

## PENGARUH KONSENTRASI POLIVINIL ALKOHOL PADA SINTESIS MIKROSFER BERBASIS POLILAKTAT DENGAN METODE ULTRASONIK

Indra Gunawan, Sudaryanto, dan Tri Darwinto

Puslitbang Iptek Bahan (P3IB) - BATAN  
Kawasan Puspiptek, Serpong, Tangerang 15314

### ABSTRAK

**PENGARUH KONSENTRASI POLIVINIL ALKOHOL PADA SINTESIS MIKROSFER BERBASIS POLILAKTAT DENGAN METODE ULTRASONIK.** Telah dilakukan sintesis mikrosfer berbasis polimer polilaktat (PLA) dengan menggunakan teknik ultrasonik. Mikrosfer berbasis polimer *biodegradable* PLA dapat digunakan sebagai bahan pengungkung radiofarmaka (*drug delivery*) yang dapat digunakan untuk terapi tumor. Proses emulsifikasi dilakukan dengan mencampurkan larutan PLA di dalam kloroform pada konsentrasi 3 % b/v dengan larutan polivinil alkohol di dalam air sebagai larutan pengemulsi yang diragamkan pada konsentrasi 7,5 %; 5,0 %; 3,0 % dan 2,5 % b/v dengan menggunakan *ultrasound bath* selama 30 menit. Tahapan evaporasi dilakukan dengan mencampur sistem emulsi yang diperoleh menggunakan motor pengaduk pada kecepatan tetap 1000 rpm selama 60 menit. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa ukuran dan bentuk mikrosfer dipengaruhi oleh konsentrasi larutan pengemulsi. Hasil karakterisasi menggunakan *simultaneous thermal analyzer* menunjukkan bahwa bahan mikrosfer terbentuk memiliki sifat tahan panas yang tidak dipengaruhi oleh parameter proses sintesis. Karakterisasi sifat kekristalinitasan bahan dilakukan dengan menggunakan *x-ray diffractometer* menunjukkan bahwa bahan mikrosfer hasil sintesis memiliki derajat kristalinitas relatif tinggi, sehingga mikrosfer terbentuk dimungkinkan tidak mengalami kerusakan ketika dilakukan iradiasi.

**Kata kunci :** Mikrosfer, ultrasonik, polivinil alkohol, polilaktat.

### ABSTRACT

**THE INFLUENCE OF POLYVINYL ALCOHOL CONCENTRATION TO SYNTHESIZE POLYLACTIDE BASED MICROSPHERE BY USING ULTRASOUND TECHNIQUE.** It has been done the synthesis of microsphere based on polylactide acid (PLA) by using ultrasound technique. Microsphere based on biodegradable polylactid acid is used to deliver radiopharmacy therapy. Mixing PLA solution of chloroform at concentration of 3 % w/v to polyvinyl alcohol solution of water that is varied at concentration of 7.5; 5.0; 3.0; and 2.5 w/v by using ultrasound bath apparatus for 30 minutes long does emulsification process. Meanwhile mixing of prepared emulsion system with usual motor at constant speed of 1000 rpm for 60 minutes long does evaporation step. The result shown that the size and shape of microsphere was influenced by polymer concentrations. From its characterization by using simultaneous thermal analyzer could be concluded that thermal properties of microsphere was not influenced by parameter of the process. The crystallinity of microsphere is measured by using X-ray diffractometer. From the measurement it is found that the degree of crystalinity is high enough that the microsphere is expected more stable while irradiation.

**Key words :** microsphere, ultrasound, polyvinyl alcohol, polylactic.

### PENDAHULUAN

Mikrosfer adalah partikel berbentuk bola berskala mikron, terbuat dari bahan keramik, kaca atau polimer sebagai pengungkung gas, larutan atau padatan dalam bentuk senyawa organik maupun anorganik. Bergantung pada jenis bahan pengungkung dan yang dikungkung mikrosfer memiliki bidang aplikasi luas seperti kedokteran, pertanian dan industri. Pengembangan berbagai mikrosfer baru juga masih banyak dilakukan baik dalam skala industri maupun akademik [1].

Mikrosfer berbasis polimer *biodegradable* seperti polilaktat (PLA) dan turunannya telah diaplikasikan di bidang kedokteran dalam *drug delivery system* (DDS) sebagai pengontrol hormon dalam darah [2]. Aplikasi di bidang kedokteran nuklir sebagai pembawa radionuklida juga tengah diupayakan walau masih dalam tahap penelitian [3,4].

