthier *et al.*, 2007). Mekanisme pembentukan nanopartikel kitosan didasarkan pada interaksi elektrostatis antara amin dari kitosan dan muatan negatif dari polianion. Kitosan dapat dilarutkan dengan asam asetat. Polianion kemudian ditambahkan, sehingga terbentuk nanopartikel secara spontan dengan pengadukan magnetic stirrer pada suhu kamar (Sailaja *et al.*, 2010). an, gelatin, albumin, dan natrium alginat (Rawat *et al.*, 2006).

Kelebihan Nanopartikel

Beberapa kelebihan nanopartikel adalah kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang dapat ditembus oleh partikel koloidal. Selain itu, nanopartikel fleksibel untuk dikombinasikan dengan berbagai teknologi lain. Kemampuan ini membuka potensi luas untuk dikembangkan pada berbagai keperluan dan target. Kelebihan lain adalah adanya peningkatan afinitas dari sistem karena peningkatan luas permukaan kontak pada jumlah yang sama (Buzea *et al.*, 2007).

Metode Pembuatan Nanopartikel

Pemilihan metode pembuatan nanopartikel bergantung pada polimer dan sifat obat. Secara konvensional nanopartikel dibuat dengan dua metode, yaitu polimerisasi monomer sintesis dan dispersi polimer sintesis.

Pada dasarnya, monomer yang tidak larut air didispersikan dalam air kemudian polimerisasi dikendalikan dengan penambahan inisiator kimia. Senyawa obat akan terperangkap dalam dinding polimer ketika ditambahkan dalam medium polimerisasi atau diabsorpsi di permukaan partikel (Delie, 2005).

Pembuatan nanopartikel dapat diklasifikasikan secara luas menjadi dua kategori yaitu:

1. Proses *top-down*

Proses *top-down* terdiri atas pengurangan ukuran partikel dari partikel obat yang besar menjadi partikel yang lebih kecil dengan menggunakan teknik penggilingan yang bervariasi seperti penggilingan media, mikrofluidisasi dan homogenisasi tekanan tinggi. Tidak ada pelarut keras yang digunakan dalam teknik ini. Walaupun demikian, semua proses penggilingan media membutuhkan energi yang tinggi dan tidak efisien. Pertimbangan terhadap banyaknya panas yang dihasilkan dalam metode ini membuat pengolahan material yang termolabil menjadi sulit (Patravale, 2004).

2. Proses *bottom-up*

Pembuatan *bottom-up* berupa pembentukan nanostruktur atom demi atom atau molekul demi molekul. Pada pendekatan *bottom-up*, obat dilarutkan dalam pelarut organik dan kemudian diendapkan pada penambahan antisolvent dalam adanya stabilizer (Patravale, 2004).

Metode Pembuatan Nanopartikel Sistem Polimer

Pembuatan nanopartikel dengan sistem polimer memiliki dua metode yang umum digunakan. Metode polimerisasi monomer sintesis dan dispersi polimer (Schmidt and Lamprecht, 2009).

1 Polimerisasi Monomer Sintesis

Nanopartikel yang terbentuk didapatkan dengan menginduksi reaksi polimerisasi dari monomer agar menjadi polimer sebagai suatu pembawa (Schmidt and Lamprecht, 2009). Prosesnya yaitu dengan mendispersikan suatu monomer yang tidak larut air ke dalam fase pendispersi air, kemudian diinduksi dan diberi pengendali reaksi berupa inisiator kimia, variasi pH, dan stabilizer (Delie and Blanco-Prieto, 2005).

2 Dispersi Polimer

Pembuatan nanopartikel menggunakan polimer memiliki prinsip presipitasi. Pada dasarnya proses ini dibuat dengan pembentukan emulsi dari fase organik yang terlarut polimer di dalamnya dengan fase air, kemudian untuk pembentukan partikel maka fase organik harus dihilangkan (Delie and Blanco-Prieto, 2005). Beberapa jenis metode dispersi polimer:

a. Metode Penguapan Pelarut

Polimer dilarutkan dalam pelarut organik seperti etil asetat yang digunakan sebagai pelarut dalam melarutkan obat yang bersifat hidrofob. Campuran polimer dan larutan obat lalu diemulsifikasi dalam larutan yang mengandung surfaktan dan menjadi bentuk emulsi minyak dalam air (o/w). Setelah terbentuk emulsi yang

stabil, pelarut organik kemudian diuapkan dengan ditekan atau diputar secara terus menerus menggunakan pengaduk magnetik. Ukuran partikel dipengaruhi oleh tipe dan konsentrasi penstabil yang digunakan, kecepatan homogenizer, dan konsentrasi polimer (Mohanraj and Chen, 2006).

