

SINTESIS *MICROSPHERE* POLILAKTAT BERISI HOLMIUM DI DALAM TANGKI BERPENGADUK

Indra Gunawan, Sudaryanto, Deswita, Wahyudianingsih dan Aloma K.K.

Pusat Teknologi Bahan Industri Nuklir (PTBIN)-BATAN

Kawasan Puspipstek, Serpong 15314, Tangerang

ABSTRAK

SINTESIS *MICROSPHERE* POLILAKTAT BERISI HOLMIUM DI DALAM TANGKI BERPENGADUK. Telah dilakukan sintesis *microsphere* polilaktat dan pengisian holmium ke dalam *microsphere*. Tujuan penelitian ini adalah eksplorasi variabel lain yang mungkin mempengaruhi pembentukan *microsphere* seperti tinggi pengaduk dan tinggi cairan dari dasar tangki. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pembentukan *microsphere* yang dipengaruhi tinggi pengaduk dari dasar tangki mengikuti persamaan : $\ln(d_m/d_p) = 1,5154 - 0,1848 \ln(z/d_p)$ dengan kisaran $z = 0,1d_p$ hingga $0,5d_p$. Sedangkan pembentukan *microsphere* yang dipengaruhi tinggi cairan dari dasar tangki mengikuti hubungan : $\ln(d_m/d_p) = 1,7934 + 0,3123 \ln(H/d_p)$ dengan kisaran $H = 0,75d_p$ hingga $1,25d_p$. Kandungan Holmium yang diisikan di dalam *microsphere* polilaktat telah dihitung dari data difraksi sinar-X adalah 34 %. Aktivitas *microsphere* polilaktat berisi Holmium setelah irradiasi neutron selama 1 jam di Reaktor Kartini PTAPB Yogyakarta adalah 36,5 MBq.

Kata kunci : *Microsphere*, Holmium, Polilaktat, Tangki berpengaduk

ABSTRACT

THE SYNTHESIS OF HOLMIUM LOADED MICROSPHERE BASED ON POLYLACTIDE IN STIRRED TANK. It has been done the synthesis of polylactide *microsphere* and holmium loaded *microsphere*. Objective research is to explore other variable that is influence *microsphere* formed i.e. baffle position and liquid level from the tank bottom. The result of this research shown that the forming of *microsphere* depend on stirrer height and liquid level respectively are : $\ln(d_m/d_p) = 1,5154 - 0,1848 \ln(z/d_p)$ with range of z is $z = 0,1d_p$ till $0,5d_p$ and $\ln(d_m/d_p) = 1,7934 + 0,3123 \ln(H/d_p)$ with range of H is $H = 0,75d_p$ till $1,25d_p$. The content of Holmium that determined by X-Ray Diffractometer is 34 %. The Holmium loaded *microsphere* has activity of 36,5 MBq after neutron irradiation for 1 hour at Reaktor Kartini PTAPB Yogyakarta.

Key words : *Microspheres*, Holmium, Polylactide, Stirrer tank

PENDAHULUAN

Microsphere radioaktif dibuat dengan cara mempersiapkan *microsphere* yang mengandung partikel, kemudian diaktifkan dengan cara diiradiasi dengan neutron sehingga terbentuk *microsphere* radioisotop dari partikel tersebut. Pemahaman mekanisme pembentukan *microsphere* pada tahap sintesis menjadi tahapan penting untuk dieksplorasi.

Microsphere polimer yang mengandung partikel bahan radiofarmaka sangat dibutuhkan dalam aplikasinya di bidang kedokteran nuklir [1-4]. *Microsphere* yang mengandung partikel radioaktif pemancar sinar β digunakan untuk bahan terapi kanker hati. Saat ini *microsphere* radioaktif yang telah digunakan di klinik pengobatan terbuat dari bahan gelas dan bertanda ^{90}Y atau ^{32}P . Karena bahan dasarnya gelas, *microsphere* tersebut akan tetap tertinggal di hati setelah radionuklida habis meluruh, tertinggalnya bahan

pembawa di jaringan hati ini dapat menimbulkan masalah baru.