Mikrosfer dapat dibuat dengan berbagai metode di antaranya adalah emulsifikasi, pemisahan fasa

dan *spray drying* [5]. Pada metode emulsifikasi pembuatan mikrosfer diikuti dengan penguapan pelarut dalam air sehingga kadang juga disebut dengan metode penguapan pelarut [3]. Proses pembuatan mikrosfer dengan metode emulsifikasi dapat dilakukan sebagai berikut; polimer dilarutkan ke dalam pelarut yang mudah menguap dan tidak bercampur dengan air, seperti kloroform dan dicampur dengan air yang mengandung pengemulsi, biasanya adalah polivinil alkohol (PVA). Campuran kemudian diaduk dengan kondisi tertentu menggunakan pengaduk biasa atau ultrasonik. Emulsi terbentuk selanjutnya dituangkan ke dalam air dalam jumlah yang banyak sambil diaduk dengan kecepatan dan waktu tertentu. Dalam proses ini kloroform menguap dan terbentuk mikrosfer berupa butiran padat berwarna putih. Mikrosfer terbentuk selanjutnya disaring dan dikeringkan.

Ukuran mikrosfer merupakan salah satu syarat yang harus diperhatikan dalam penggunaannya. Pada umumnya ukuran mikrosfer tidak boleh lebih dari 250  $\mu\text{m}$  [5]. Dalam aplikasinya sebagai bahan radiofarmaka mikrosfer dituntut memiliki ukuran kurang dari 50  $\mu\text{m}$  dengan sifat ketahanan terhadap radiasi harus bagus [3,4]. Bentuk dan ukuran mikrosfer sangat dipengaruhi oleh kondisi pembuatannya. Bentuk dan ukuran mikrosfer yang dihasilkan dengan metode emulsifikasi sangat bergantung pada jumlah emulsi terbentuk. Jumlah emulsi terbentuk dipengaruhi oleh kondisi proses pembuatan, diantaranya adalah kondisi pengadukan, konsentrasi polimer, dan konsentrasi pengemulsi.

Pembuatan mikrosfer berbasis PLA dengan arah aplikasi sebagai bahan radiofarmaka telah dilakukan [6]. Dalam laporan tersebut dikemukakan tentang pengaruh kondisi pengadukan pada bentuk dan ukuran mikrosfer yang dihasilkan, tetapi belum disinggung tentang pengaruh konsentrasi polimer dan konsentrasi pengemulsi. Perlu dilakukan studi tentang pengaruh konsentrasi PVA sebagai larutan pengemulsi pada proses pembuatan mikrosfer berbasis PLA. Dalam makalah ini akan dilaporkan tentang pengaruh konsentrasi PVA sebagai pengemulsi pada sintesis mikrosfer berbasis PLA. Berbeda dengan teknik yang telah dilaporkan sebelumnya [6,7], pada penelitian ini proses emulsifikasi dilakukan dengan alat ultrasonik. Hasil yang diharapkan dari studi ini adalah melakukan pendekatan lain di dalam pembuatan mikrosfer berbasis polilaktat sebagai bahan pembawa radiofarmaka.

Teknik ultrasonik dapat digunakan untuk sintesis mikrosfer karena gelembung mikro dapat ditimbulkan oleh fenomena kavitasi gelombang suara di dalam larutan. Kavitasi adalah pembentukan gelembung mikro di dalam cairan karena terdapatnya tekanan negatif di dalam larutan. Gelembung-gelembung ini akan membesar setelah beberapa putaran sehingga mencapai ukuran kesetimbangannya, yaitu keadaan dimana frekuensi resonansi gelembung bersesuaian dengan frekuensi

suara yang diberikan. Frekuensi suara yang dapat menghasilkan gelombang ultrasonik terletak antara 20 dan 40 kHz [8].

## METODE PERCOBAAN

### Bahan

Polimer *biodegradable* polilaktat (PLA, bobot molekul 39.000) dalam bentuk pelet diperoleh dari *Wako* (Jepang). Polivinil alkohol (PVA, bobot molekul 72.000) diperoleh dari *Merck* (Jerman). Pelarut yang digunakan adalah kloroform dengan standar pro analisis diperoleh dari *Merck* (Jerman) untuk melarutkan PLA dan air demineralisasi untuk melarutkan PVA.

