Akreditasi LIPI Nomor : 536/D/2007
Tanggal 26 Juni 2007

KEMAGNETAN HOLMIUM (III) OKSIDA DALAM *MICROSPHERE* POLILAKTAT

Sudaryanto[1], Wahyudianingsih[1], Ari Handayani[1], Deswita[1], Mujamilah[1] dan Abdul Mutholib[2]

[1]Pusat Teknologi Bahan Industri Nuklir (PTBIN)-BATAN
Kawasan Puspiptek, Serpong 15314, Tangerang
[2]Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka (PRR)-BATAN
Kawasan Puspiptek, Serpong 15314, Tangerang

ABSTRAK

KEMAGNETAN HOLMIUM (III) OKSIDA DALAM *MICROSPHERE* POLILAKTAT. Kemagnetan holmium (III) oksida (Ho_2O_3) yang terkungkung dalam *microsphere* berbasis polimer *biodegrable* polilaktat (*PLA*) telah diuji menggunakan *Vibrating Sample Magnetometer* (*VSM*). Pengungkungan Ho_2O_3 dalam *microsphere PLA* dilakukan dengan metode penguapan pelarut dalam air. *Microsphere* dengan komposisi kandungan Ho_2O_3 terhadap *PLA* 0 ~ 20% berat dipersiapkan sebagai sampel uji. Bentuk dan ukuran *microsphere* dikonfirmasi menggunakan *Scanning Electron Microscope* (*SEM*). Ukuran rata-rata *microsphere PLA* berisi Ho_2O_3 sekitar 30 μm. Keberadaan dan kandungan Ho_2O_3 dalam *microsphere* dapat dipastikan berdasarkan kurva histeresis hasil pengukuran *VSM* yang menunjukkan struktur paramagnetik. Respon kemagnetan Ho_2O_3 dalam *microsphere* meningkat seiring dengan peningkatan komposisinya. Persentase kemagnetan Ho_2O_3 dalam *microsphere* terhadap Ho_2O_3 murni sebanding dengan komposisinya, hal ini menunjukkan kemagnetan Ho_2O_3 tidak dipengaruhi oleh *PLA* sebagai pengungkungnya

Kata kunci : Holmium, Kemagnetan, *Microsphere, PLA*

ABSTRACT

MAGNETISM OF HOLMIUM (III) OXIDE LOADED TO POLY(LACTIC ACID) MICROSPHERE. Magnetism of holmium (III) oksida (Ho_2O_3) loaded to microsphere based on biodegradable polymer poly(lactic acid) (PLA) have been measured by using Vibrating Sample Magnetometer (VSM). Ho_2O_3 were loaded to the PLA mcirosphere by mean of in water solvent evaporation method. Composition of Ho_2O_3 to PLA 0 ~ 20 % w/w were prepared as samples. Dimension of the PLA were confirmed by *Scanning Electron Microscope* (SEM). The Ho_2O_3 loaded PLA have an averaged size about 30 μm. Existence and content of Ho_2O_3 in the microsphere can be determined based on the magnetic hysteresis form VSM measurement data, in which a paramagnetic structure was observed, the magnetic responses of Ho_2O_3 loaded microsphere increased with increasing the Ho_2O_3 composition. Percentage comparation between the magnetism of Ho_2O_3 loaded to *microsphere* and the pure Ho_2O_3 is in proporsional with it's composition. It shows that the magnetism of Ho_2O_3 loaded to PLA microsphere is not affected by the PLA as base material.

Key words : Holmium, Magnetism, Microsphere, PLA

PENDAHULUAN

Microsphere yang mengandung radionuklida pemancar sinar-β telah digunakan dalam bidang kedokteran nuklir diantaranya untuk bahan terapi kanker hati [1,2], and rematik [3,4]. Proses terapi dilakukan dengan menyuntikkan *microsphere* radioaktif berukuran tertentu langsung ke jaringan target [1,5], oleh sebab itu pemilihan jenis radionuklida dan bahan dasar *microsphere* menjadi sangat penting.