Oleh karena itu, perlu diupayakan pengembangan *microsphere* yang dapat hilang seiring dengan selesainya proses radioterapi. Polimer *biodegradable* seperti polilaktat (*PLA*) dapat terdegradasi melalui proses hidrolisis dalam tubuh. Dengan demikian pemanfaatan polimer *biodegradable* diharapkan dapat mengatasi masalah tertinggalnya bahan *microsphere* pasca radioterapi.

Setelah diaktifkan *microsphere* akan memancarkan sinar radioaktif tergantung dari partikel yang dikandung, sinar β untuk partikel ^{90}Y dan ^{32}P atau sinar β dan γ untuk partikel $^{188/186}\text{Re}$ dan ^{166}Ho . Dengan demikian bahan *microsphere* ideal harus memenuhi kriteria diantaranya: *biodegradable*, tidak bersifat racun, dan tahan radiasi terhadap neutron, sinar γ dan atau β .

Microsphere polimer dapat dibuat dengan metode vaporasi larutan dari sistem emulsi dua larutan polimer di dalam tangki berpengaduk. Campuran larutan dua polimer yang tidak saling melarut, jika diaduk akan membentuk gelembung-gelembung kecil berukuran mikrometer, setelah dilakukan vaporasi gelembung berisi polimer akan membentuk endapan *microsphere*. Suatu upaya untuk mendapatkan *microsphere* yang bentuk, ukuran dan distribusinya seragam adalah dengan mempelajari pengaruh parameter proses di dalam sintesis *microsphere* tersebut.

Beberapa penelitian, termasuk paten yang dikeluarkan mempublikasikan penggunaan bahan *microsphere* polilaktat sebagai pengungkung radionuklida [5-7]. Penelitian tersebut melaporkan tentang teknik pembuatan *microsphere* dan karakterisasi struktur dan sifat *microsphere* sebelum dan sesudah diisi radionuklida. Dalam hal metode pembuatan, penguasaan teknologi pengontrolan bentuk dan ukuran *microsphere* adalah sangat penting untuk melakukan desain produk.

Dalam penelitian tersebut faktor-faktor yang mungkin mempengaruhi ukuran dan bentuk *microsphere* dianalisis secara integratif sehingga memungkinkan upaya pengontrolan, meskipun memerlukan waktu yang lama dan mahal [8]. Untuk penelitian dengan parameter yang diteliti dibatasi pada parameter yang berpengaruh sehingga memerlukan waktu yang relatif sebentar telah pula dilaporkan [9,10].

Tujuan penelitian ini adalah eksplorasi variabel lain yang mungkin mempengaruhi pembentukan *microsphere* seperti tinggi pengaduk dan tinggi cairan dari dasar tangki akan dilaporkan pada makalah ini dan diharapkan terjadi peningkatan dan penajaman hasil penelitian terdahulu [9,10]. Makalah ini juga memuat sintesis *microsphere* polilaktat berisi holmium dan aktivasi *microsphere* berisi holmium yang dilakukan di dalam reaktor nuklir.

METODE PERCOBAAN

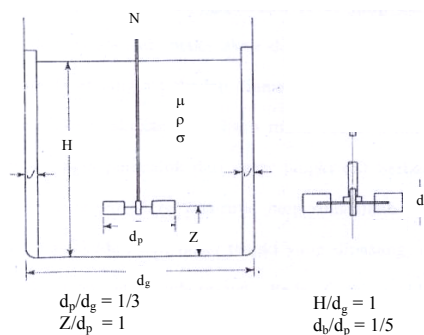
Bahan

Polilaktat (PLA, BM=39000) berbentuk pelet diperoleh dari Wako (Jepang), Polivinil Alkohol (PVA, BM=72000) diperoleh dari Merck (Jerman). Holmium oksida (Ho₂O₃, BM=377,86) diperoleh dari Reidel de Haen. Pelarut yang digunakan adalah *aquadest* dan kloroform (CHCl₃) derajat pro analisis dari Merck.

