

SINTESIS DAN KARAKTERISASI POLIMER *THERMO SENSITIVE* PNIPA UNTUK SUMBER RADIASI TERAPI

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF THERMO SENSITIVE POLYMER PNIPA FOR THERAPEUTIC RADIATION SOURCE

Rohadi Awaludin dan Herlina

Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka (PRR), BATAN
Kawasan Puspiptek Serpong, Tangerang Selatan, Telp/fax. 021-7563141
e-mail: rohadia@yahoo.com

ABSTRACT

Synthesis of poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPA) by free radical polymerization has been carried out. NIPA monomer was polymerized by free radical polymerization with the initiator of ammonium persulfate (APS) and tetramethylethylenediamine (TEMED). The purpose was to obtain PNIPA for the base-material of therapeutic radiation source. Visual observations indicated that the polymer solution showed different properties at 35°C. FTIR spectrum showed that infrared absorption peaks of the synthesized polymer were almost the same as PNIPA reported before. Viscosity measurement showed that there was a change of viscosity at temperatures of 30–35°C. Viscosity of the solution increased dramatically with the increase of concentration. The maximum concentration of the polymer solution for radiation source was 5%.

Keywords: *Thermo sensitive polymer, PNIPA, Radiation source, Brach therapy*

ABSTRAK

Sintesis polimer thermo sensitive poly (N-isopropylacrylamide) (PNIPA) menggunakan reaksi polimerisasi radikal bebas telah dilakukan. Tujuan dari kegiatan ini adalah mendapatkan PNIPA yang sesuai sebagai bahan dasar sumber radiasi terapi. Monomer NIPA direaksikan melalui polimerisasi radikal bebas dengan inisiator ammonium persulfat (APS) dan tetramethylethylenediamine (TEMED). Dari hasil pengamatan visual diketahui bahwa larutan polimer yang diperoleh menunjukkan perubahan sifat pada temperatur 35°C. Hasil pengukuran dengan FTIR menunjukkan bahwa polimer hasil sintesis menunjukkan puncak-puncak serapan infra merah yang hampir sama dengan PNIPA yang telah dilaporkan sebelumnya. Hasil pengukuran viskositas menunjukkan bahwa terjadi perubahan viskositas pada temperatur 30–35°C. Viskositas larutan mengalami kenaikan yang tajam seiring dengan kenaikan konsentrasi. Konsentrasi maksimum larutan untuk sumber radiasi adalah sebesar 5%.

Kata Kunci: *Polimer thermo sensitive, PNIPA, Sumber radiasi, Brakhi terapi*

PENDAHULUAN

Seiring dengan kemajuan penelitian dan pengembangan material maju, berbagai jenis material baru dengan karakteristik yang unik telah berhasil disintesis. Di antaranya adalah polimer *thermo sensitive* yang menunjukkan perubahan sifat seiring dengan perubahan temperatur. Salah satu polimer tersebut adalah poly (N-isopropylacrylamide) (PNIPA). Polimer itu di

dalam air memiliki temperatur transisi (*lower critical solution temperature, LCST*) sekitar 33°C. Struktur dan sifat-sifat dasar dari PNIPA dan turunannya telah menarik berbagai pihak untuk menelitinya.^{1–5} Polimer dengan temperatur transisi sedikit di bawah temperatur tubuh itu telah dikembangkan dalam *drug delivery* system,⁶ terapi kanker,⁷ hidrogel⁸ serta berbagai bentuk *bioengineering* seperti *enzyme immobilization* dan *protein dehydration process*.⁹

PNIPA memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai bahan dasar pada pembuatan sumber radiasi untuk brakhiterapi. Brakhiterapi menggunakan sumber radiasi *implant seed* iodine-125 yang (^{125}I) telah terbukti efektif untuk terapi kanker prostat.¹⁰⁻¹³ *Implant seed* ^{125}I telah dikembangkan pula untuk penanganan kanker otak¹⁴ dan kanker payudara.¹⁵ Sumber radiasi berupa PNIPA yang ditandai dengan radioisotop iodine-125 memiliki peluang untuk berfungsi seperti *implant seed* dengan kelebihan berupa kemudahan dalam penanaman. Saat ini, *implant seed* ditanam ke dalam jaringan kanker menggunakan sebuah aplikator. Berbeda dengan *implant seed*, sumber radiasi terapi berbasis PNIPA akan dengan mudah ditanamkan ke dalam jaringan kanker karena berupa larutan pada suhu kamar dan akan segera menjadi padatan setelah masuk ke dalam jaringan kanker di dalam tubuh. Jadi, sumber radiasi berbasis PNIPA menawarkan kemudahan dalam penanaman dibandingkan *implant seed* yang telah digunakan saat ini.

