



Review Artikel : Pengembangan Nanopartikel Hibrid Lipid-Polimer Sebagai Sistem Penghantaran Obat Baru

¹Iin Lidia Putama Mursal, ²Indra Mulyawan, ³Muhamad Rifqisyah, ⁴Nurayu Syamsiah, ⁵Rendi Haryadi, ⁶Shantya Pramasari

^{1,2,3,4,5,6} Universitas Buana Perjuangan Karawang

Abstract

Received: 10 Juli 2023
Revised: 14 Agustus 2023
Accepted: 21 Agustus 2023

Nanopartikel hibrid lipid-polimer telah menjadi subjek penelitian yang menarik dalam bidang nanoteknologi dan pengiriman obat. Komponen lipid dan polimer digabungkan melalui interaksi fisik atau kimia yang menghasilkan partikel berukuran nanometer. Selain itu, nanopartikel ini dapat dimodifikasi secara permukaan dengan penambahan ligand atau targeting agent untuk meningkatkan pengiriman obat ke target spesifik. Aplikasi dari nanopartikel hibrid lipid-polimer termasuk pengiriman obat, telah dieksplorasi untuk aplikasi di luar terapi antikanker, misalnya untuk pengobatan infeksi paru-paru dan pembuluh darah yang terluka, pengiriman vaksin, dan bioimaging. Dalam bidang pengiriman obat, nanopartikel ini dapat meningkatkan stabilitas obat, mengurangi efek samping, dan meningkatkan bioavailabilitas obat. Metode penelitian yang digunakan adalah literatur review artikel (LRA), literatur dilakukan dengan mencari artikel ilmiah yang relevan menggunakan basis data elektronik seperti Springerlink, Elsevier, Google Scholar, Pubmed dan NCBI dengan menggunakan kata kunci seperti Nanoparticles, Drug Delivery, Hibrid Lipid-Polimer. Hasil penelitian didapatkan 30 literatur. Berdasarkan hasil review yang telah dilakukan bahwa nanopartikel mempunyai potensi yang baik dan dapat dikembangkan sebagai sistem penghantaran obat baru.

Keywords: *Nanoparticles, Drug Delivery, Hibrid Lipid-Polimer*

(*) Corresponding Author: fm20.indramulyawan@mhs.ubpkarawang.ac.id

How to Cite: Mursal, I. L. P, Mulyawan, I, Rifqisyah, M, Syamsiah, N, Haryadi, R, & Pramasari, S. (2023). Review Artikel : Pengembangan Nanopartikel Hibrid Lipid-Polimer Sebagai Sistem Penghantaran Obat Baru. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8307733>.

PENDAHULUAN

Salah satu bentuk nanoteknologi yang paling banyak digunakan dalam penghantaran obat adalah nanopartikel. Nanopartikel adalah partikel yang memiliki ukuran di bawah 100 nanometer dan dapat terbuat dari berbagai bahan, termasuk logam, polimer, karbon (Hasan et al, 2015). dan lipida. Keunggulan utama nanopartikel adalah ukurannya yang sangat kecil, sehingga mereka dapat memasuki sel dan jaringan dengan mudah. Selain itu, nanopartikel juga dapat memanfaatkan sifat permukaan mereka yang khusus untuk berinteraksi dengan target spesifik, seperti reseptor seluler atau mikro lingkungan di dalam tubuh.

Nanopartikel hibrid lipid-polimer merupakan sistem penghantaran obat yang inovatif dan efektif dalam bidang nanoteknologi. Mereka terdiri dari kombinasi lipid dan polimer yang membentuk struktur nanopartikel dengan ukuran sangat kecil, umumnya dalam rentang nanometer. Pada dasarnya, nanopartikel hibrid lipid-polimer memiliki inti yang terdiri dari polimer, yang dapat menginkapsulasi obat, dan lapisan luar yang terdiri dari lipid. Polimer yang sering

digunakan dalam pembuatan nanopartikel ini adalah polimer biodegradabel, seperti poli(laktida-co-glikolida) (PLGA) atau poli(laktida) (PLA). Lipid yang digunakan biasanya adalah fosfolipid, seperti fosfatidilkolin atau fosfatidilserin.