Cara Kerja

Rancangan baku sebuah tangki berpengaduk dapat dilihat pada Gambar 1.

Dua parameter proses yang akan dipelajari di sini adalah tinggi pengaduk dan tinggi cairan dari dasar tangki. Cara kerja penelitian meliputi pencampuran masing-masing 50 mL larutan PLA 2 % dan 50 mL larutan



Gambar 1. Rancangan baku sebuah tangki berpengaduk

PVA 1 % ke dalam gelas bikar 300 mL yang telah diukur diameter gelas (d_g). Larutan polimer tersebut kemudian diaduk dengan *stirrer* tipe RW 10 R CE selama 2 jam dengan tinggi pengaduk dari dasar tangki divariasi sebesar z/d_p = 0,5, 0,3 dan 0,1. Tinggi cairan (H) dibuat tetap sebesar 1 d_g. Kecepatan putaran pengaduk dibuat tetap pada 5157 rpm. Untuk tinggi cairan dari dasar tangki divariasikan mulai dari H/d_p = 0,75; 1 dan 1,3. Penempatan pengaduk pada posisi standar (Z/d_p = 1) untuk ketiga variasi tinggi cairan. Kecepatan putaran pengaduk dibuat tetap juga pada 5157 rpm.

Setelah 2 jam, pengadukan emulsi dihentikan kemudian emulsi diencerkan ke dalam 500 mL *aquadest* yang telah disiapkan, diaduk dengan kecepatan sama dengan kecepatan yang digunakan untuk mengaduk larutan polimer selama 1 jam. Larutan emulsi dua polimer tersebut kemudian didiamkan selama 1 malam agar terjadi pengendapan. Endapan yang terbentuk kemudian didekantasi, endapan *microsphere* terbentuk dituangkan ke dalam cawan petri, dan dikeringkan di dalam oven pada 60° C selama 24 jam. Ukuran *microsphere* ditentukan dengan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) Philip 505.

Sintesis *Microsphere* Berisi Holmium

Holmium oksida sebanyak 0,1 g dimasukkan ke dalam campuran 25 mL kloroform mengandung PLA 2 % dan 25 mL air mengandung 1 % PVA. Campuran diaduk dengan kecepatan pada skala 7,5 selama 2 jam dilanjutkan proses evaporasi selama 1 jam, didekantasi dan dikeringkan dengan oven.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Metode penggunaan konsep analisis dimensi di dalam pembuatan *microsphere* berbasis polilaktat telah diuraikan pada penelitian terdahulu [9,10]. Penelitian tersebut telah mempelajari pembentukan diameter *microsphere* yang hanya dipengaruhi oleh parameter yang berpengaruh yaitu bilangan *Weber*, mengikuti persamaan

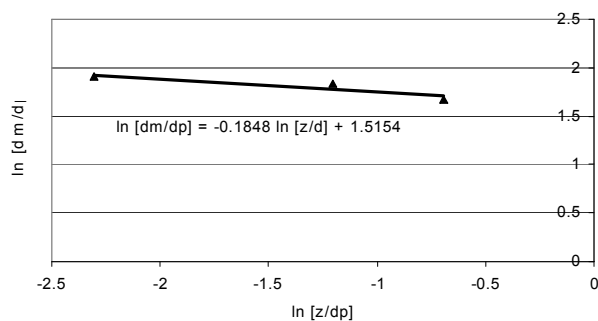
$$\ln\left(\frac{d_m}{d_p}\right) = -4.81 + 0.593 \ln We \quad \dots \quad (1)$$

Beberapa parameter yang berkaitan dengan geometri sistem pencampuran larutan polimer untuk membentuk emulsi diantaranya adalah : jenis *impeller* yang digunakan serta penempatannya, jumlah dan perbandingan sekat dan perbandingan ukuran-ukuran bejana. Setiap keputusan mengenai pilihan yang dilakukan berpengaruh langsung pada laju sirkulasi zat cair, pola kecepatan dan daya yang digunakan. Sebagai acuan perancangan biasanya digunakan ukuran-ukuran standar. Pada situasi tertentu mungkin diperlukan proporsi yang lain dari yang disebutkan di atas, misalnya penempatan agitator agak tinggi atau rendah di dalam tangki untuk mendapatkan hasil proses yang diinginkan.