### Pembuatan

PLA dilarutkan ke dalam kloroform dengan konsentrasi 3 % b/v. PVA dilarutkan ke dalam air dengan konsentrasi diragamkan 7,5 % ; 5,0 % ; 3,0 % ; dan 2,5 % b/v. Proses emulsifikasi dilakukan dengan mencampurkan larutan PLA ke dalam larutan PVA dengan nisbah volume sama besar (1:1). Campuran kemudian diaduk dengan menggunakan *ultrasound bath* selama 30 menit. Digunakan *ultrasound bath* tipe *Telsonic TUO-75 dL* dengan frekuensi 35 kHz, dan daya 60 W. Proses evaporasi dilakukan dengan cara menuangkan emulsi terbentuk dari proses emulsifikasi, ke dalam 500 mL air sambil diaduk dengan menggunakan motor pengaduk pada kecepatan tetap 1000 rpm selama 60 menit. Mikrosfer terbentuk selanjutnya disaring dan dikeringkan dengan menggunakan oven pada 40°C selama 4 jam.

### Karakterisasi

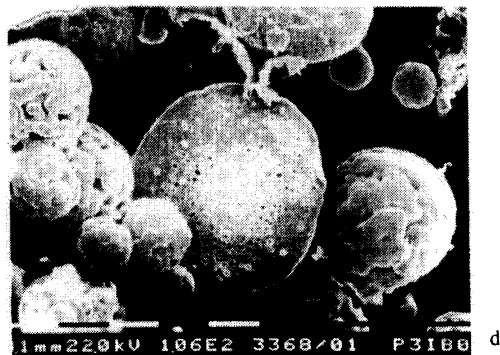
Bentuk dan ukuran mikrosfer ditentukan dengan menggunakan *scanning electron microscope* (SEM) Philip 505. Bahan uji terlebih dahulu dilapisi dengan emas (Au) agar konduktif dengan menggunakan alat *sputtering*. Identifikasi ketahanan panas dilakukan dengan menggunakan *simultaneous thermal analyzer* (STA) Setaram TAG 24. Uji kristalinitas bahan dilakukan dengan menggunakan *X-ray powder diffractometer* (XRD) Shimadzu XD-610. Ketiga peralatan karakterisasi terdapat di laboratorium BBI- P3B-BATAN Serpong.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

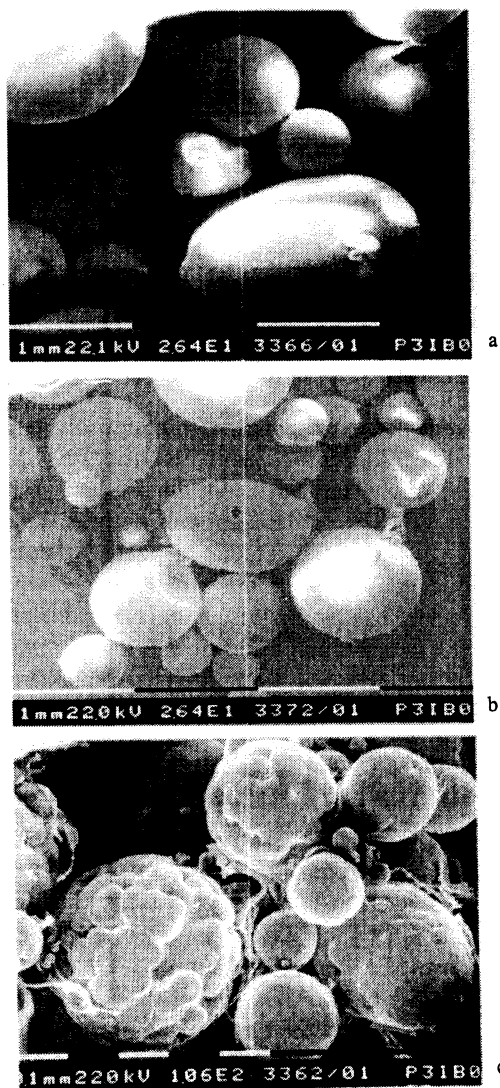
Telah dilakukan sintesis mikrosfer dengan konsentrasi polimer pengemulsi diragamkan dan proses emulsifikasi dilakukan dengan alat ultrasonik. Bentuk dan ukuran mikrosfer yang dihasilkan ditentukan dengan menggunakan SEM terlihat di Gambar 1. Pada Gambar tersebut terlihat bahwa ukuran dan bentuk mikrosfer dipengaruhi oleh konsentrasi larutan polimer pengemulsi. Pada konsentrasi PVA sebagai pengemulsi

tinggi (7,5 % b/v) terbentuk mikrosfer yang masih mengumpul, tidak terpisah menjadi mikrosfer yang berdiri sendiri. Hal ini disebabkan oleh konsentrasi pengemulsi tinggi menyebabkan kekentalan (viskositas) larutan juga tinggi.

