

KARAKTERISASI *MICROSPHERE* POLILAKTAT MENGANDUNG HOLMIUM-165

Sudaryanto¹, Wahyudianingsih¹, Aloma Karo Karo¹, Ari Handayani¹,
Sutisna¹ dan Abdul Mutalib²

¹Pusat Teknologi Bahan Industri Nuklir (PTBIN) - BATAN
Kawasan Puspiptek, Serpong 15314, Tangerang

²Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka (PRR) - BATAN
Kawasan Puspiptek, Serpong 15314, Tangerang

ABSTRAK

KARAKTERISASI *MICROSPHERE* POLILAKTAT MENGANDUNG HOLMIUM-165.

Karakterisasi *microsphere* berbasis polimer *biodegradable* polilaktat (PLA) mengandung holmium-165 (Ho-165) untuk bahan radiofarmaka telah dilakukan. Karakterisasi difokuskan pada ukuran *microsphere* menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM), dan penentuan keberadaan Ho-165 dalam *microsphere* menggunakan *Neutron Activation Analysis* (NAA) dan *Energy Dispersion Spectrometry* (EDS). *Microsphere* berbasis PLA mengandung Ho-165 telah dibuat dengan ukuran rata-rata 30 μm . Keberadaan Ho-165 dalam *microsphere* dapat dipastikan berdasarkan kemunculan puncak energi gamma sekitar 80 KeV. Hasil analisis dengan NAA menunjukkan adanya keselarasan antara kandungan Ho-165 hasil perhitungan berdasarkan komposisi dan pengukuran. Dari data EDS diketahui bahwa hanya sebagian kecil Ho-165 di permukaan *microsphere*, dengan kata lain mayoritas Ho-165 terkungkung di bagian dalam *microsphere*.

Kata kunci : *Microsphere*, biodegradabel, PLA, holmium, radiofarmaka

ABSTRACT

CHARACTERIZATION OF POLYLACTIC ACID *MICROSPHERE* CONTAINING HOLMIUM-165.

Characterization of *microsphere* based on biodegradable polymer polylactic acid (PLA) containing holmium-165 (Ho-165) for radiopharmaceutical material has been done. The characterizations were focused on the dimension by using *Scanning Electron Microscope* (SEM), and the existence of Ho-165 using *Neutron Activation Analysis* (NAA) and *Energy Dispersion Spectrometry* (EDS). A *microsphere* based on PLA having Ho-165 was synthesized with an average size of 30 μm . The existence of Ho-165 could be determined from the appearances of gamma peak at about 80 KeV. Analysis result from NAA shows an agreement of Ho-165 content between the calculation based on composition and the measurement. Data obtained from EDS show that only few Ho-165 exist in the surface of *microsphere*, in other word most Ho-165 exist inside the *microsphere*.

Key words : *Microsphere*, biodegradable, PLA, holmium, radiopharmaceutic

PENDAHULUAN

Microsphere adalah partikel berbentuk bola (*sphere*) berskala mikron, terbuat dari bahan keramik, gelas, atau polimer sebagai pengungkung gas, larutan, atau padatan dalam bentuk senyawa organik maupun anorganik. Tergantung pada jenis bahan pengungkung dan yang dikungkung, *microsphere* memiliki bidang aplikasi yang luas seperti kedokteran, pertanian, dan industri. Pengembangan berbagai *microsphere* baru juga masih banyak dilakukan baik dalam skala industri maupun laboratorium [1].

Dalam bidang kedokteran nuklir misalnya, *microsphere* yang mengandung radionuklida pemancar sinar- β telah digunakan untuk bahan terapi kanker hati [2,3]. *Microsphere* radioaktif untuk terapi kanker hati yang digunakan sampai saat ini, terbuat dari gelas

sehingga tidak terabsorpsi tubuh dan akan tetap tertinggal dalam jaringan tubuh dalam waktu yang lama, meskipun proses radioterapi telah selesai. Untuk itu, polimer yang mudah terbiodegradasi (biodegradabel) merupakan salah satu bahan alternatif sebagai pengganti bahan gelas.

