

PEMBUATAN *MICROSPHERE* BERBASIS POLIMER *BIODEGRADABLE* POLILAKTAT

Sudaryanto, Sudirman, Aloma Karo Karo, Indra Gunawan,
Tri Darwinto, dan Wahyudianingsih
Puslitbang Iptek Bahan (P3IB)-BATAN
Kawasan Puspiptek, Serpong, Tangerang 15314

ABSTRAK

PEMBUATAN *MICROSPHERE* BERBASIS POLIMER *BIODEGRADABLE* POLILAKTAT. Pembuatan *Microsphere* berbasis polimer *biodegradable* polilaktat (PLA) dengan sasaran sebagai bahan radiofarmaka telah dilakukan. Pembuatan dilakukan dengan metoda emulsifikasi yang dilanjutkan evaporasi pelarut dalam air. Optimasi kondisi pembuatan telah dipelajari untuk mendapatkan *microsphere* dengan ukuran yang diharapkan. *Microsphere* berbasis PLA yang telah dibuat dikarakterisasi dengan mikroskop elektron, dan difraksi sinar X. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa ukuran dan homogenitas *microsphere* sangat dipengaruhi oleh waktu dan kecepatan pengadukan pada saat proses emulsifikasi maupun evaporasi pelarut dalam air. Hasil pengukuran dengan difraksi sinar X menunjukkan bahwa kristalinitas *microsphere* yang dihasilkan serupa dengan PLA dalam bentuk film hasil *casting*.

Kata kunci : *Microsphere*, *Biodegradable*, Polilaktat, Radiofarmaka

ABSTRACT

PREPARATION OF *MICROSPHERE* BASED ON *BIODEGRADABLE* POLY(LACTIC ACID). *Microsphere* based on biodegradable polymer poly(lactic acid) (PLA) for radiopharmaceutical material has been prepared. The preparation has been done by emulsification method which continuing by solvent evaporation in water. Optimum conditions for preparation have been investigated in order to obtain *microsphere* with a desired size. The prepared *microsphere* was characterized by using electron microscopy and X-ray diffraction method. Results show that the *microsphere* size and homogeneity were strongly affected by stirring time and speed during emulsification and solvent evaporation process. Results from X-ray diffraction measurement show that crystallinity of the *microsphere* is similar to the PLA film from casting process.

Key words : *Microsphere*, *Biodegradable*, Poly(lactic acid), Radiopharmaceutical

PENDAHULUAN

Microsphere adalah partikel berbentuk bola 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, industri dan lain-lain. Pengembangan berbagai *microsphere* baru juga masih banyak dilakukan baik dalam skala industri maupun akademik [1].

Dalam bidang kedokteran nuklir, *microsphere* yang mengandung partikel radioaktif pemancar sinar β sangat berguna untuk bahan terapi kanker hati. *Microsphere* radioaktif dibuat

dengan cara mempersiapkan *microsphere* yang berisi radionuklida, kemudian diaktifkan dengan cara diirradiasi dengan neutron sehingga terbentuk radioisotop dari radionuklida tersebut. Setelah diaktifkan *microsphere* yang mengandung partikel radioaktif tersebut akan memancarkan sinar radioaktif dengan karakteristik, kekuatan dan waktu paruh tertentu sesuai dengan jenis radionuklida dan kondisi (dosis dan waktu) irradiasi yang digunakan [2,3].

Proses terapi dilakukan dengan menyuntikkan *microsphere* radioaktif tersebut ke dalam pembuluh darah yang menuju jaringan tumor. Selanjutnya sinar β yang dipancarkan akan menghancurkan tumor tanpa merusak jaringan

normal di sekitarnya. Proses yang dikenal dengan istilah *radioembolization therapy* ini lebih memberikan alternatif daripada operasi yang sering kali tidak mungkin dilakukan [2-6].

Saat ini, *microsphere* radioaktif yang telah digunakan dalam kedokteran nuklir terbuat dari gelas sebagai bahan pengungkung dan Yttrium-90 atau Phosphorus-32 sebagai radionuklida yang dikungkung, diproduksi oleh suatu perusahaan di Kanada [4,5]. Tetapi, bahan pengungkung yang berupa gelas tidak terabsorpsi tubuh sehingga akan tetap tertinggal dalam jaringan tubuh dalam waktu yang lama sekalipun proses radioterapi telah selesai.