Penggunaan gelombang ultrasonik pada larutan akan membentuk dan memecah gelembung mikro (kavitas) dan menimbulkan gaya geser. Seperti diketahui viskositas adalah pengukuran hambatan terhadap gaya geser. Viskositas larutan polimer pengemulsi tinggi menyebabkan hambatan terhadap gaya geser juga tinggi, sehingga mikrosfer terbentuk masih mengumpul dan mengumpul, belum terpisah menjadi mikrosfer berdiri sendiri. Hasil ini terlihat dengan jelas pada Gambar 1a dan Gambar 1b. Pada konsentrasi PVA lebih rendah (2,5 % b/v) yang diperlihatkan oleh Gambar 1d menunjukkan bahwa pada konsentrasi tersebut diperoleh mikrosfer yang tidak lagi mengumpul membentuk gumpalan, tetapi sudah terpecah menjadi mikrosfer berdiri sendiri dengan ukuran beragam pada 100 – 500  $\mu\text{m}$ . Dibandingkan dengan hasil penelitian sejenis dengan pengadukan menggunakan motor biasa, mikrosfer terbentuk pada

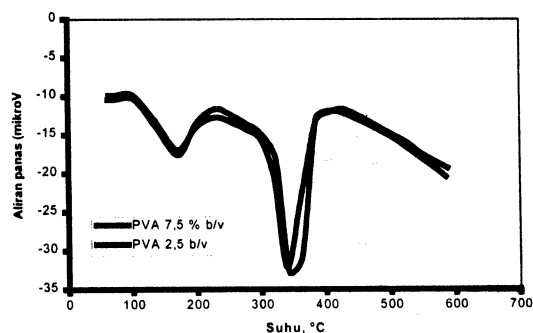


Gambar 1. Bentuk dan ukuran mikrosfer yang diambil dengan menggunakan SEM pada berbagai konsentrasi larutan PVA ketika proses sintesis, (a) PVA 7,5 % b/v, (b) PVA 5 % b/v, (c) PVA 3 % b/v dan (d) 2,5 % b/v. Konsentrasi PLA dibuat tetap 3 % b/v.



penelitian ini memiliki ukuran lebih besar. Namun demikian penggunaan mikrosfer dengan menggunakan teknik ultrasonik sebagai pengungkung radiofarmaka masih dapat dipertimbangkan mengingat beberapa bagian mikrosfer berukuran kurang dari 50  $\mu\text{m}$ .

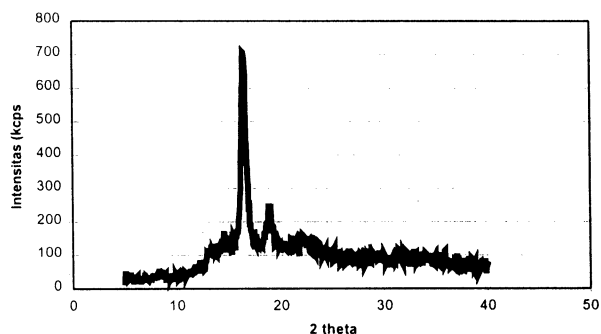
Analisis ketahanan panas dilakukan dengan menggunakan *simultaneous thermal analyzer* (STA). Kurva STA bahan mikrosfer berbasis PLA dengan konsentrasi larutan PVA sebagai pengemulsi 7,5 % dan 2,5 % b/v ditunjukkan dengan Gambar 2. terlihat bahwa konsentrasi larutan PVA sebagai pengemulsi tidak berpengaruh pada sifat ketahanan panas bahan mikrosfer yang dihasilkan Hasil ini ditunjukkan oleh kurva ST kedua bahan mikrosfer yang disiapkan pada konsentrasi polimer pengemulsi berbeda memiliki pola yang sama dan berimpit. Puncak pertama adalah puncak eksotermis yang memberikan informasi mengenai titik rekristalisasi ( $T_c$ ). Titik rekristalisasi adalah suhu ketika bahan polimer membentuk kristal atau tersusun kembali ke formasi lebih teratur sebelum pemanasan berlanjut sehingga meleleh.  $T_c$  bahan mikrosfer berbasis PLA berkisar pada 100°C dan entalpi rekristalisasi  $\Delta H_c = 0,476 \text{ J/g}$ . Puncak kedua dan ketiga adalah puncak endotermis berturut-turut memberikan informasi mengenai suhu leleh polimer PLA,  $T_m = 172,83^\circ\text{C}$  dengan entalpi leleh  $\Delta H_m = -20,42 \text{ J/g}$  dan suhu dekomposisi  $T_d = 355,1^\circ\text{C}$  dengan entalpi