Nanopartikel hibrid lipid-polimer memiliki beberapa keunggulan penting. Pertama, lapisan luar lipid memungkinkan penggabungan dengan membran sel, sehingga memfasilitasi penetrasi dan penyerapan obat ke dalam sel target. Kedua, inti polimer yang menginkapsulasi obat memberikan perlindungan terhadap degradasi enzimatik dan stabilisasi obat. Selain itu, polimer biodegradabel yang digunakan dalam nanopartikel ini memungkinkan pelepasan berkelanjutan dan terkendali obat ke dalam jaringan target. Nanopartikel hibrid lipid-polimer telah digunakan dalam berbagai aplikasi biomedis, terutama dalam penghantaran obat. Mereka dapat digunakan untuk mengirimkan berbagai jenis obat, termasuk obat hidrofilik dan hidrofobik, serta bahan bioaktif seperti protein dan asam nukleat. Selain itu, nanopartikel ini juga dapat dimodifikasi dengan ligand atau antibodi untuk mengarahkan penghantaran obat secara spesifik ke sel atau jaringan target, meningkatkan efektivitas terapi.

Nanopartikel hibrid lipid-polimer menawarkan potensi besar dalam bidang penghantaran obat dan aplikasi biomedis lainnya. Pengembangan lebih lanjut dalam desain partikel, kontrol pelepasan obat, dan peningkatan targetisasi sel akan terus meningkatkan efisiensi dan keberhasilan penghantaran obat menggunakan nanopartikel ini.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode literature review yang berfokus pada membandingkan atau menganalisis beberapa hasil penelitian sebelumnya terkait nanopartikel hibrid lipid-polimer dalam penghantaran obat baru. Dalam menyusun review artikel ini, dilakukan dengan mencari jurnal ilmiah yang diterbitkan secara internasional dianalisis melalui mesin pencari seperti Springerlink, Elsevier, Google Scholar, Pubmed dan NCBI dengan menggunakan kata kunci seperti Nanoparticles, Drug Delivery, Hibrid Lipid-Polimer. Pemilihan literatur berdasarkan kriteria literatur dapat menjawab pertanyaan terkait dengan tujuan penelitian, khususnya dalam penghantaran obat. Kriteria jurnal atau subjek dievaluasi berdasarkan judul, abstrak, dan kata kunci.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Lipid-polymer hybrid nanoparticles (LPNPs) adalah sistem penghantaran obat nanopartikel baru yang memiliki keuntungan dari kedua keadaan yaitu keadaan cair dan padat. LPNPs tetap dalam keadaan padat pada suhu tubuh (Yw Kiao, 2016).

Salah satu aplikasi LPHNPs dalam penghantaran obat tertarget yaitu dalam terapi antikanker. Pengiriman obat ditargetkan dalam kemoterapi untuk meminimalkan efek samping obat kemoterapi terhadap sel-sel yang sehat, sementara pada saat yang bersamaan harus memaksimalkan paparan obat terhadap sel kanker (Maria, 2019).

LPN telah dieksplorasi untuk aplikasi di luar terapi antikanker, misalnya untuk pengobatan infeksi paru-paru dan pembuluh darah yang terluka, pengiriman vaksin, dan bioimaging. Sebagian besar, penelitian yang melibatkan sel-sel non-

kanker masih dalam tahap awal di mana pembuktian konsep berhasil ditunjukkan. Sebaliknya, untuk aplikasi terapi antikanker LPN, banyak penelitian pemberian obat telah dengan jelas menunjukkan keunggulan LPN dibandingkan dengan nanopartikel polimer non-hibrid, atau liposome, dalam hal efisiensi enkapsulasi, kinetika pelepasan berkelanjutan, seluler serapan, dan sitotoksitas – baik in vitro dan in vivo – terhadap sejumlah besar sel kanker (K. Hadinoto, et al., 2013).