Polimer *biodegradable* seperti polilaktat (*polylactic acid*, PLA) poliglikolat (*poly glycolic acid*, PGA) dan derivatnya dapat terdegradasi dengan proses hidrolisis dalam tubuh dan terabsorpsi dalam waktu sekitar 1 bulan [7,8]. 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) [8], benang bedah operasi [9,10] dan lain-lain [11]. Maka pengembangan *microsphere* berbasis polimer *biodegradable* untuk bahan radiofarmaka, sangat menarik dan penting untuk dilakukan.

Penelitian ini bertujuan membuat *microsphere* berbasis polimer *biodegradable* dengan sasaran sebagai bahan radiofarmaka. Dalam makalah ini akan dilaporkan tentang pembuatan *microsphere* berbasis PLA tanpa radionuklida dengan memfokuskan pada pengaruh kondisi proses.

METODE PERCOBAAN

Bahan dan peralatan

Semua bahan kimia digunakan sebagaimana yang diterima tanpa perlakuan khusus. Polimer *biodegradable* polilaktat (PLA, berat molekul 39,000) dalam bentuk *pellet* diperoleh dari Wako (Jepang). Polivinil alkohol (PVA, berat molekul 72,000) diperoleh dari Merck (Jerman). Pelarut yang digunakan adalah *chloroform* dengan standar pro analisis diperoleh

dari Merck (Jerman). Peralatan yang digunakan terdiri atas peralatan gelas, pengaduk, dan *drier*.

Pembuatan *microsphere*

Pembuatan *microsphere* dilakukan dengan metode evaporasi larutan dalam air dari suatu emulsi [7].

PLA dilarutkan ke dalam khloroform dengan konsentrasi 10%w/w. PVA dilarutkan ke dalam aquades dengan konsentrasi 5 %w/w. Proses emulsifikasi dilakukan dengan mencampurkan larutan PLA ke dalam larutan PVA dengan perbandingan volume yang sama besar (1:1). Campuran kemudian diaduk dengan kecepatan dan waktu tertentu. Sedangkan proses evaporasi dalam air dilakukan dengan cara menuangkan emulsi yang terbentuk dari proses emulsifikasi, ke dalam air sambil diaduk dengan kecepatan dan waktu tertentu. Dalam proses ini khloroform menguap dan terbentuk *microsphere* berupa butiran padat berwarna putih. *Microsphere* yang terbentuk selanjutnya disaring dan dikeringkan dengan *drier*. Kondisi pembuatan ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Sampel *microsphere* dan kondisi pembuatannya.

Kode sampel	Kondisi emulsifikasi		Kondisi evaporasi	
	Kecepatan (rpm)	Waktu (menit)	Kecepatan (rpm)	Waktu (menit)
MS-1	200	5	1,000	60
MS-2	1,000	5	1,000	60
MS-3	2,000	5	1,000	60
MS-4	1,000	3	1,000	60
MS-5	1,000	10	1,000	60
MS-6	1,000	5	200	60
MS-7	1,000	5	2,000	60
MS-8	1,000	5	1,000	30
MS-9	1,000	5	1,000	120

Pengujian

Pengujian dilakukan dengan peralatan di P3IB-BATAN, Serpong. Bentuk dan ukuran *microsphere* ditentukan dengan *Scanning Electron Microscope* (SEM) merek Philip Type

505. Rata-rata ukuran *microsphere* ditentukan berdasarkan ukuran *microsphere* yang dipandang mewakili keseluruhan identifikasi kristalinitas dilakukan dengan *X-Ray Diffraction* (XRD) merek Shimadzu, Jepang.