b. Emulsifikasi Spontan

Merupakan metode modifikasi dari penguapan pelarut. Dalam metode ini pelarut yang larut dalam air bersama dengan sejumlah kecil pelarut organik yang tidak larut air, digunakan sebagai fase minyak. Karena difusi spontan dari pelarut menyebabkan turbulensi antarmuka antara dua fase yang membentuk partikel kecil. Semakin banyak konsentrasi air yang larut dalam pelarut, ukuran dari partikel yang dihasilkan akan semakin kecil (Mohanraj and Chen, 2006).

c. Gelasi Ionik

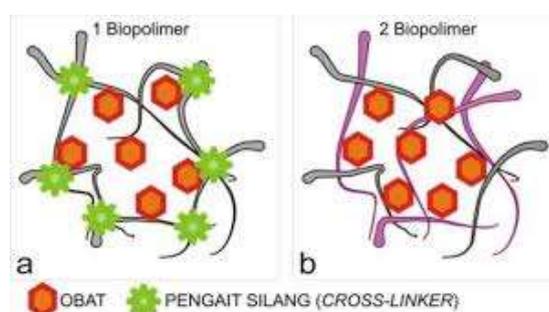
Metode ini melibatkan proses sambung silang antara polielektrolit dengan adanya pasangan ion multivalennya. Gelasi ionik diikuti dengan kompleksasi polielektrolit dengan polielektrolit yang berlawanan. Pembentukan ikatan sambung silang ini akan memperkuat kekuatan mekanis dari partikel yang terbentuk (Park and Yeo, 2007). Kitosan yang merupakan polimer kationik dapat bereaksi dengan anion multivalen seperti tripolifosfat. Pembentukan mikropartikel dengan metode gelasi ionik dapat dilakukan

dengan pengerasan tetesan cair yang didispersikan pada fase minyak atau organik. Prosedur meliputi pencampuran dua fase cair, fase yang satu mengandung kitosan dan fase yang satu mengandung anion multivalen (Mohanraj and Chen, 2006).

d. Spray Drying

Polimer dilarutkan dalam pelarut organik, obat didispersikan ke dalamnya, kemudian dimasukkan ke dalam alat spray dry. Sampel menjalani proses penyemprotan melalui aliran udara panas tersebut, pelarut akan menguap sehingga menyisakan partikel padat berukuran nanometer (Delie and Blanco-Prieto, 2005).

Ilustrasi matriks yang terbentuk dengan gelasi ionik dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Ilustrasi matriks nanopartikel dengan metode gelasi ionik (Martien, 2012)

Karakterisasi Nanopartikel

Penentuan karakteristik nanopartikel diperlukan untuk mendapat pengertian mekanis dari perilaku nanopartikel. Hal ini dapat digunakan untuk memperkirakan kinerja dan untuk merancang partikel, pengembangan formulasi dan mengatasi masalah-masalah dalam proses pembuatan nanopartikel.

1. Sifat Organoleptis

Mengetahui morfologi dari nanopartikel yang mempengaruhi sifat pelepasan zat aktif dari nanopartikel tersebut. Pengamatan ini dapat dilakukan menggunakan mikroskop optic dengan perbesaran yang disesuaikan. Pengamatan kejernihan dilakukan untuk mengetahui morfologi dan ukuran dari *nanocarrier* secara visual. Partikel yang berukuran nanometer tidak dapat terlihat secara kasat mata, suspensi akan terlihat jernih dan transparan (Perdana, 2007).

2. Ukuran dan Distribusi Ukuran Nanopartikel

Ukuran dan distribusi nanopartikel diukur menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA) menggunakan prinsip *Photon Correlation Spectroscopy* dan *Electrophoretic Light Scattering*. Rentang pengukuran dengan alat ini yaitu 0,6 μm – 7 nm (Coulter, 2008).