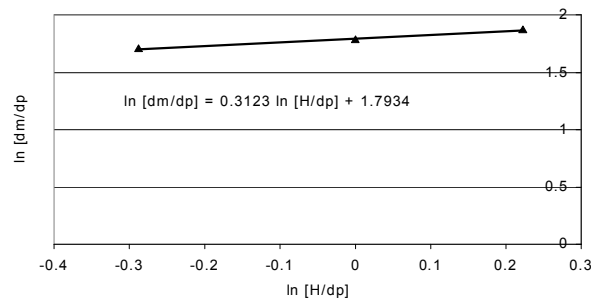
Tabel 1 atau Gambar 2 dan Gambar 3 memperlihatkan hubungan pengaruh sistem geometri yang diwakili oleh tinggi pengaduk dan tinggi cairan dari dasar tangki terhadap diameter *microsphere* yang dihasilkan.

Tabel 1. Pengaruh sistem geometri yang diwakili oleh tinggi pengaduk dan tinggi cairan dari dasar tangki terhadap diameter *microsphere* yang dihasilkan.

No.	tinggi pengaduk, z (cm)	diameter <i>microsphere</i> rerata, d_m (μm)	tinggi cairan, H (cm)	diameter <i>microsphere</i> rerata, d_m (μm)
1.	0,38 (0,1 dp)	25,67	2,85 (0,75 dp)	20,97
2.	1,14 (0,3 dp)	23,78	3,8 (1 dp)	22,60
3.	1,9 (0,5 dp)	20,29	4,75 (1,25 dp)	24,63



Gambar 2. Hubungan antara tinggi pengaduk dari dasar tangki terhadap ukuran *microsphere* terbentuk.



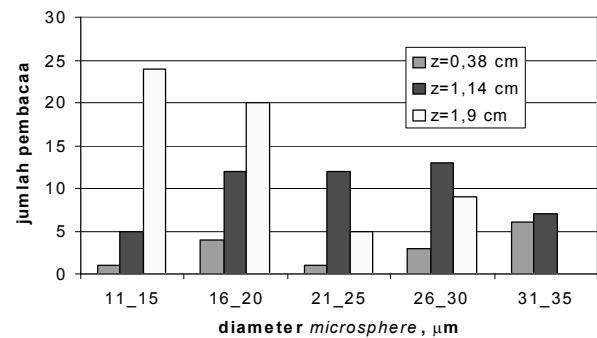
Gambar 3. Hubungan antara tinggi cairan dari dasar tangki terhadap ukuran *microsphere* terbentuk.

Dari Tabel 1 dapat dilihat pada penempatan pengaduk semakin tinggi dari dasar tangki diameter

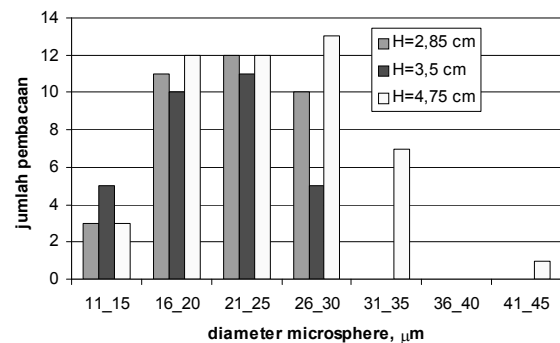
microsphere yang dihasilkan semakin kecil. Diameter *microsphere* terbentuk mengecil dari sekitar 25,67 mikron pada tinggi pengaduk 0,1 dp menuju 20,29 mikron pada tinggi pengaduk 0,5 dp, atau terjadi pengecilan diameter *microsphere* sekitar 19%. Sedangkan pada tinggi cairan standar ($H/dp = 1$) diperoleh diameter *microsphere* terbentuk sekitar 22,6 mikro. Tinggi cairan yang lebih rendah diperoleh diameter *microsphere* terbentuk sekitar 20,97 mikro. Tinggi cairan yang lebih tinggi diperoleh diameter *microsphere* terbentuk sekitar 24,63 mikro.