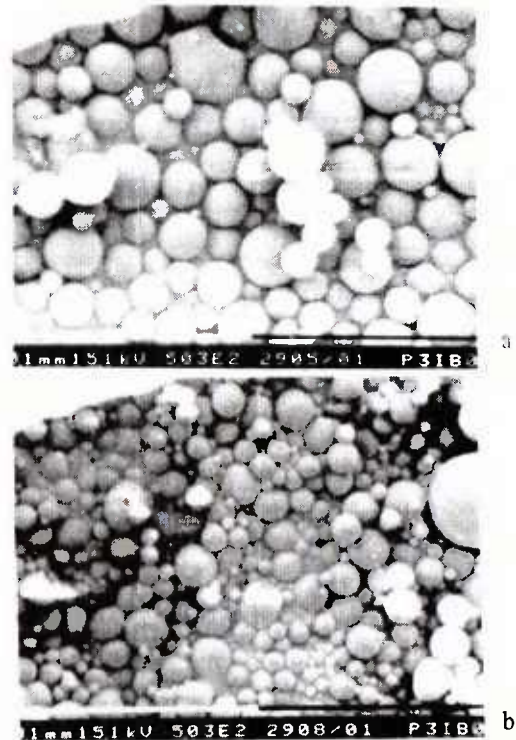
HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengaruh kondisi proses emulsifikasi

Pembentukan emulsi terjadi dari proses pengadukan campuran larutan PLA dalam *chloroform* dan larutan PVA dalam air. *Chloroform* dan air tidak bercampur, sehingga sebelum dilakukan pengadukan, terpisah menjadi dua lapisan dengan kondisi *chloroform* di bawah dan air di atas sebagai akibat perbedaan berat jenis. Pada saat dilakukan pengadukan, terbentuk emulsi yang berasal dari gelembung-gelembung *chloroform* dalam air. Campuran pun menjadi berwarna putih susu, yang tetap bertahan sekalipun pengadukan telah dihentikan. Karena volume air dalam campuran lebih banyak dari pada *chloroform*, maka dapat dipastikan bahwa dalam sistem emulsi yang terbentuk, *chloroform* yang mengandung PLA terdispersi dalam medium air. Sedangkan PVA, dalam hal ini berfungsi sebagai *emulsifier*. Hubungan antara kondisi proses emulsifikasi dengan bentuk dan ukuran *microsphere* yang dihasilkan ditunjukkan pada Gambar 1.

Gambar 1 menunjukkan pengaruh kecepatan pengadukan pada proses emulsifikasi terhadap bentuk dan ukuran *microsphere* yang dihasilkan. Kondisi evaporasi dan lain-lain pada masing-masing sampel dibuat sama. Ukuran rata-rata untuk *microsphere* yang dibuat dengan kecepatan pengadukan 1,000 rpm dan 2,000 rpm masing-masing adalah sekitar 20 μm (Gambar 1(a)) dan 5 μm (Gambar 1(b)). Dari data ini dapat diketahui bahwa semakin tinggi kecepatan pengadukan semakin kecil ukuran *microsphere* yang dihasilkan. Foto SEM untuk MS-1, yakni *microsphere* yang dibuat dengan kecepatan pengadukan yang lambat pada proses emulsifikasi, tidak diambil karena ukurannya terlalu besar (dalam orde mm). Hal ini juga menunjukkan bahwa semakin tinggi kecepatan pengadukan semakin kecil ukuran *microsphere* yang

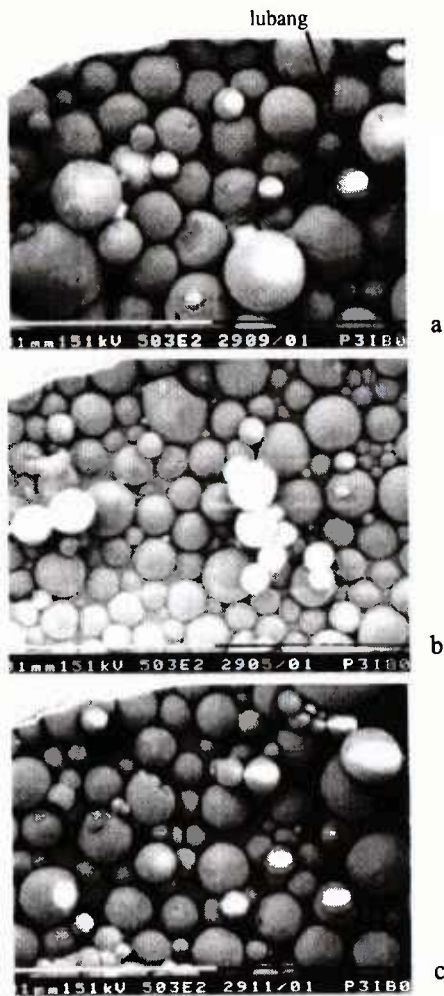
dihasilkan. Fenomena ini dapat diperkirakan karena semakin tinggi kecepatan pengadukan, semakin kecil ukuran gelembung yang terbentuk atau semakin kecil ukuran partikel yang terdispersi dalam sistem emulsi, sehingga pada akhirnya semakin kecil pula ukuran *microsphere* yang terbentuk.