Polimer *biodegradable* seperti polilaktat (*polylactic acid*, PLA), poligliserat (*poly glycolic acid*, PGA) dan derivatnya dapat terdegradasi dengan proses hidrolisis dalam tubuh dan terabsorpsi dalam waktu sekitar 1 bulan [4,5]. Karena dapat terabsorpsi dan tidak meracuni tubuh (*biocompatible*), PLA, PGA dan kopolimernya telah banyak digunakan dalam bidang kedokteran, seperti untuk sistem penyampaian obat (*drug delivery system*, DDS) [5], dan benang bedah operasi

[6,7]. Oleh karena itu, pengembangan *microsphere* berbasis polimer *biodegradable* untuk bahan radiofarmaka sangat menarik dan penting untuk dilakukan.

Pembuatan radiofarmaka untuk terapi kanker hati dalam bentuk *microsphere* dari polimer *biodegradable* yang mengandung radionuklida Holmium (Ho-166) sebagai pemancar sinar- β telah dirintis[8]. Ho-166 adalah pemancar sinar- β dan γ hasil iradiasi Ho-165 dengan neutron dalam reaktor nuklir. Dalam penelitian tersebut sampel dibuat dari Ho-165 dalam bentuk senyawa holmium asetil asetonat yang disintesis melalui reaksi antara holmium klorida dan asetil asetonat, dikungkung dalam *microsphere* PLA kemudian diiradiasi dalam teras reaktor nuklir. Penggunaan holmium asetil asetonat memungkinkan terjadinya ikatan kuat antara Ho-165 dan polimer melalui *ligand* asetil asetonat. Akan tetapi apabila holmium benar-benar terkungkung dalam *microsphere* dan bahan pengungkung tidak mengalami kerusakan fatal selama proses iradiasi, maka pengungkungan dengan ikatan kompleks holmium asetil asetonat tidak diperlukan. Dengan kata lain, *microsphere* polilaktat mengandung Ho-166 dapat dibuat dengan menggunakan oksida holmium (Ho_2O_3) dalam bentuk serbuk tanpa proses sintesis holmium asetil asetonat. Hal ini lebih mudah dan ekonomis untuk pembuatan *microsphere* dengan kandungan holmium yang tinggi. Di sisi lain holmium dalam bentuk oksida lebih stabil dibandingkan holmium logam sehingga tidak akan terjadi reaksi oksidasi dalam tubuh pasca terapi. Holmium dalam bentuk oksida juga memungkinkan ikatan hidrogen dengan polimer pengungkungnya.

Telah dilakukan penelitian yang bertujuan untuk pembuatan *microsphere* berbasis polimer biodegradabel polilaktat mengandung radionuklida holmium sebagai bahan radiofarmaka untuk terapi kanker hati[9]. Dalam makalah ini akan dilaporkan hasil karakterisasi *microsphere* PLA mengandung oksida holmium. Karakterisasi difokuskan pada penentuan bentuk dan ukuran *microsphere* serta keberadaan holmium di dalamnya.

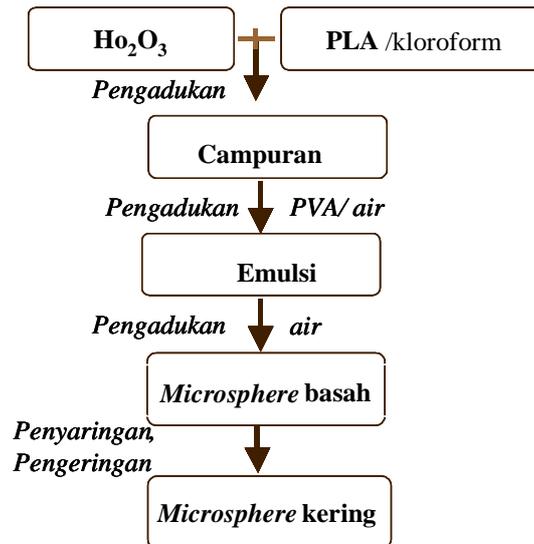
METODE PERCOBAAN

Penyiapan Sampel

Pembuatan *microsphere* PLA mengandung Ho-165 (Ho-PLA-MS) pada prinsipnya dilakukan dengan metode evaporasi larutan dalam air dari suatu emulsi sebagaimana telah dilaporkan di tempat terpisah [9]. Ringkasnya sebagai berikut.