LPN telah disiapkan untuk enkapsulasi dan pengiriman yang efisien dari berbagai agen terapeutik baik sendiri atau dalam kombinasi. LPN memiliki berbagai aplikasi dalam terapi kanker dan pengiriman agen terapeutik berbasis protein, yaitu RNA kecil yang mengganggu, pengiriman asam nukleat dan gen, dll. Selain itu, LPN dapat digunakan untuk pengiriman obat oral dari banyak obat (LPN memiliki berbagai aplikasi dalam pengiriman gen dan DNA, vaksin dan agen pencitraan diagnostik (Hallan, et al., 2016)

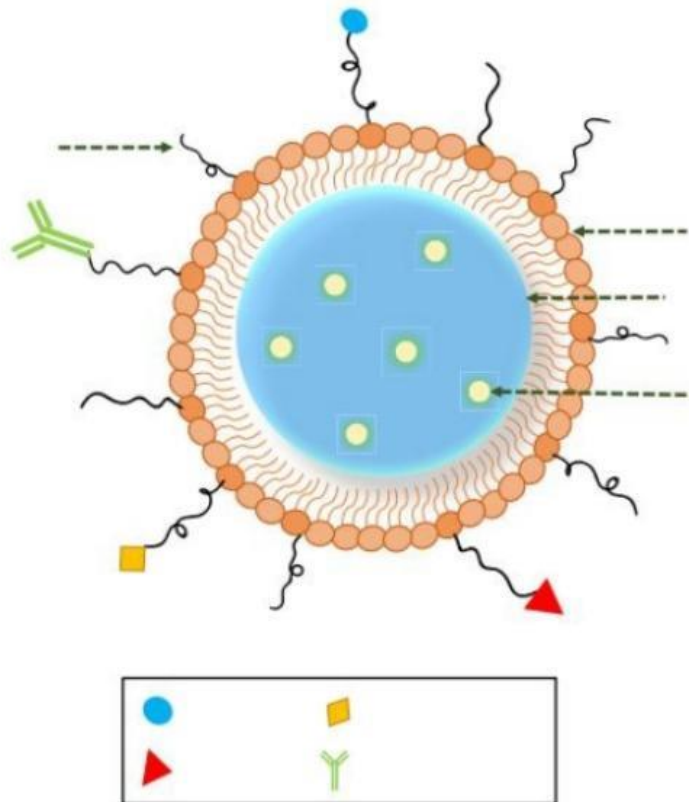
Formulasi PLN telah terbukti menghindari eflux transporter-mediated multidrug resistance (MDR) dalam sel kanker dan meningkatkan kemanjuran antitumor sambil mengurangi toksisitas sistemik dari obat antikanker (Prasad P, et al., 2012).

Shuhendler 2014, menjelaskan bahwa PLN memfasilitasi penyerapan obat dan retensi dalam sel kanker overekspresi P-gp, memberikan pelepasan obat intraseluler yang efektif, mengangkut obat (misalnya doxorubicin) ke inti di mana target obat (yaitu DNA) adalah terletak, dan memungkinkan pengiriman bersama spatiotemporal dan bioavailabilitas lokal obat antikanker dalam sel tumor dan kanker padat (Prasad P, 2013). Karena sifat unik ini dan kinetika pelepasan obat yang lebih diinginkan daripada liposomal doxorubicin (Doxil®/Caelyx®) yang digunakan secara klinis yang memiliki waktu paruh pelepasan panjang 118 jam, formulasi PLN dengan obat antikanker sinergis yang dienkapsulasi bersama, yaitu, doxorubicin dan mitomycin C, mengalahkan Doxil®/Caelyx® dalam sel kanker MDR dan dalam model tumor praklinis (Zhang Rx, 2016).