Saat ini jenis radionuklida yang telah digunakan dalam praktek rutin kedokteran dalam bentuk radiofarmaka untuk terapi kanker hati dan rematik diantaranya adalah Yttrium (Y-90), Rhenium (Re-186) dan Erbium (Er-169)[4]. Selain itu akhir-akhir ini juga dikembangkan jenis radionuklida lain seperti Samarium-153 [6], Holmium-166 [7], Rhenium-188 [8], dan lain-lain. Adapun *microsphere* sebagai pengungkung terbuat dari bahan anorganik seperti gelas [9] atau bahan organik dari senyawa sitrat, resin, albumin, dan polimer biodegradabel [10]. Seharusnya bahan *microsphere* tersebut tidak bersifat racun bagi tubuh (*biocampatible*), dan dapat hancur dalam tubuh (*biodegradable*) paska terapi kemudian terekskresi ke

Edisi Khusus Oktober 2007, hal : 221 - 225
ISSN : 1411-1098

luar tubuh dengan aman. Dari sudut pandang ini polimer *biodegradable* seperti polilaktat yang telah digunakan sebagai bahan benang bedah[11] dan kapsul [12], merupakan alternatif bahan yang digunakan.

Ukuran *microsphere* sangat menentukan dalam hal penyebaran radionuklida dalam tubuh (*biodistribution*) dan penyampaian ke target. *Microsphere* yang berukuran besar setelah disuntikkan dapat terjerat dan terembolisasi dalam jaringan, sedangkan *microsphere* yang berukuran kecil dapat tersebar stabil dalam darah dan tersirkulasi ke seluruh tubuh. Masalah ini dapat diminimalisasi dengan cara pengontrolan keseragaman ukuran *microsphere* (20 ~ 50 μm) [1,2] . Upaya lain untuk mengatasi masalah ini adalah dengan cara pemberian medan magnet, sehingga radionuklida terkungkung di area target selama masa terapi. Untuk itu diperlukan pemilihan radionuklida yang bersifat magnetik. Logam Holmium (Ho-166) selain bersifat radioaktif pemancar sinar β dengan energi 1,8 MeV [13] juga bersifat magnetik dengan *spin* magnetik 10μB [14]. Maka, penelitian dalam rangka pemanfaatan radioaktifitas sekaligus kemagnetan holmium sangat menarik untuk dilakukan, tetapi sejauh penelusuran belum ada yang melakukannya.

Penelitian ini bertujuan membuat *microsphere* berbasis polimer biodegragabel *PLA* berisi holmium sebagai bahan radiofarmaka. Diharapkan sifat keradioaktifan dan kemagnetan holmium yang terkungkung dalam *microsphere* dapat digunakan sebagai bahan radiofarmaka untuk terapi rematik. Metode pembuatan dan karakterisasi *microsphere* berisi holmium telah dilaporan di tempat terpisah [15,16]. Pada makalah ini akan dilaporkan sifat kemagnetan holmium yang terkungkung dalam *microsphere* polilaktat. Holmium yang digunakan adalah holmium (III) oksida (Ho_2O_3) dalam bentuk serbuk.

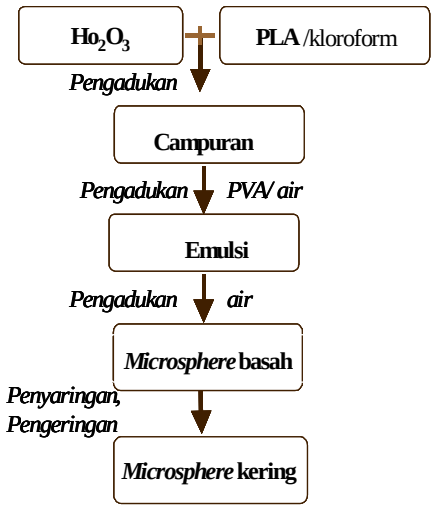
METODE PERCOBAAN

Penyiapan Sampel

Pembuatan *microsphere* polilaktat (*PLA*) mengandung serbuk Ho_2O_3 (Ho-*PLA-MS*) pada prinsipnya dilakukan dengan metode evaporasi larutan dalam air dari suatu emulsi sebagaimana telah dilaporkan di tempat terpisah [15].