Gambar 2. Kurva *simultaneous thermal analyzer* (STA) bahan mikrosfer berbasis polilaktat dengan konsentrasi larutan PVA sebagai pengemulsi 7,5 dan 2,5 % b/v.

dekomposisi  $\Delta H_d = -50,13$  J/g. Dengan diketahuinya data analisis termal ini maka batasan ketahanan bahan mikrosfer karena pengaruh panas telah diketahui, sehingga penggunaan mikrosfer berbasis PLA untuk radiofarmaka dapat dipertimbangkan.

Dari analisis ketahanan panas bahan mikrosfer yang dihasilkan tidak dipengaruhi oleh parameter proses sintesis, artinya mikrosfer yang dihasilkan memiliki sifat termal sama, perbedaan hanya terletak pada bentuk dan ukuran butiran mikrosfer. Uji kekristalan bahan mikrosfer dilakukan dengan menggunakan *X-ray diffractometer* (XRD) untuk satu cuplikan bahan mikrosfer, yang ditunjukkan dengan Gambar 3. Kristalinitas mikrosfer berbasis polimer PLA untuk bahan radiofarmaka sangat penting diketahui karena terkait dengan ketahanan radiasi, maupun *biodegradability* [5]. Fasa kristalin mikrosfer berbasis PLA ditunjukkan oleh pola difraksi menajam dan tinggi dengan puncak-puncak difraksi pada sudut  $16,5^\circ$ ,  $19^\circ$  dan  $22,5^\circ$ . Kristalinitas yang tinggi dari bahan mikrosfer ini sangat menguntungkan ditinjau dari penggunaannya sebagai pengungkung radiofarmaka, karena jika dikenakan radiasi maka bahan dengan kristalinitas tinggi akan tidak mudah terurai dibandingkan bahan polimer amorf.



Gambar 3. Pola difraksi sinar-X mikrosfer berbasis PLA

## KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ukuran dan bentuk mikrosfer dipengaruhi oleh konsentrasi larutan polimer pengemulsi, sedangkan ketahanan panas bahan mikrosfer yang dihasilkan tidak dipengaruhi oleh parameter proses sintesis. Fasa kristalin mikrosfer berbasis PLA dianalisis dengan menggunakan *X-ray diffractometer* (XRD) ditunjukkan oleh pola difraksi menajam dan tinggi dengan puncak difraksi pada sudut  $16,5^\circ$ ,  $19^\circ$  dan  $22,5^\circ$ . Bahan dengan kristalinitas tinggi akan tidak mudah terurai dibandingkan bahan polimer amorf ketika dikenakan proses irradiasi, sehingga penggunaan mikrosfer berbasis PLA sebagai pengungkung radiofarmaka dapat dipertimbangkan.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Diucapkan terimakasih kepada Sdr. Ari Handayani atas bantuan pengambilan data SEM, Sdr. Sugik

Sugiantoro atas bantuan pengambilan data STA, dan Sdr. Bambang Sugeng atas pengambilan data XRD.

## DAFTAR ACUAN

- [1]. DAGANI,R., *C&EN*, **19**, (1994), 33-35.
- [2]. HAFELI, O.U., ROBETS, W.K., PAUER, G.J., KRAEFT, S.K., MACKLIS, R.M., *Applied Radiation and Isotop*, **54** (2001), 869-879.
- [3]. 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
- [4]. 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
- [5]. PARK,T.G., *Biomaterials*, **16**, (1995), 1123-1130.
- [6]. SUDARYANTO,SUDIRMAN,KAROKARO, A., GUNAWAN, I., DARWINTO, T., dan WAHYUDIANINGSIH, "Pembuatan Microsphere berbasis Polimer Biodegradable Polilaktat", *Symposium Nasional Polimer IV*, Jakarta, (2003)
- [7]. GUNAWAN,I., DARWINTO,T., SUDARYANTO, HANDAYANI,A., "Sintesis dan Karakterisasi Microsphere berbasis Polimetil Metakrilat (PMMA)", *Seminar Sains dan Teknologi Nuklir*. Bandung (2003)
- [8]. MASON,T.J., *Sono Chemistry*, Oxford Science Publication, 1., New York, (1999) 20