LPN juga digunakan untuk penggabungan mRNA untuk vaksin mRNA. mRNA dikomplekskan dengan LPN melalui adsorpsi elektrostatis untuk mengembangkan nanopartikel ukuran 150-300 nm. Nanopartikel yang baru dikembangkan ini telah menunjukkan keberhasilan transfeksi melalui rute intranasal dan diambil oleh sel dendritik dengan toksisitas minimum (Nayab, et al , 2019)

PEMBAHASAN

Lipid-polymer hybrid nanoparticles (LPHNPs) adalah struktur nano core-shell generasi berikutnya, yang secara konseptual terdiri dari liposom dan nanopartikel polimer (NP), di mana inti polimer tetap diselubungi oleh lapisan lipid. Mereka terdiri dari tiga bagian seperti yang diilustrasikan pada gambar berikut.



Pada gambar tersebut menggambarkan inti polimer yang membungkus obat, lapisan mono lipid yang mengelilingi inti polimer, dan lapisan lipid-PEG luar, penstabil sterik yang memperpanjang sirkulasi sistemik dari LPHNPs dengan menghindari kerusakan kekebalan tubuh. Lapisan lipid-PEG juga dapat dikongjugasikan ke berbagai agen penargetan, seperti asam folat, asam arginylglycylaspartic (RGD), atau antibodi, untuk memastikan pengiriman yang ditargetkan. Monolayer lipid tengah berperilaku seperti barikade molekuler yang mengurangi hilangnya obat yang terperangkap selama formulasi LPHNP dan melindungi inti dari degradasi dengan mencegah difusi air ke dalam inti (Wakaskar RR, 2018).

Pembuatan LPHNPs memiliki dua metode, metode pertama adalah metode satu langkah dan metode kedua adalah metode dua langkah. Namun pada saat membuat metode dua langkah ini jauh dari efisien dalam hal waktu dan biaya energi. Dengan demikian, metode satu langkah yang lebih efektif telah dikembangkan sebagai alternatif. Berbeda dengan metode dua langkah, metode satu langkah tidak memerlukan nanopartikel polimer dan vesikel lipid yang telah dibentuk sebelumnya. Sebaliknya, metode satu langkah hanya melibatkan pencampuran polimer dan larutan lipid setelah itu mereka merakit sendiri untuk membentuk LPN baik dengan nanopresipitasi atau emulsifikasi-ventilasi-solusi, yang merupakan teknik yang sama yang telah secara rutin digunakan untuk

membuat Non – nanopartikel polimer hibrid. Perbedaannya terletak pada zat penstabil yang digunakan, di mana lipid berfungsi sebagai penstabil LPN yang dihasilkan, menggantikan surfaktan ionik/nonionik (misalnya, PVA, Poloxamer) yang biasanya digunakan dalam pembuatan nanopartikel polimer non-hibrid.

Metode preparasi berbeda yang tersedia untuk LPN telah memungkinkan enkapsulasi berbagai obat, terlepas dari kelarutan air, ionisitas, hidrofilisitas, dan lipofilisitasnya seperti yang ditunjukkan dalam Cheow et al 2011. Aplikasi pengiriman obat LPN tetap didominasi oleh pengiriman obat antikanker. Kecenderungan ini terutama disebabkan oleh adanya sel kanker yang resistan terhadap berbagai obat sebagai masalah yang paling menantang dalam kemoterapi, sehingga terapi inovatif yang lebih baik perlu terus dieksplorasi.

Pada bagian ini, aplikasi penghantaran obat LPN diklasifikasikan menjadi tiga subbagian, yaitu (1) penghantaran obat tunggal, (2) penghantaran obat Kombinasi, dan (3) penghantaran obat bertarget aktif melalui fungsionalisasi LPN dengan bagian penargetan.

Polimer (misalnya nanopartikel polimer, misel polimer, dendrimer), lipid (misalnya liposom, nanopartikel lipid padat), dan logam (misalnya emas, Silika) telah biasa digunakan sebagai nanocarrier. Sifat *in vivo* dari Nanocarrier ini dapat disesuaikan dengan berbagai teknik modifikasi, di mana sifat seperti (i) umur panjang sirkulasi dan stabilitas, (ii) kemampuan penargetan, (iii) tanggung jawab rangsangan, dan (iv) kemampuan diagnostik diinginkan. Di antara nanocarrier, yang paling menonjol adalah nanopartikel polimer dan liposom

KESIMPULAN

Nanopartikel hibrida lipid-polimer menunjukkan potensi besar sebagai sistem penghantaran obat yang efektif. Kombinasi lipid dan polimer dalam nanopartikel menciptakan struktur yang stabil dan berfungsi, yang memungkinkan pengemasan dan perlindungan obat dengan baik. Hal ini memungkinkan obat untuk mencapai sasaran dengan efisiensi yang tinggi.