Polilaktat (PLA) dalam bentuk pelet dilarutkan ke dalam khloroform dengan konsentrasi 10 % berat. Polivinil alkohol (PVA) dilarutkan ke dalam air dengan konsentrasi 5% berat. Serbuk Ho_2O_3 di tambahkan ke larutan PLA dengan komposisi tertentu. Selanjutnya larutan tersebut dimasukkan perlahan-lahan ke dalam

larutan PVA sambil diaduk selama 5 menit dengan kecepatan 1000 rpm. Kemudian emulsi tersebut di tuangkan ke dalam air dengan perbandingan volume 1 : 50 sambil diaduk selama 60 menit dengan kecepatan pengadukan 1000 rpm. Pelarut khloroform menguap selama pengadukan dibuktikan dengan terbentuknya padatan berwarna putih. Padatan *microsphere* dipisahkan dari air, dicuci kembali dengan air secukupnya untuk menghilangkan PVA kemudian dikeringkan. Skema proses pembuatan Ho-PLA-MS ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Skema proses pembuatan *microsphere* PLA mengandung Ho-165. (Ho-PLA-MS)

Dengan metode tersebut telah dibuat sampel Ho-PLA-MS dengan kandungan Ho-165 sebagaimana ditunjukkan pada Tabel 1. Kandungan Ho-165 per sampel dihitung berdasarkan fraksi berat Ho_2O_3 dalam *microsphere* dengan asumsi semua PVA dan pelarut tidak tersisa.

Tabel 1. Komposisi bahan dalam pembuatan Ho-PLA-MS.

No. Sampel	Larutan PLA 10% berat (mg)	Ho_2O_3 (mg)	Fraksi berat Ho_2O_3 (%)	Kandungan Ho-165 per sampel (% berat)
1	5.000	0	0	0
2	5.000	100	17	12,58

Karakterisasi

Semua karakterisasi dilakukan dengan peralatan di PTBIN-BATAN, Serpong. Bentuk dan ukuran Ho-PLA-MS ditentukan dengan *Scanning Electron Microscope* (SEM) merek Philip Type 505, yang dilengkapi dengan fasilitas *Electron Dispersion Spectrometry* (EDS). Analisis dengan EDS dilakukan untuk menentukan keberadaan Ho-165 pada permukaan *microsphere*.

Konfirmasi keberadaan dan kandungan Ho-165, selanjutnya dilakukan dengan metode *Neutron*

Karakterisasi Microsphere Polilaktat Mengandung Holmium-165 (Sudaryanto)

Activation Analysis (NAA). Ho-165 yang diisikan ke dalam *microsphere* awalnya adalah isotop stabil. Penembakan (iradiasi) neutron dalam teras reaktor dapat mengaktifkan Ho-165 menjadi Ho-166 yang memancarkan sinar β dan sinar γ .

Proses iradiasi dilakukan di Reaktor Serbaguna GA Siwabessy (RS-GAS) BATAN-Serpong pada saat reaktor beroperasi dengan daya 15 MW, pada fasilitas sistem rabbit yang memiliki fluks neutron termal sekitar 10^{13} n.cm⁻².det⁻¹. Dalam penelitian ini, pengujian dilakukan dengan berat sampel sekitar 10 mg dan waktu iradiasi 5 menit. Kandungan Ho dalam sampel ditentukan berdasarkan tingkat radioaktivitas yang diamati dengan kamera gamma yang terpasang di fasilitas NAA.

Untuk menentukan kandungan holmium dalam *microsphere* secara kuantitatif, dilakukan penghitungan aktifitas spesifik (Ao) dari energi gamma berdasarkan persamaan berikut [10];

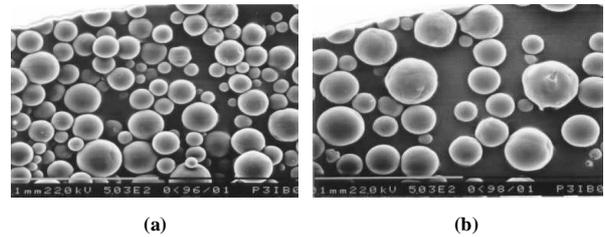
$$A_o = A_i \text{Exp}(\lambda t) \dots\dots\dots (1)$$

di mana A_i adalah aktifitas pada saat dilakukan pencacahan (*counting*), t adalah lama waktu dihitung dari selesai iradiasi hingga mulai pencacahan, dan $\lambda = (0,692/T^{1/2})$ dengan $T^{1/2}$ adalah waktu paruh holmium yakni 26,8 jam. A_o holmium dalam *microsphere* selanjutnya dibandingkan dengan A_o holmium murni yang telah diketahui beratnya dan diiradiasi serta diukur dengan kondisi yang sama.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Gambar 2. menunjukkan bentuk dan ukuran *microsphere* (a) tanpa Ho-165 dan (b) Ho-PLA-MS mengandung Ho-165 sebesar 12,58 % berat. Ukuran rata-rata masing-masing *microsphere* adalah sekitar 20 μ m dan 30 μ m. Secara visual keberadaan Ho di dalam *microsphere* dapat diketahui dari warnanya, yakni untuk *microsphere* yang tidak mengandung Ho, berwarna putih

sedangkan yang mengandung Ho berwarna krem atau tampak warna serbuk Holmium Oksida.