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 pengungkungan Ho_2O_3 dengan polikatat dalam bentuk microsphere (Ho-*PLA-MS*)

Dengan metode tersebut telah dibuat sampel Ho-*PLA-MS* dengan komposisi Ho_2O_3 terhadap *PLA* bervariasi 0 ~ 20 % berat sebagaimana ditunjukkan pada Tabel 1. Fraksi berat Ho_2O_3 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*

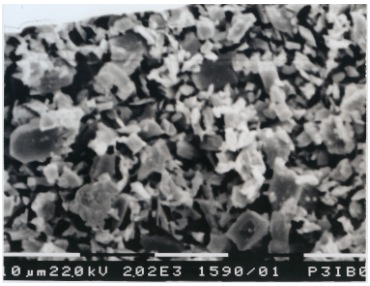
Kode sampel Ho-PLAMS	Komposisi (% berat)	
	PLA	Ho_2O_3
0	100	0
2	98	2
5	95	5
10	90	10
20	80	20

Pengukuran

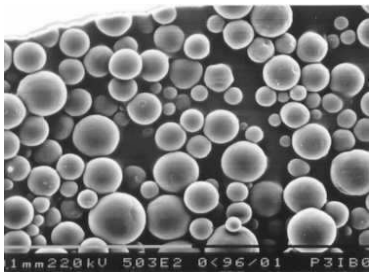
Semua karakterisasi dilakukan dengan peralatan di PTBIN-BATAN, Serpong. Bentuk dan ukuran Ho-*PLA-MS* ditentukan dengan *Scanning Electron Microscope* (*SEM*) merek Philip Type 505. Beberapa miligram sampel *microsphere* yang telah dikeringkan, diletakkan pada sampel holder kemudian di*coating* dengan emas, dan diamati bentuk dan ukurannya dengan *SEM*. Sedangkan sifat kemagnetan diukur menggunakan *Vibrating Sample Magnetometer* (*VSM*) dengan medan luar ±1 T pada suhu kamar dengan kecepatan penambahan dan pengurangan medan 0,25 Tesla per menit.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Bentuk dan ukuran Ho_2O_3 sebelum dikungkung dengan *PLA* ditunjukkan pada Gambar 2. Dari Gambar 2 tampak bahwa sebelum dikungkung dengan *PLA*, serbuk Ho_2O_3 berbentuk serpihan dengan ukuran yang paling besar adalah 5 μm. Sedangkan *microsphere PLA* yang tidak diisi dengan Ho_2O_3 ditunjukkan pada Gambar 3. Ukuran *microsphere* bervariasi dengan rata-rata sekitar 20 μm.

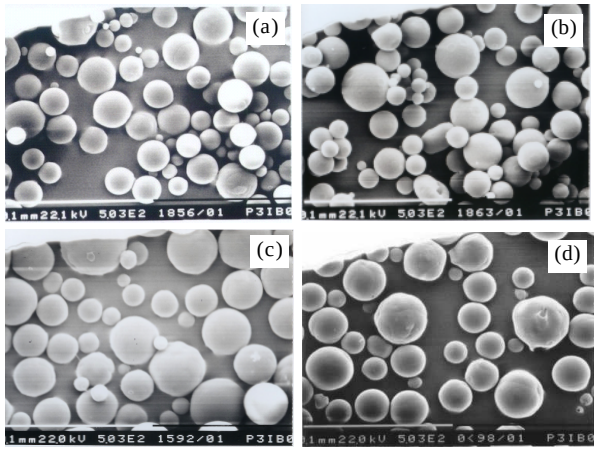


Gambar 2. Foto *SEM* serbuk Ho_2O_3 sebelum dikungkung dengan polilaktat dengan perbesaran 2.000X. Satu strip pada sekala menunjukkan ukuran 10 μm



Gambar 3. Foto *SEM microsphere* polilaktat dengan perbesaran 500X. Satu strip pada sekala menunjukkan ukuran 100 μm