Hal ini disebabkan karena pembentukan dispersi dipengaruhi oleh kecepatan fluida di dalam tangki. Kecepatan fluida di dalam tangki berpengaduk berbeda pada satu titik dengan titik lain. Kecepatan fluida cukup besar terjadi di dekat tepi *blade* pengaduk, karena tekanannya tinggi. Semakin rendah penempatan pengaduk dari dasar tangki, maka kecepatan fluida yang ditimbulkan di bagian atas cairan semakin kecil. Proses dispersi yang terjadi pada bagian atas cairan menjadi kurang efektif dan menghasilkan gelembung dengan ukuran lebih besar.

Gambar 4 memperlihatkan distribusi ukuran *microsphere* terbentuk pada variasi tinggi pengaduk dari dasar tangki. Sedangkan Gambar 5 memperlihatkan distribusi ukuran *microsphere* terbentuk pada variasi tinggi cairan dari dasar tangki. Distribusi normal ukuran *microsphere* terbentuk terjadi pada tinggi pengaduk 1,14 cm ($z/dp = 0,3$). Sedangkan pada variasi tinggi cairan diperoleh distribusi normal ukuran *microsphere* terbentuk pada tinggi cairan 3,5 cm ($H/dp = 3,5$).



Gambar 4. Distribusi ukuran *microsphere* terbentuk pada variasi tinggi pengaduk (z)



Gambar 5. Distribusi ukuran *microsphere* terbentuk pada variasi tinggi cairan (H).

Dari penelitian ini pembentukan *microsphere* yang dipengaruhi tinggi pengaduk dari dasar tangki mengikuti hubungan :

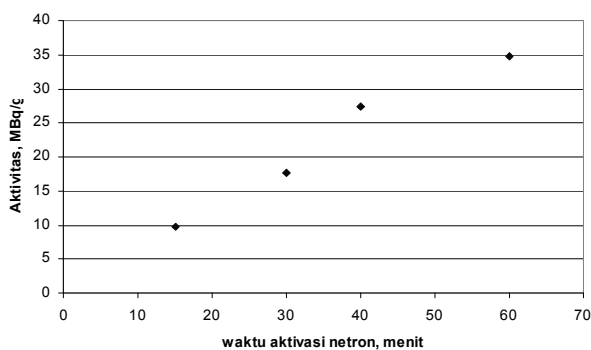
$$\ln\left(\frac{d_m}{d_p}\right) = 1,5154 - 0,1848 \ln\left(\frac{z}{d_p}\right) \dots\dots\dots (3)$$

Sedangkan pembentukan *microsphere* yang dipengaruhi tinggi cairan dari dasar tangki mengikuti hubungan :

$$\ln\left(\frac{d_m}{d_p}\right) = 1,7934 + 0,3123 \ln\left(\frac{H}{d_p}\right) \dots\dots\dots (4)$$

Penembakan *Microsphere* Ho-PLA dengan Neutron

Hasil penembakan yang berupa pengukuran aktivitas Holmium dari keempat buah sampel masing-masing 0,1 gram Ho-PLA-MS setelah diiradiasi selama 15 menit, 30 menit, 45 menit dan 60 menit tertera di Tabel 2. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa aktivitas Holmium terukur meningkat dari sekitar 1 MBq per 0,1 gram *microsphere* menjadi 3,6 MBq pada peningkatan waktu iradiasi selama 15 menit dan 1 jam, atau terjadi peningkatan sekitar 260 %. Hasil penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa aktivitas 400 gram *microsphere* PLA Ho-asetilasetonat setelah irradiasi 1 jam menghasilkan 20 GBq atau 50 MBq per gram *microsphere*, telah mencukupi untuk terapi kanker hati. Dapat disimpulkan bahwa setelah iradiasi selama 1 jam aktivitas yang dihasilkan sebesar 36 MBq/g *microsphere*, sudah memadai untuk dosis terapi.