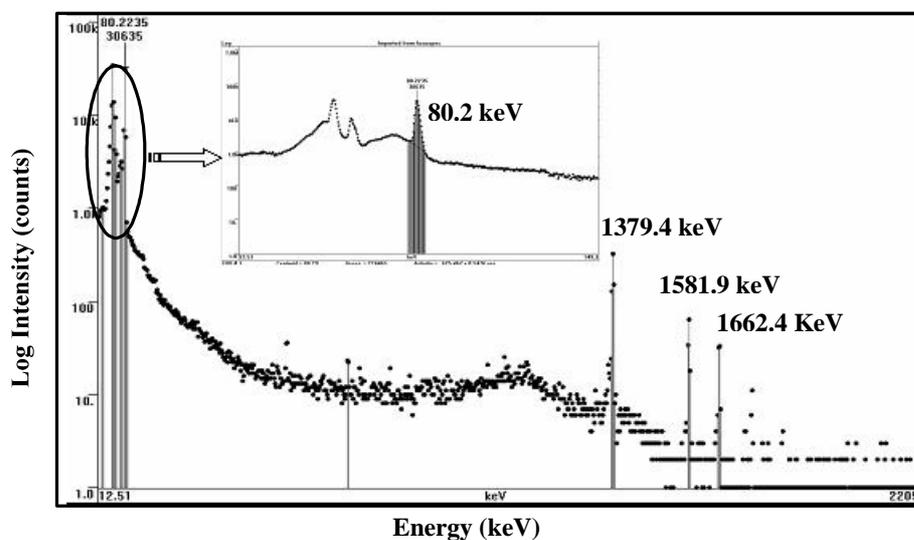


Gambar 2. Foto SEM dari *microsphere* berbasis PLA (a) tanpa Ho-165 (sampel no 1), dan (b) dengan 12,58% berat Ho-165 (sampel no 2), foto diambil dengan perbesaran 500 kali.

Selanjutnya keberadaan Ho-165 di dalam *microsphere* telah dikonfirmasi dengan NAA untuk mengetahui keberadaan Ho-165 pada *microsphere* secara keseluruhan, dan analisis EDS untuk mengetahui keberadaan Ho-165 pada permukaan *microsphere*.

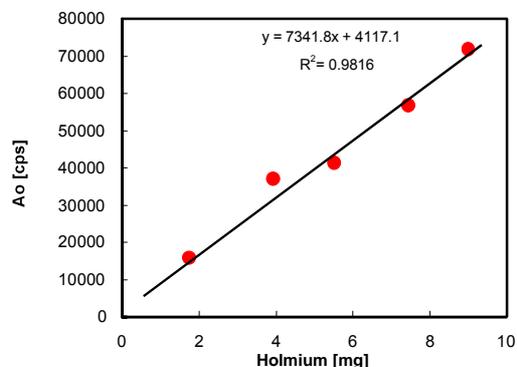
Gambar 3 menunjukkan spektrum- γ dari Ho-PLA-MS. Pasca iradiasi Ho-165 berubah menjadi Ho-166 yang bersifat radioaktif dan dalam proses peluruhannya memancarkan sinar γ dengan energi gamma ($E-\gamma$) sekitar 80 keV, 1379 keV, 1581, dan 1662 keV. Dari total sinar γ yang dipancarkan 98% diantaranya memiliki energi 80 keV. Dengan demikian secara kualitatif keberadaan holmium dalam *microsphere* dapat dicirikan dengan kemunculan puncak-puncak energi gamma tersebut, terutama pada energi gamma sekitar 80 keV. Dari hasil pengujian ini sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 3, dapat dipastikan keberadaan holmium dalam Ho-PLA-MS.