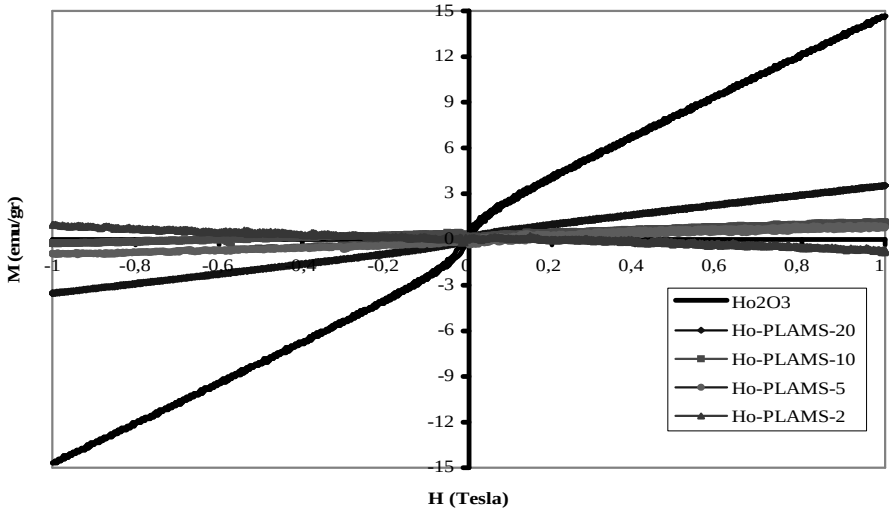
Selanjutnya telah dilakukan pengungkungan Ho_2O_3 dengan *PLA* dalam bentuk *microsphere* dengan metode penguapan larutan dalam air. Secara visual



Gambar 5. Foto *SEM* dari *microsphere* berbasis *PLA* mengandung Ho_2O_3 dengan komposisi (a) 2% (Ho-*PLA-MS*2), (b) 5 % (Ho-*PLA-MS*5), (c) 10 % (Ho-*PLA-MS*10), (d) 20 % (Ho-*PLA-MS*20). Foto diambil dengan perbesaran 500 kali, satu strip pada skala menunjukkan ukuran 100 μm.

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 Ho_2O_3. Bentuk dan ukuran Ho-*PLA-MS* dengan berbagai komposisi Ho_2O_3 ditunjukkan pada Gambar 4. Ukuran rata-rata masing-masing *microsphere* adalah sekitar 30 μm. Keberadaan dan komposisi Ho_2O_3 tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap ukuran *microsphere*.

Kurva histeresis dari serbuk tanpa pengungkung dan Ho_2O_3 terkungkung dalam *microsphere PLA* (Ho-*PLA-MS*) ditunjukkan pada Gambar 6. Gambar 6 menunjukkan hubungan antara mendan magnet dan respon kemagnetan Ho_2O_3 murni dan Ho_2O_3 terkungkung dalam *microsphere PLA*. Dari Gambar 6 terlihat bahwa kurva histerisis dari

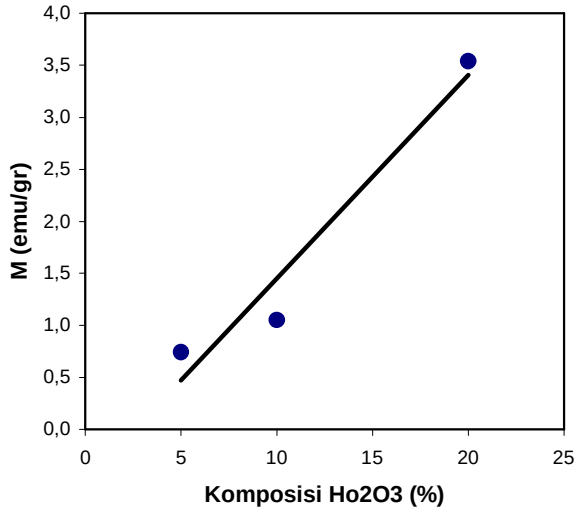


Gambar 6. Hubungan antara mendan magnet (H) dan respon kemagnetan (M) Ho_2O_3 murni dan Ho_2O_3 terkungkung dalam *microsphere PLA* (Ho-*PLA-MS*)