Meskipun nanopartikel hibrida lipid-polimer menjanjikan, masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami dengan lebih baik mekanisme penghantaran obat, interaksi dengan sistem biologis, dan potensi efek samping jangka panjang

DAFTAR PUSTAKA

- Ahn HK, Jung M, Sym SJ, et al. A phase II trial of cremophor EL-free pacli-taxel (genexol-PM) and gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74(2):277–282.
- Agrawal U et al. Tailored Polymer–lipid hybrid nanoparticles for the delivery of drug conjugate: Dual strategy for brain targeting. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2015;126:414-425.
- Anubhab Mukherjee, Ariana K Waters, Pranav Kalyan, Achal Singh Achrol, Santosh, Kesari, Venkata Mahidhar, Yenugonda, Lipid–polymer hybrid nanoparticles as a next-generation drug delivery platform: state of the art, emerging technologies, and perspectives. *International Journal of Nanomedicine* 2019:14 1937–1952.

- Aryal S et al. Engineered magnetic Hybrid nanoparticles with enhanced relaxivity for tumor imaging. *Biomaterials*. 2013;34(31):7725-7732.
- Chaudhary Z et al. Lipid polymer hybrid carrier systems for cancer targeting: A review. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. 2018;67(2):86-100
- Colombo S et al. Mechanistic Profiling of the siRNA delivery dynamics of lipid-polymer hybrid nanoparticles. *Journal of Controlled Release*. 2015;201:22-31.
- Dave V et al. Lipid-polymer Hybrid nanoparticles: Development & Statistical optimization of norfloxacin for topical drug delivery system. *Bioactive Materials*. 2017;2(4):269-280.
- Dehaini D et al. Ultra-small Lipid-polymer hybrid nanoparticles for tumor-penetrating drug delivery. *Nanoscale*. 2016;8(30):14411-14419
- Gao F, Zhang J, Fu C, et al. iRGD-modified lipid-polymer hybrid nanoparticles loaded with isoliquiritigenin to enhance anti-breast cancer effect and tumor-targeting ability. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:4147-4162.
- Hallan SS et al. Lipid polymer Hybrid as emerging tool in nanocarriers for oral drug delivery. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2016;44(1):334-349.
- Hadinoto K, Sundaresan A, Cheow WS. Lipid-polymer hybrid nanoparticles as a new generation therapeutic delivery platform: A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2013;85(3):427-443.
- Hasan S. A Review on Nanoparticles: Their Synthesis and Types Biosynthesis and Mechanism. *Research journal of recent sciences*, 2015. 4: 1-3.
- Lena Kliesch, Simon Delandre, Aljoscha Gabelmann, Marcus Koc, Kai Schulze, Carlos A. Guzmán Brigitta Loretz, Claus-Michael Lehr. Lipid-Polymer Hybrid Nanoparticles for mRNA Delivery to dendritic Cells: Impact of Lipid Composition on Performance in Different Media. *Pharmaceutics* 2022, 14, 2675.
- Mukherjee A, Bhattacharyya J, Sagar MV, Chaudhuri A. Liposomally encapsulated CDC20 siRNA inhibits both solid melanoma tumor growth and spontaneous growth of intravenously injected melanoma cells on mouse lung. *Drug Deliv Transl Res*. 2013;3(3):224-234
- Mukherjee A et al. Lipid-Polymer hybrid nanoparticles as a next-generation drug delivery platform: State of the art, emerging technologies, and perspectives. *International Journal of Nanomedicine*. 2019;14:1937
- Muhammad Muzamil Khan, Asadullah Madnib, Vladimir Torchilina, Nina Filipczaka, Jiayi Pana, Nayab Tahird And Hassan Shah. Lipid-chitosan hybrid nanoparticles for controlled Delivery of cisplatin 2019, 26, (1): 765-772.
- Mandal B, Bhattacharjee H, Mittal N, et al. Core-shell-type Lipid-polymer hybrid nanoparticles as a drug delivery platform. *Nanomedicine* 2013, 9(7):4-91.
- Maria Elvina Tresia Butarbutar. Sistem Penghantaran Obat Baru Nanopartikel Hibrid Lipid-Polimer. *Majalah Farmasetika*, 4 (1) 2019, 11-15.
- Nasreen Seedat, Rahul S. Kalhapure, Chunderika Mocktar, Suresh Vepuri, Mahantesh Jadhav, Mahmoud Soliman, Thirumala Govender. Co-encapsulation of multi-lipids and polymers enhances the performance of