Radioisotop iodine-125 telah berhasil dibuat di tanah air.¹⁶ Oleh sebab itu, upaya selanjutnya adalah mendapatkan polimer *thermosensitive* yang memiliki karakteristik yang sesuai sebagai pembawa radioisotop iodine-125. Polimer tersebut harus memiliki temperatur transisi di bawah suhu tubuh sehingga akan menjadi padatan pada suhu tubuh. Selain itu, larutan polimer tersebut harus memiliki fluiditas yang baik, dapat disuntikkan dengan mudah ke dalam jaringan kanker dengan konsentrasi yang tinggi. Pada makalah ini akan disajikan hasil sintesis dan karakterisasi PNIPA dari polimerisasi radikal bebas. Tujuan dari penelitian ini adalah mendapatkan PNIPA yang memiliki temperatur transisi dan fluiditas yang sesuai sebagai pembawa radioisotop iodine-125 untuk terapi.

METODE PENELITIAN

Pada percobaan ini, PNIPA disintesis menggunakan reaksi polimerisasi radikal bebas dengan persulfat sebagai penghasil radikal. *Ammonium persulfate* (APS) dan *tetramethylethylenediamine* (TEMED) digunakan sebagai inisiator polimerisasi.¹⁷ *N-isopropylacrylamide* (NIPA) (Aldrich) sebanyak 1,12 gram dilarutkan ke dalam 20 ml air. Ke dalamnya dimasukkan APS (Aldrich)

0,057 gram dan TEMED (Aldrich) 0,077 gram. Campuran tersebut diaduk selama 1 jam. Selanjutnya larutan diletakkan di dalam air hangat pada temperatur 40°C untuk melihat perubahan yang terjadi seiring dengan perubahan temperatur.

Untuk memurnikan polimer yang diperoleh, larutan polimer dicuci menggunakan air panas dengan temperatur 40°C. Gumpalan-gumpalan polimer diambil dengan memisahkannya dari air panas. Polimer hasil sintesis diukur menggunakan FTIR. Pada pengukuran ini digunakan FTIR Jasco 410. Puncak-puncak serapan terhadap inframerah yang terbentuk dianalisis dan dibandingkan dengan pola FTIR PNIPA dari pustaka.

Untuk meneliti lebih lanjut kesesuaian sifat polimer tersebut sebagai pembawa radioisotop, endapan polimer dilarutkan kembali menggunakan air dengan konsentrasi 1,3 dan 5% berat. Viskositas larutan (*kinematic viscosity*) diukur pada temperatur larutan 20, 25, 30, 33, 35, 37, dan 40°C. Pengukuran dilakukan menggunakan viskometer kapiler tipe ubbelohde (Schott-Gerate) yang memiliki konstanta 0,8996 mm²/s².

Untuk mengetahui gambaran awal perubahan yang terjadi ketika larutan diletakkan pada suhu tubuh, larutan dengan konsentrasi 5% diteteskan ke dalam air dengan temperatur 35°C. Perubahan yang terjadi pada larutan merupakan gambaran awal perubahan yang terjadi jika larutan PNIPA diinjeksikan ke dalam jaringan kanker di dalam tubuh.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan larutan PNIPA hasil sintesis pada temperatur 20°C dan temperatur 35°C dengan konsentrasi 1,3 dan 5% ditunjukkan pada Gambar 1. Pada temperatur 20°C, seluruh larutan terlihat jernih. Setelah temperatur larutan naik menjadi 35°C, di dalam larutan terbentuk gumpalan putih dan larutan menjadi keruh. Gumpalan putih terbentuk juga pada larutan yang encer dengan konsentrasi 1%. Setelah temperatur naik, polimer tidak lagi larut ke dalam air sehingga terjadi pemisahan air dengan polimer. Polimer yang terpisah dari air mengendap atau melayang dan berwarna putih.