Gambar 6. Aktivitas gamma dari *microsphere* sebagai fungsi waktu iradiasi

Tabel 2. Perolehan aktivitas *microsphere* PLA berisi holmium pada variasi lama waktu iradiasi.

No.	Berat HoMSPL A (g)	Gamma (80.4 keV) counting (cps)	waktu irradiasi, t _{irr}	Aktivitas, A _o (Bq)	Aktivitas/gram HoMSPLA (MBq)
1	0.105	1129.21	15	1021994	10,2
2	0.108	2411.19	30	1909128	19,1
3	0.105	3639.86	40	2881341	28,8
4	0.105	4614.09	60	3651893	36,5

KESIMPULAN

Hubungan kuantitatif pembentukan *microsphere* yang dipengaruhi tinggi pengaduk dari dasar tangki mengikuti persamaan $\ln(d_m/d_p) = 1,5154 - 0,1848 \ln(z/d_p)$ dengan kisaran $z = 0,1d_p$ hingga $0,5d_p$. Sedangkan pembentukan *microsphere* yang dipengaruhi tinggi cairan dari dasar tangki mengikuti hubungan $\ln(d_m/d_p) = 1,7934 + 0,3123 \ln(H/d_p)$ dengan kisaran $H = 0,75 d_p$ hingga $1,25 d_p$. Kandungan Holmium yang diisikan di dalam *microsphere* polilaktat telah dihitung dari data difraksi sinar-X adalah 34 %.

DAFTARACUAN

- [1]. ORDER, S.E., SIEGEL, J.A., LUSTIG, R.A., PRINCIPATO, T.E., ZEIGER, L.S., JOHNSON, E., ZHANG, H., LANG, P., PILCHIK, N.B., METSZ, J., DENITTIS, A., BOERNER, P., BEUERLEIN, G., WALLNER, P.E., *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, **30** (1994) 715-720
- [2]. NIJSEN, F., ROOK, D., BRANDT, C., MEIJER, R., DULLENS, H., ZONNEBERG, B., KLERK, J.D., RICJK, P.V., HENNINK, W., SCHIP, F.V.H., *Eur. J. Nucl. Med.*, **28** (2001) 743-749
- [3]. HAFELI, U., Review : Radioactive Microspheres for Medical Applications.
- [4]. <http://www.brace.de>
- [5]. SUDARYANTO, SUDIRMAN, ALOMA KARO KARO, INDRAGUNAWAN, TRI DARWINTO dan WAHYUDIANINGSIH, Pembuatan *Microsphere* Berbasis Polimer *Biodegradable* Polilaktat, *Prosiding Simposium Nasional Polimer IV*, Jakarta, (2003) 181-188
- [6]. WAHYUDIANINGSIH, INDRAGUNAWAN dan SUDARYANTO, *Majalah Polimer Indonesia*, **9** (2) (2006) 43-46
- [7]. P.00200400383, PPS 28-10-2005, Perbaikan deskripsi dikirim ke Dit. Paten tgl.05-10-2004, Publikasi tgl. 09-02-2006 Nomor 046.0650 A
- [8]. SUDARYANTO, Pembuatan dan Karakterisasi *Microsphere* Berbasis Polimer *Biodegradable* Untuk Bahan Radiofarmaka, RUT X, (2004)
- [9]. INDRAGUNAWAN, ALOMA K.K., RUKIHATI dan SUDARYANTO, *Jurnal Sains Materi Indonesia, Edisi Khusus* (2006) 113-117
- [10]. INDRAGUNAWAN, ALOMA K.K. dan SUDIRMAN, *Jurnal Sains Materi Indonesia*, **8** (2) (2007) 125-128