- vancomycin in lipid-polymer hybrid nanoparticles: In vitro and in silico studies. *Materials Science and Engineering* . C 6 2016 616–630.
- Pasad P, Shuhendler AJ, Cai P, et al. Doxorubicin and mitomycin C Co-loaded polymer-lipid hybrid nanoparticles inhibit growth of sensitive and multidrug resistant human mammary tumor xeno-grafts. *Cancer Lett.* 2013;334:263–273.
- Palange AL et al. Lipid-polymer nanoparticles encapsulating curcumin for modulating the vascular deposition of breast cancer cells. *Nanomedicine: nanotechnology, Biology and Medicine.* 2014;10(5):e991-e1002.
- Robert Y. Pelgrift, Adam J. Friedman. Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance *Advanced Drug Delivery Reviews* 65 (2013) 1803–1815.
- Shuhendler AJ, Prasad P, Zhang RX, et al. Synergistic nanoparticulate drug combination overcomes multidrug resistance, increases efficacy, and reduces cardiotoxicity in a non-immunocompromised breast tumor model. *Mol Pharm.* 2014;11:2659–2674.
- Shi J, Xu Y, Xu X, et al. Hybrid lipid-polymer nanoparticles for sustained siRNA delivery and gene silencing. *Nanomedicine.* 2014;10(5):e897–e900.
- Tahir N, Madni A, Balasubramanian V, et al. Development and optimization of methotrexate-loaded lipid-polymer hybrid nanoparticles for controlled drug delivery applications. *Int J Pharm* 2017. 533:156–68.
- Vivek Dave a, Renu Bala Yadav, Kriti Kushwaha, Sachdev Yadav, Swapnil Sharma, Udita Agrawa. Lipid-polymer hybrid nanoparticles: Development & statistical optimization of norfloxacin for topical drug delivery system. *Bioactive Materials* 2 (2017) 269e280.
- Wakaskar RR. General overview of lipid-polymer hybrid nanoparticles, dendrimers, micelles, liposomes, spongosomes and cubosomes. *Journal of drug Targeting.* 2018;26(4):311-318
- Xiao Zhao, Feng Li a, b, Yiye Li b, Hai Wang, He Ren, Jing Chen, Guangjun Nie, Jihui Hao. Co-delivery of HIF1a siRNA and gemcitabine via biocompatible lipid-Polymer hybrid nanoparticles for effective treatment of pancreatic cancer. *Biomaterials* 46 (2015) 13e25.
- Zhang L, Zhu D, Dong X, et al. Folate-modified lipid-polymer hybrid nanoparticles for targeted paclitaxel delivery. *Int J Nanomedicine.* 2015;10:2101–2114.
- Zhang RX, Cai P, Zhang T, et al. Polymer-lipid hybrid nanoparticles synchronize pharmacokinetics of co-encapsulated doxorubicin-mitomycin C and enable their spatiotemporal co-delivery and local bioavailability in breast tumor. *Nanomed-NBM.* 2016; published online first Jan 7 2016.