Edisi Khusus Oktober 2007, hal : 221 - 225
ISSN : 1411-1098

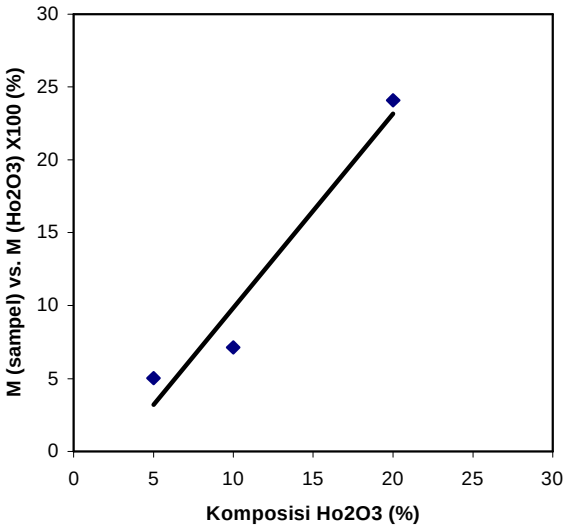
Ho-*PLA-MS* dengan komposisi Ho_2O_3 5% atau lebih memiliki bentuk yang sama dengan Ho_2O_3 tanpa pengungkung hanya berbeda intensitasnya, yakni menunjukkan struktur paramagnetik. Sedangkan untuk *microsphere* dengan kandungan Ho_2O_3 rendah (Ho-*PLA-MS*2) menunjukkan struktur diamagnetik. Hal ini menunjukkan bahwa pada kandungan Ho_2O_3 rendah sifat kemagnetan *microsphere* didominasi oleh bahan pengungkungnya yakni *PLA* yang bersifat diamagnetik.

Selanjutnya, pengaruh komposisi Ho_2O_3 dalam *microsphere* terhadap respon kemagnetan dapat dilihat pada nilai kemagnetan sampel ketika diberi medan sebesar 1 tesla seperti ditunjukkan pada Gambar 7. Gambar 7 menunjukkan hubungan antara kandungan Ho_2O_3 dalam *microphere* berdasarkan komposisi saat pembuatan dengan tingkat respon kemagnetan Ho-*PLA-MS* pada medan 1 tesla. Dari Gambar 7 terlihat bahwa respon kemagnetan sampel Ho-*PLA-MS* meningkat linier seiring dengan peningkatan komposisi Ho_2O_3 dalam *microsphere*.



Gambar 7. Hubungan antara komposisi Ho_2O_3 dalam microphere dengan tingkat respon kemagnetan (M) Ho-*PLA-MS* pada medan 1 tesla.

Apabila pengaruh *PLA* sebagai pengungkung terhadap kemagnetan Ho_2O_3 dalam *microphere* tidak ada maka perbandingan antara tingkat respon kemagnetan Ho_2O_3 dalam *microphere* dengan Ho_2O_3 murni dapat menunjukkan kandungan Ho_2O_3 yang sebenarnya. Berdasarkan asumsi tersebut telah dihitung perbandingan tingkat respon kemagnetan Ho_2O_3 dalam *microsphere* dengan Ho_2O_3 murni seperti ditunjukkan pada Gambar 8. Gambar 8 menunjukkan hubungan antara komposisi Ho_2O_3 dalam *microphere* dengan prosentase perbandingan tingkat respon kemagnetan Ho-*PLA-MS* dan Ho_2O_3 pada medan 1 tesla. Dari Gambar 8 dapat diketahui bahwa prosentase kemagnetan Ho_2O_3 dalam *microsphere* terhadap Ho_2O_3 murni sebanding dengan komposisinya. Misalnya, sampel Ho-*PLA-MS* dengan komposisi Ho_2O_3 20% berat menunjukkan respon kemagnetan 24% dari kemagnetan Ho_2O_3 murni. Hal ini menunjukkan bahwa kemagnetan Ho_2O_3 dalam *microsphere* tidak dipengaruhi oleh *PLA* sebagai pengungkungnya.