Gambar 1. Foto SEM dari *microsphere* berbasis PLA yang dibuat dengan berbagai kecepatan pengadukan pada proses emulsifikasi (a) 1,000 rpm (MS-2), (b) 2,000 rpm (MS-3); dan waktu pengadukan 5 menit. Foto diambil dengan perbesaran 500 kali, satu strip pada skala adalah 100 μm .

Gambar 2 menunjukkan pengaruh variasi waktu pengadukan pada proses emulsifikasi terhadap ukuran *microsphere*. Waktu emulsifikasi dan lain-lain semua dibuat sama. Waktu emulsifikasi, diambil di bawah 10 menit untuk menghindari terjadinya penguapan *chloroform* terlalu dini. Pengurangan waktu pengadukan dari 5 menit (Gambar 2b) menjadi 3 menit (Gambar 2a) cenderung meningkatkan rata-rata ukuran *microsphere* dari 20 μm menjadi 25 μm diikuti bentuk permukaan cenderung berkerut dan ditemukan banyak lubang (ditunjukkan dengan tanda panah). Sedangkan penambahan waktu pengadukan dari 5 menit (Gambar 2b) menjadi

10 menit (Gambar 2c) cenderung tidak mempengaruhi ukuran *microsphere*, tetapi bentuk permukaannya semakin halus.



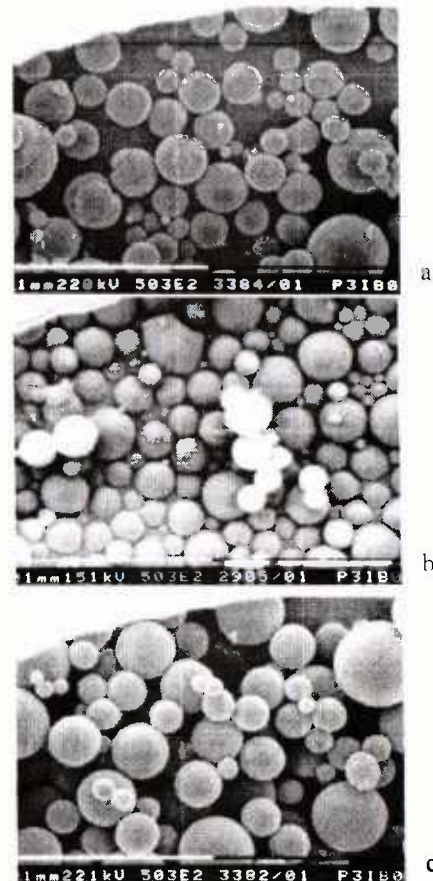
Gambar 2. Foto SEM dari *microsphere* berbasis PLA yang dibuat dengan berbagai waktu emulsifikasi, a. 3 menit (MS-4), b. 5 menit (MS-2), c. 10 menit (MS-5); kecepatan pengadukan masing-masing 1,000 rpm. Tanda panah menunjukkan lubang pada permukaan *microsphere*. Foto diambil dengan perbesaran 500 kali, satu strip pada skala adalah 100 µm.

Secara keseluruhan Gambar 2 menunjukkan bahwa semakin lama waktu pengadukan, ukuran *microsphere* cenderung semakin kecil, tetapi pengaruhnya tidak terlalu nyata. Perubahan nyata terjadi pada bentuk permukaan *microsphere* yakni semakin lama waktu emulsifikasi, semakin halus bentuk permukaan *microsphere*. Terbentuknya *microsphere* yang berlubang (Gambar 2a) diperkirakan karena ketika proses pengadukan dihentikan, didalam gelembung *chloroform* masih terkandung air yang kemudian keluar bersama *chloroform* pada proses

evaporasi. Pintu keluar air inilah kemungkinan sebagai asal dari lubang tersebut. Namun demikian penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk memastikan asal mula dan mekanisme terbentuknya lubang. Sedangkan berkerutnya permukaan *microsphere* kemungkinan karena PVA dalam air belum dapat membungkus gelembung *chloroform* dengan dengan baik dengan kata lain proses emulsifikasi belum sempurna.