Konsepnya bahwa partikel kecil dalam suspensi bergerak dengan pola secara acak, kemudian sinar laser menyinarinya. Semakin besar ukuran partikel, semakin lambat Gerak Brown. Ukuran dan distribusi partikel merupakan karakteristik yang paling penting dalam sistem nanopartikel. Hal ini digunakan untuk memperkirakan distribusi secara *in vivo*, biologis, toksisitas, dan kemampuan membidik dari sistem nanopartikel (Mohanraj, 2006).

Penentuan ukuran dan distribusi ukuran nanopartikel harus dilakukan karena mempengaruhi secara langsung keunikan sifat nanopartikel. Metode yang dapat digunakan antara lain *Dynamic Light Scattering* (DLS), *Static Light Scattering* (SLS), NMR,

turbidimetri, dan lain sebagainya (Haskell, 2006).

Setelah sampel diukur dengan perhitungan beberapa jenis menghasilkan representasi dari distribusi ukuran partikel. Partikel distribusi ukuran dapat dihitung sebagai angka atau volume distribusi massa. Analisis memberikan nilai ukuran untuk setiap partikel yang diperiksa (Horiba, 2014).

3. Morfologi Nanopartikel

Bentuk dan keadaan permukaan nanopartikel dapat memberi informasi tentang sifat pelepasan obat. Dapat digunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM), *Transmission Electron Microscopy* (TEM), dan mikroskop daya atom (Haskell, 2006).

4. Potensial Zeta

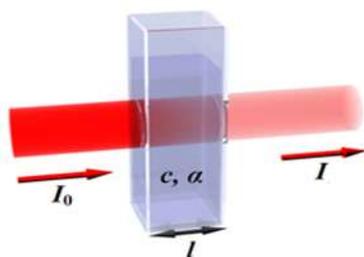
Potensial zeta biasanya digunakan untuk mengkarakterisasi sifat muatan permukaan nanopartikel, berkaitan dengan interaksi elektrostatis nanopartikel. Interaksi elektrostatis akan menentukan kecenderungan agregasi dan tolak menolak. Potensial zeta adalah ukuran muatan permukaan partikel yang tersebar dalam medium pendispersi. Idealnya, muatan potensial zeta partikel harus lebih tinggi daripada medium pendispersi untuk mencegah agregasi. Potensial zeta harus dapat dikendalikan (Vaughn dan Williams, 2007).

Nanopartikel dengan nilai potensial zeta lebih kecil dari -30 mV dan lebih besar dari +30 mV memiliki stabilitas lebih tinggi (Murdock *et al.*, 2008). Sistem dispersi dengan nilai zeta potensial yang rendah lebih mudah membentuk

agregat seiring dengan gaya Van der Waals dalam interaksi partikel (Nanocomposix, 2012).

5. Persen Transmittan (%T)

Persen transmittan (%T) menunjukkan fraksi daya radiasi yang diteruskan oleh sampel, dinyatakan sebagai $A = -\log \%T$, dimana A adalah absorbansi. Transmittan dapat juga dinyatakan dalam persamaan $T = \frac{I}{I_0}$ (IUPAC, 1997).



Gambar 2. Hukum Lambert-Beer pada spektrofotometri UV-Visibel

Persen Transmittan (%T) digunakan untuk mengukur kejernihan secara kuantitatif dari larutan atau sistem disperse. Nilai persen transmittan yang tinggi artinya ukuran partikel semakin kecil. Secara fisik sistem disperse nanopartikel tidak dapat dilihat secara kasat mata sehingga terlihat jernih dan transparan (Perdana, 2007).

Ukuran partikel yang kecil menyebabkan Gerak Brown yang terjadi semakin cepat. Gerak Brown yang semakin cepat akan mencegah proses sedimentasi dan mengakibatkan larutan semakin jernih (Sumardjo, 2006)

a. Indeks Polidispersitas

Indeks polidispersitas merupakan jumlah yang dihitung dari dua parameter sederhana untuk data korelasi (cumulants). Nanopartikel

dengan nilai PDI adalah 1 memiliki distribusi ukuran yang sangat luas dan mengandung partikel besar atau agregat yang dapat mengalami sedimentasi (Malvern Instrument, 2005).