Gambar 8. Hubungan antara komposisi Ho_2O_3 dalam microphere dengan perbandingan tingkat respon kemagnetan Ho-*PLA-MS* dan Ho_2O_3 murni pada medan 1 tesla.

KESIMPULAN

Telah dibuat *microsphere* berbasis *PLA* sebagai pengungkung nuklida holmium (Ho-*PLA-MS*) dengan komposisi kandungan Ho_2O_3 terhadap *PLA* 0 ~ 20%. Ukuran rata-rata Ho-*PLA-MS* sekitar 30 μm. Hasil pengukuran dengan VSM menunjukkan kurva histerisis dari Ho-*PLA-MS* dengan komposisi Ho_2O_3 5% berat atau lebih memiliki bentuk yang sama dengan Ho_2O_3 murni hanya berbeda intensitasnya, yakni menunjukkan struktur paramagnetik. Sedangkan untuk *microsphere* dengan kandungan Ho_2O_3 rendah (2% berat) menunjukkan struktur diamagnetik. Bila diambil nilai kemagnetan pada medan magnet sebesar 1 Tesla diketahui bahwa respon magnetik sampel meningkat seiring dengan komposisi Ho_2O_3. Persentase kemagnetan Ho_2O_3 dalam *microsphere* terhadap Ho_2O_3 murni sebanding dengan komposisinya, hal ini menunjukkan kemagnetan nuklida Ho_2O_3 tidak banyak dipengaruhi oleh *PLA* sebagai pengungkungnya. Namun demikian kemagnetan Ho_2O_3 yang bersifat paramagnetik dengan nilai kemagnetan yang relatif rendah, kurang dapat diharapkan untuk meningkatkan pengungkungan radiofarmaka di sekitar area target.

DAFTAR ACUAN

[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. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **30** (1994) 715-720

[2]. HAFELI, U.O., ROBETS, W.K., PAUER G. J., KRAEFT, A. K., MACKLIS, R. M., *Appl. Radiat. Isot.*, **54** (2002) 869-879
[3]. HERBER JC, Radionuclide Therapy in Joint in *Nuclear Medicine, Diagnosis and Therapy*, HERBERT JC, ECKELMAN WC, and NEUMANN RD (Eds), Thieme Mecical Publisher, New York, (1996) 1093-1109
[4]. DAS BK, PRADHAN PK, SHUKLA AK, MISRA R, *J. Indian Rhematol Assoc.*, **12** (2004) 98-103
[5]. *http://www.wfh.org* diakses 23 Maret 2007
[6]. SHIN BC, PARK KB, JANG BS, *Nucl. Med. Biol.*, **28** (2001) 719-725
[7]. MAKELA OT, LAMMI MJ, USITALO H, *Nucl. Med. Biol.* ,**29** (2002) 593-598
[8]. KOTHARI K, SURESH S, SARMA HD, *Appl. Radiat Isot*., **58** (2003) 463-468
[9]. USP 4,789,501
[10]. HAFELI UO, *J. Radiology*, (2001), *http:// www.radiology.org*
[11]. USP 3,297,033
[12]. USP 4,492,232; 4,512,345
[13]. HAFELI, O.U., ROBETS, W. K., PAUER, G.J., KRAEFT, S.K., MACKLIS, R.M., *Applied Radiation dan Isotop*, **54** (2001) 869-879
[14]. ALBERT STWERTKA, Guide to the Elements, *Revised Edition*, Oxford University Press, (1998), http://www.wikipedia.com
[15]. SUDARYANTO, SUDIRMAN, ALOMA KARO KARO, INDRA GUNAWAN, TRI DARWINTO, dan WAHYUDIANINGSIH; *Posiding Simposium Nasional Polimer IV*, HPI, (2003) 181-187
[16]. SUDARYANTO, WAHYUDIANINGSIH, ALOMA KARO KARO, ARI HANDAYANI, SUTISNA ,dan ABDUL MUTHOLIB, *Jurnal Sains Materi Indonesia*, **7** (1) (2006) 65-68