Pengaruh kondisi proses evaporasi *chloroform* dalam air

Proses evaporasi adalah penguapan *chloroform* di dalam air sambil diaduk dengan waktu dan kecepatan tertentu. Seiring dengan penguapan *chloroform*, terbentuk *microsphere* berupa butiran padat berwarna putih yang terdispersi di dalam air.



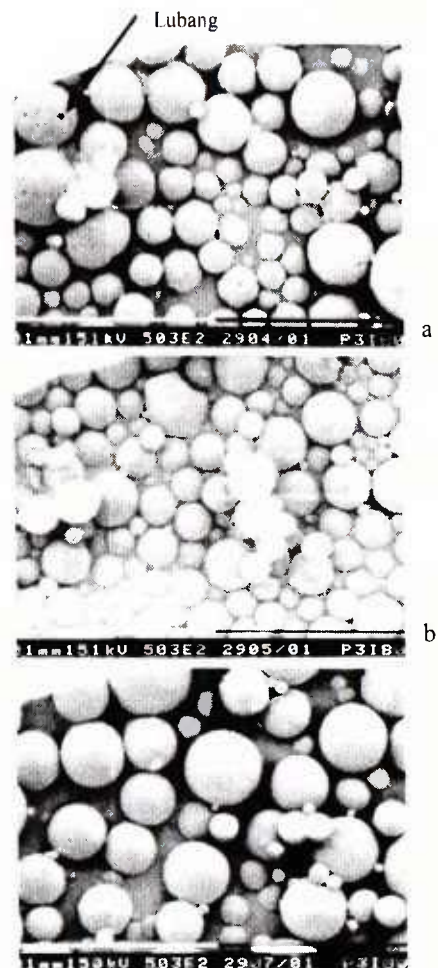
Gambar 3. Foto SEM dari *microsphere* berbasis PLA yang dibuat dengan berbagai kecepatan pengadukan pada proses evaporasi pelarut dalam air, a. 200 rpm (MS-6), b. 1,000 rpm (MS-2), c. 2,000 rpm (MS-7); waktu evaporasi 60 menit. Foto diambil dengan perbesaran 500 kali, satu strip pada skala adalah 100 µm.

Kondisi pengadukan seperti waktu dan kecepatan diperkirakan sangat mempengaruhi proses penguapan *chloroform* yang pada akhirnya dapat mempengaruhi kualitas *microsphere* yang dihasilkan.

Gambar 3 menunjukkan pengaruh kecepatan pengadukan pada proses evaporasi pelarut dalam air terhadap ukuran *microsphere* yang dihasilkan. Gambar 3a, 3b dan 3c menunjukkan menunjukkan *microsphere* dengan ukuran yang relative sama (rata-rata 20 μm), maka berbeda dengan proses emulsifikasi, kecepatan pengadukan pada proses evaporasi tidak mempengaruhi ukuran *microsphere* secara signifikan. Kecenderungan yang muncul adalah semakin tinggi kecepatan pengadukan pada proses evaporasi, semakin halus permukaan *microsphere* dan ukurannya relative lebih seragam. Perbedaan yang jelas antara proses pengadukan lambat (Gambar 3a) dengan pengadukan yang cepat (Gambar 3c) adalah bentuk permukaan. *Microsphere* yang dibuat dengan proses pengadukan yang lambat, permukaannya tidak rata dan menunjukkan ada sisa PVA. Pengadukan yang cepat, disamping membantu penguapan *chloroform* juga lebih memungkinkan PVA yang semula berfungsi sebagai *emulsifier*, larut ke air sehingga permukaan *microsphere* yang dihasilkan bersih dari kandungan PVA (Gambar 3c).