Nilai PDI di bawah 0,05 biasanya dimiliki oleh sistem monodispersi. Untuk partikel berukuran 100-300 nm, nilai PDI umumnya di bawah 0,3 maka dapat dikatakan baik. Partikel dengan ukuran di atas 500 nm dan memiliki nilai PDI di atas 0,5 dikatakan besar dan teraglomerasi. Saat nilai PDI di atas 0,3. Maka ukuran rata-rata partikel tidak dapat digunakan (Nanocomposix, 2012).

DAFTAR PUSTAKA

- Buzea, C., Blandino, I. I. P, and Robbie, K.. 2007. Nanomaterial and Nanoparticles: Sources and Toxicity. *Biointerphases*, 2: MR170-MR172.
- Coulter, Beckman. 2008. Delsa Nano Series. Available at http://www.daftratec.com/pdf/catalogo_DelsaNano.pdf (13 Desember 2015).
- Delie, F. and Blanco, M.J. 2005. Polymeric Particulate to Improve Oral Bioavailability of Peptide Drugs. *Molecules*, 10 : 65-75.
- Haskell, R. J. 2006. Physical Characterization of Nanoparticles, in : *Nanoparticles Technology for Drug Delivery*. New York : Taylor & Francis Group.
- Horiba Instruments. 2014. A Guidebook to Particle Size Analysis. 1-800-4 HORIBA.
- Martien, R., Adhyatmika, Irianto, Iramie D. K., Farida, V., Sari, Dian Purwita. 2012. Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat. *Majalah Farmasetik*, Vol. 8 No. 1 Tahun 2012.

- Mohanraj, V.J. and Y. Chen. 2006. Nanoparticles : A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 5 :1.
- Mojarrad, J.S., Nemati, M., Valizadeh, H., Ansarin, M. 2007. Preparation of Glucosamine from Exoskeleton of Shrimp and Predicting Production Yield by Response Surface Methodology. *J. Agric. Food. Chem.*, 55 : 2246-2250.
- Murdock, R.C., Braydich-Stole, L., Schrand, A.M., Schlager, J.J., Hussain, S.M. 2008. Characterization of Nanoparticle Dispersion in Solution Prior to In Vitro Exposure using Dynamic Light Scattering Tehnique. *Toxicol, Sci*, 101 : 239-253.
- NanoComposix. 2012. *Nanocomposix's Guide To Dynamic Light Scattering Measurement And Analysis Vol 1.3*. San Diego: NanoComposix.
- NanoComposix. 2012. *Zeta Potential Analysis Of Nanoparticles Vol 1.1*. San Diego: NanoComposix
- Park, K., Yeo, Y., Swarbrick, J. 2007. Microencapsulation Technology in: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 3rd Edition*. New York: Informa Healthcare USA, Inc., p. 2315-2325.
- Patravale, V.B., Date, A.A., Kulkarni, R.M. 2004. Nanosuspensions: a promising drug delivery strategy. *J Pharm Pharmacol*, 56(7) : 827-40.
- Perdana, D. 2007. *Pengembangan Awal Sistem Pembawa Polimerik Berbasis Nanopartikel*. Bandung: Institut Teknologi Bandung.
- Rachmawati, H., Reker-Smit, C., Hooge, M.N.L., Loenen-Weemaes, A.M.V., Poelstra, K., Beljaars, L. 2007. Chemical Modification of Interleukin-10 with Mannose 6-Phosphate Groups Yield a Liver-Selective Cytokine. *DMD*, 35 : 814-821.
- Rawat, M.D., Singh, and S. Saraf. 2006. *Bioactive Drugs. Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29.
- Sumardjo, Damin.2006. *Pengantar Kimia: Buku Panduan Kuliah Mahasiswa Kedokteran Dan Program Strata 1 Fakultas Bioeksakta*. Jakarta: EGC.
- Vaughn, J.M. and Williams R.O. 2007. *Nanoparticle Engineering*. In Swarbrick. James. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition*. Volume 1. New York: Nova Science Publisher, 48.