Struktur molekul NIPA dan PNIPA ditunjukkan pada Gambar 2. Reaksi polimerisasi terjadi

melalui reaksi polimerisasi adisi pada ikatan rangkap antarkarbon yang ada pada NIPA, seperti ditunjukkan pada Gambar 2.¹⁷

Hasil pengukuran polimer hasil sintesis menggunakan FTIR ditunjukkan pada Gambar 3. Sebelumnya dilaporkan bahwa PNIPA menunjukkan serapan infra merah pada beberapa posisi seperti ditunjukkan pada Tabel 1.⁸ PNIPA akan menunjukkan serapan infra merah pada 1.650 cm^{-1} (*carbonyl stretching*), 1.545 cm^{-1} (N-H *bending vibration*), 1.372 cm^{-1} dan 1.385 cm^{-1} (Vibrasi C-H dari $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), puncak lebar pada 3.440 cm^{-1} dan 3.290 cm^{-1} (N-H *stretching*). Hasil pengukuran terhadap polimer hasil sintesis menunjukkan adanya serapan infra merah pada 1.645 cm^{-1} (mendekati *carbonyl stretching* PNIPA), pada 1.543 cm^{-1} (mendekati serapan infra merah

untuk N-H *bending vibration*) dua puncak pada 1.381 cm^{-1} dan 1.368 cm^{-1} (mendekati puncak C-H *vibration*) serta dua buah puncak lebar pada 3.436 cm^{-1} dan 3.284 cm^{-1} (mendekati vibrasi C-H dari $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). Dari hasil pengukuran FTIR tersebut dapat diketahui bahwa puncak-puncak serapan polimer hasil sintesis mendekati puncak-puncak serapan infra merah PNIPA dari referensi. Hasil tersenut menunjukkan bahwa polimer yang dihasilkan dalam sintesis ini adalah PNIPA dengan rumus molekul seperti pada Gambar 2.

Untuk mengetahui perubahan sifat larutan terhadap perubahan temperatur, telah dilakukan pengukuran viskositas (*kinematic viscosity*) terhadap larutan dengan konsentrasi 1,3 dan 5% pada temperatur 20°C sampai dengan 40°C . Dari Gambar 4 diketahui bahwa mulai temperatur

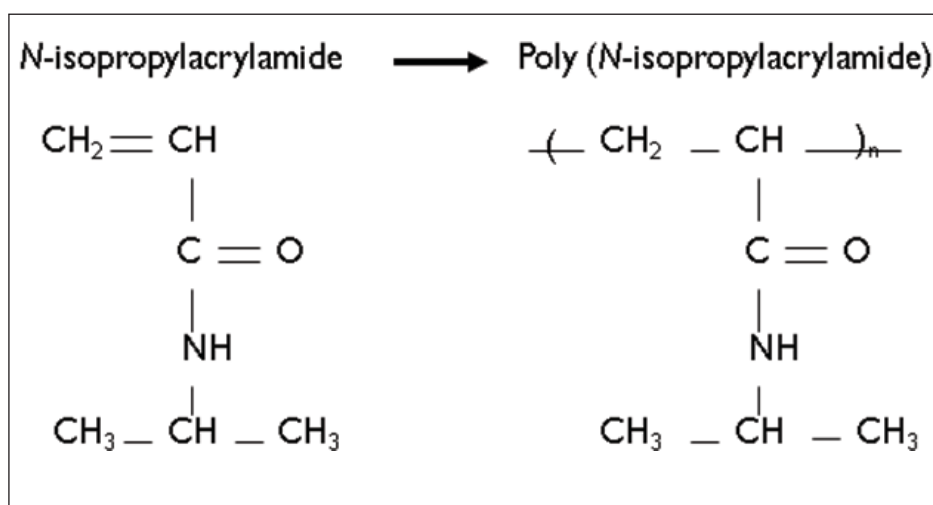


(a)