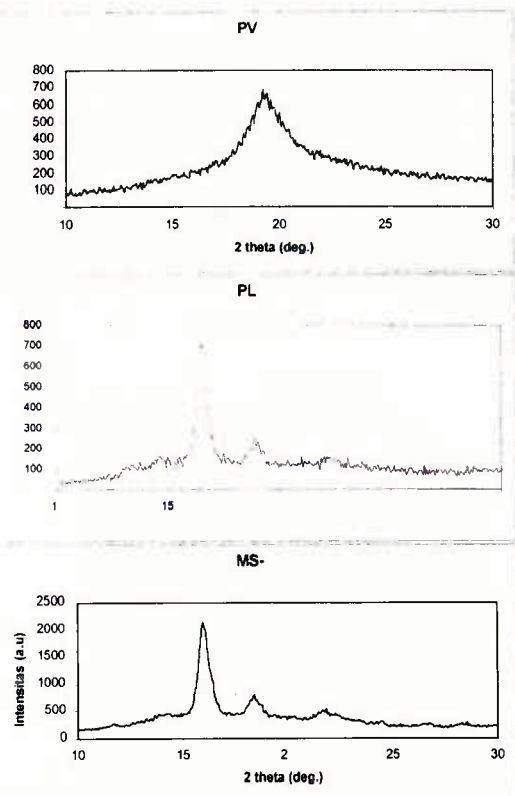
Gambar 4 menunjukkan pengaruh waktu pengadukan pada proses evaporasi pelarut dalam air terhadap ukuran *microsphere* yang dihasilkan. Pengurangan waktu pengadukan dari 60 menit (Gambar 4b) menjadi 30 menit (Gambar 4a) menjadikan *microsphere* memiliki permukaan yang berkerut dan ditemukan banyak lubang seperti ditunjukkan dengan tanda panah. Sedangkan penambahan waktu pengadukan menunjukkan peningkatan ukuran *microsphere* dari rata-rata sekitar 20 μm menjadi sekitar 30 μm , diiringi permukaan yang relatif semakin halus dan ukuran yang relatif seragam. Secara keseluruhan Gambar 4 menunjukkan bahwa semakin lama waktu pengadukan ukuran *microsphere* relatif semakin besar, relatif seragam, bentuknya semakin bulat dan permukaannya cenderung semakin halus. Lamanya waktu

evaporasi memungkinkan *chloroform* menguap dengan sempurna, dan PVA larut ke dalam air sehingga tidak ada yang tersisa dalam *microsphere* ketika proses pengadukan dihentikan, akan tetapi hal ini tidak dapat dipastikan dari data ini dan perlu pembuktian lebih lanjut. Pada proses evaporasi ini, ada kemungkinan pula gelembung *chloroform* yang terbentuk pada proses emulsifikasi saling bergabung membentuk gelembung baru yang lebih besar. Dengan demikian bila waktu evaporasi tidak cukup lama beberapa gelembung yang bergabung belum dapat menyatu dengan sempurna sehingga permukaannya tidak rata seperti ditunjukkan dengan tanda panah pada Gambar 4a.



Gambar 4. Foto SEM dari *microsphere* berbasis PLA yang dibuat dengan berbagai waktu evaporasi, a. 30 menit (MS-8), b. 60 menit (MS-2), c. 120 menit (MS-9); kecepatan pengadukan 1,000 rpm. Tanda panah menunjukkan lubang pada permukaan *microsphere*. Foto diambil dengan perbesaran 500 kali, satu strip pada skala adalah 100 μm .

Bergabungnya beberapa gelembung juga memungkinkan ukuran *microsphere* yang dihasilkan semakin besar seperti ditunjukkan pada Gambar 4c. Hasil ini menunjukkan bahwa semakin lama waktu evaporasi semakin sempurna *microsphere* yang dihasilkan.



Gambar 5. Pola difraksi sinar-X dari film PVA, film PLA, dan *microsphere* MS-2.

Kristalinitas *microsphere*

Kristalinitas *microsphere* berbasis polimer *biodegradable* PLA untuk bahan radiofarmaka sangat penting diketahui karena terkait dengan ketahanan radiasi, maupun biodegradabilitas [7]. Kristalinitas *microsphere* dibandingkan dengan bahan penyusunnya ditunjukkan pada Gambar 5. PVA dan PLA diukur dalam bentuk film yang dipersiapkan dengan cara *casting* dari pelarut masing-masing pada suhu kamar. Pola difraksi film PVA menunjukkan munculnya puncak pada sudut $19,5^\circ$, sedangkan film PLA menunjukkan munculnya puncak pada sudut $16,5^\circ$, $19,0^\circ$ dan $22,5^\circ$. *Microsphere* yang dibuat dalam penelitian ini semua menunjukkan pola difraksi yang sama

sehingga dapat diwakili dengan sampel MS-2. Pola difraksi *microsphere* MS-2 menunjukkan puncak yang sama dengan PLA, sedangkan puncak yang mencirikan PVA tidak muncul. Dari Gambar 5 dapat dikatakan bahwa kristalinitas *microsphere* yang dihasilkan serupa dengan PLA dalam bentuk *film* hasil *casting*.