Selanjutnya untuk menentukan kandungan holmium dalam *microsphere* secara kuantitatif, telah dilakukan penghitungan aktifitas spesifik (A_o) dari energi gamma 80 keV. A_o holmium dalam *microsphere* selanjutnya dibandingkan dengan A_o holmium murni



Gambar 3. Spektrum- γ dari Ho-PLA-MS [T irrd = 5 menit, Td = 2 hari, Detektor: HPGc Koaxial Resolusi Tinggi].

yang diukur dengan kondisi yang sama. Ao holmium murni sebagai fungsi berat ditunjukkan pada Gambar 4. Berdasarkan garis yang menunjukkan hubungan antara berat dan Ao holmium murni seperti ditunjukkan pada Gambar 4 dan data Ao Ho-PLA-MS, kandungan Ho-165 dalam Ho-PLA-MS dapat ditentukan.



Gambar 4. Aktivitas spesifik sinar γ holmium sebagai fungsi berat.

Hasil perhitungan kandungan Ho-165 berdasarkan komposisi dan hasil pengukuran dengan NAA dan EDS ditunjukkan pada Tabel 2

Tabel 2. Kandungan Ho-165 dalam Ho-PLA-MS berdasarkan komposisi dan hasil pengukuran dengan NAA dan EDS.

No. Sampel	Kandungan Ho-165 (% berat)		
	Komposisi awal	NAA	EDS
2	12,58	14,78	2,26

Hasil pengukuran dengan NAA menunjukkan keselarasan kandungan Ho-165 dalam sampel dengan komposisi awal. Hasil perhitungan berdasarkan hasil pengukuran dengan NAA menunjukkan nilai yang lebih besar daripada komposisi, hal ini dapat diartikan bahwa ada sebagian PLA yang hilang dalam proses pembuatan sampel. Kehilangan PLA dalam proses pembuatan dapat terjadi dalam proses penyaringan, yang mana *microsphere* berukuran kecil dan kemungkinan tidak mengandung Ho-165 tidak tersaring. Dengan demikian kandungan Ho-165 hasil pengukuran dengan NAA dapat diartikan sebagai kandungan yang sebenarnya. Kandungan Ho dipermukaan *microsphere* hasil pengukuran dengan EDS sebesar 2,26 % berat. Hal ini menunjukkan bahwa mayoritas Ho terkungkung di bagian dalam *microsphere*.

KESIMPULAN

Telah dapat dibuat *microsphere* mengandung Ho-165 dengan ukuran sekitar 30 μm . Keberadaan Ho-165 dalam *microsphere* dapat dipastikan berdasarkan kemunculan puncak energi gamma sekitar 80 KeV. Hasil analisis dengan NAA menunjukkan adanya keselarasan antara kandungan Ho-165 hasil perhitungan berdasarkan

komposisi dan pengukuran. Dari data EDS diketahui bahwa hanya sebagian kecil Ho terkungkung di permukaan *microsphere* (2,26%), dengan kata lain mayoritas Ho-165 terkungkung di bagian dalam *microsphere*. Keberadaan mayoritas Ho-165 di bagian dalam *microsphere* diharapkan memberikan stabilitas pengungkungan yang ditandai dengan rendahnya nilai pelepasan radionuklida dalam masa inkubasi, sehingga dapat digunakan sebagai bahan radiofarmaka.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih disampaikan kepada Kementerian Riset dan Teknologi, dan Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia, atas bantuan dana melalui program Riset Unggulan Terpadu ke X (RUT-X).

DAFTARACUAN

- [1]. DAGANI, R.; *C & EN*, **19** (1994) 33-35
- [2]. 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. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **30** (1994) 715-720
- [3]. HAFELI, U.O., ROBETS, W.K., PAUER G. J., KRAEFT, A. K., MACKLIS, R. M.; *Appl. Radiat. Isot.*, **54** (2002) 869-879
- [4]. PARK, T.G.; *Biomaterials*, **16** (1995) 1123-1130
- [5]. OGAWA. Y, YAMAMOTO, M., OKADA, H., YASHIKI, T., SHIMAMOTO, T; *Chem. Pharm. Bull.*, **36** (1988) 1095-1103
- [6]. CHU, C.C.; *J. Biomed. Mater. Res.*, **16** (1982) 117-124
- [7]. US Paten 3,297,033
- [8]. 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
- [9]. SUDARYANTO, SUDIRMAN, ALOMA KARO KARO, INDRA GUNAWAN, TRI DARWINTO, and WAHYUDIANINGSIH; *Prosiding Simposium Nasional Polimer IV*, HPL, (2003) 181-187
- [10]. FAIRES, R.A, BOSWELL G.G.J., *Radioisotope Laboratory Techniques*, Fourth Edition, Butterworths & Co Ltd, Toronto, (1981)