KESIMPULAN

Telah dapat dibuat *microsphere* dengan ukuran sekitar $20 \mu\text{m}$. Hasil pengkajian terhadap pengaruh kondisi pembuatan menunjukkan bahwa kondisi pengadukan pada saat proses emulsifikasi dan evaporasi sangat berpengaruh terhadap kualitas *microsphere* yang dihasilkan. Pada proses emulsifikasi semakin tinggi kecepatan pengadukan semakin kecil ukuran *microsphere*, dan semakin lama waktu pengadukan semakin halus bentuk permukaan *microsphere*. Pada proses evaporasi, semakin tinggi kecepatan pengadukan, semakin halus permukaan *microsphere* dan ukurannya relatif semakin seragam. Sedangkan semakin lama waktu pengadukan ukuran *microsphere* relatif semakin besar dan seragam, bentuknya semakin bulat dan permukaannya cenderung semakin halus.

Dari hasil penelitian ini dapat diketahui bahwa untuk membuat *microsphere* yang sesuai untuk bahan radiofarmaka (berukuran $20\text{-}50 \mu\text{m}$) sebaiknya menggunakan kecepatan pengadukan yang rendah dan waktu yang relatif lama pada proses emulsifikasi serta kecepatan tinggi dan waktu yang lama pada proses evaporasi.

Hasil penelitian ini jelas menunjukkan bahwa bentuk dan ukuran *microsphere* dapat dikontrol dari proses pembuatannya. Dari hasil pengukuran dengan XRD dapat diketahui bahwa kristalinitas *microsphere* yang dihasilkan serupa dengan PLA dalam bentuk *film* hasil *casting*.

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).

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. DAGANI, R. , *C & EN*, **19**, (1994), 33-35.; <http://www.mtmtys.com>
- [2]. HAFELI, O.U., ROBETS, W. K., PAUER, G.J., KRAEFT, S.K., MACKLIS, R.M., *Applied Radiation dan Isotop*, **54**, (2001), 869-879
- [3]. HAFELI, O.U., CASILLAS, S. DIETZ, D. W., PAUER, G.J., RYBICCKI, L.A., CONZONE, S.D., and DAY, D. E. , *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, **44**, (1999), 189-199.
- [4]. 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., *Intl. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, **30**, (1994), 1994
- [5]. DAY, et.al. , US Paten 4,789,501, (1988), Dec. 6.
- [6]. 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.
- [7]. PARK, T.G., *Biomaterials*, **16**, (1995), 1123-1130
- [8]. OGAWA. Y, YAMAMOTO, M., OKADA, H., YASHIKI, T., SHIMAMOTO, T, *Chem., Pharm., Bull.*, **36**, (1988), 1095-1103.
- [9]. CHU, C.C., *J. Biomed. Mater. Res.*, **16**, (1982), 117-124
- [10]. USP 3,297,033
- [11]. USP 4,492,232, 4,512,345

TANYA JAWAB

Agus Haryono, P2K - LIPI

Pertanyaan

1. Apa keunggulan polilaktat, dan bagaimana cara mengontrol bahan radiofarmaka yang dibuatnya.

Jawaban

1. Polilaktat sudah umum digunakan dalam berbagai bidang sehingga sudah terapkan dengan baik. Belum ada yang sanggup mengontrol bahan radiofarmaka tersebut.

Emma Savitri, Jurusan Teknik Kimia, Universitas Surabaya

Pertanyaan

1. Apa yang diutamakan dalam proses pengontrolan *microsphere*

Jawaban

1. Diharapkan dalam proses pengontrolan *microsphere* akan diperoleh bahan radiofarmaka yang terkungkung dan tidak lepas dari matriksnya.