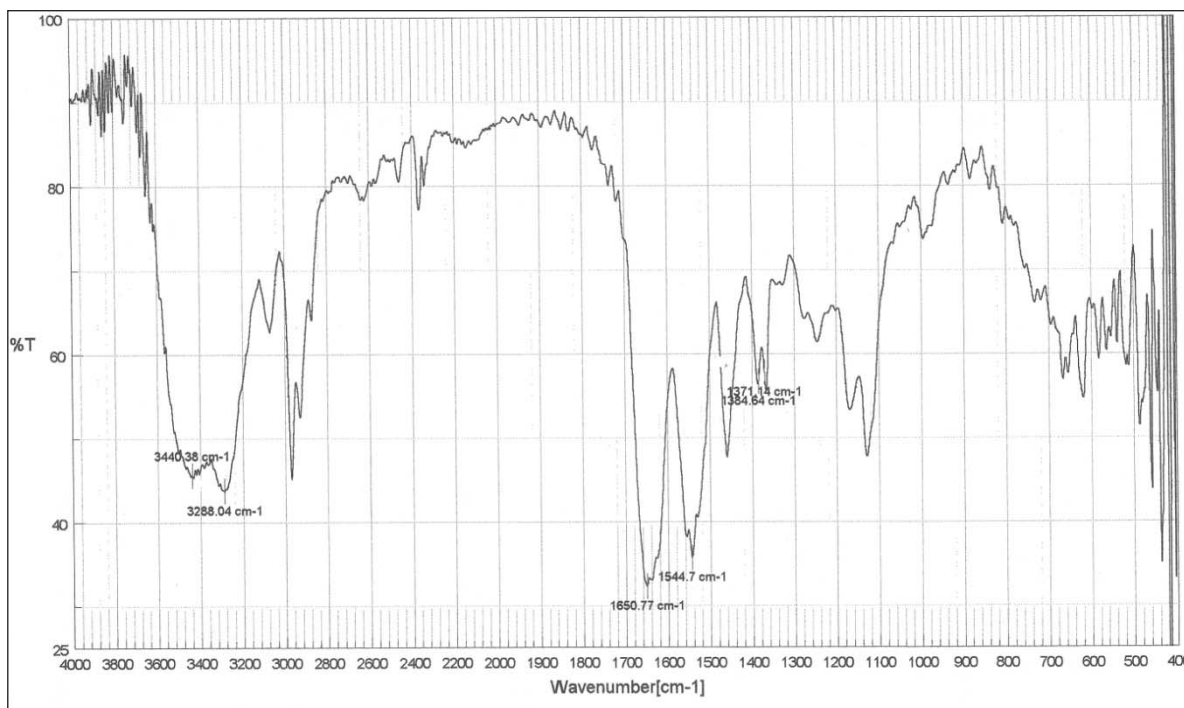


(b)

Gambar 1. Larutan PNIPA dengan konsentrasi 1% (kiri), 3% (tengah), dan 5% (kanan) pada temperatur 20°C (a) dan pada temperatur 35°C (b).



Gambar 2. Reaksi polimerisasi N-isopropylacrylamide.¹⁷



Gambar 3. Hasil pengukuran FTIR terhadap PNIPA hasil sintesis

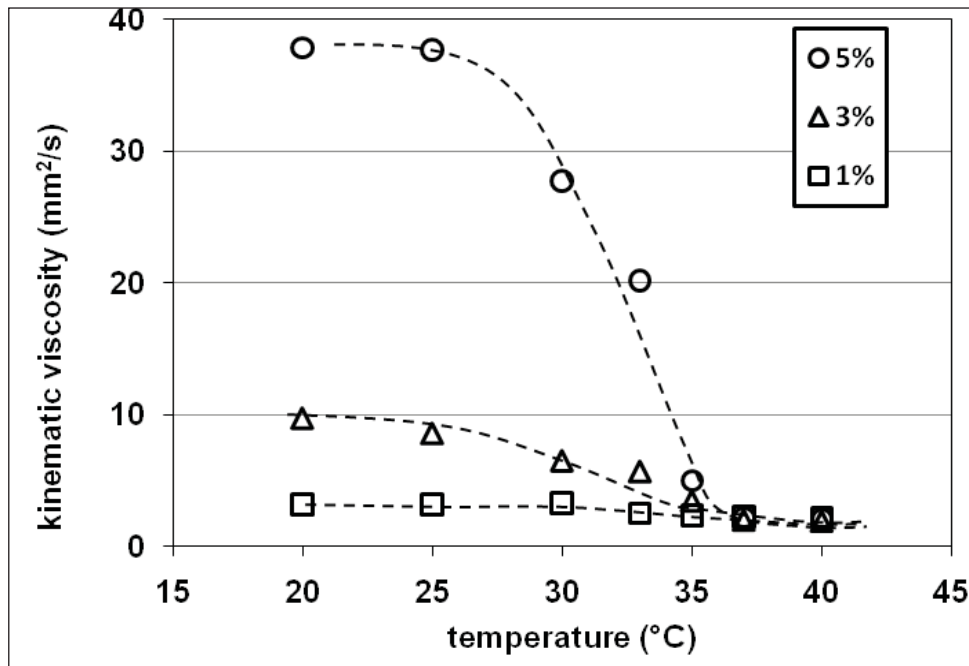
Tabel 1. Posisi serapan infra merah terhadap PNIPA dari pustaka⁸ dan hasil pengukuran

Jenis gugus atom	Puncak serapan dari pustaka (cm ⁻¹)	Puncak serapan hasil pengukuran (cm ⁻¹)
carbonyl stretching vibration	1.650	1.651
N-H bending vibration (amide)	1.545	1.545
C-H vibration of -CH(CH ₃) ₂	1.385 dan 1.372	1.385 dan 1.371
N-H stretching	Puncak lebar 3.440 dan 3.290	Puncak lebar 3.440 dan 3.288

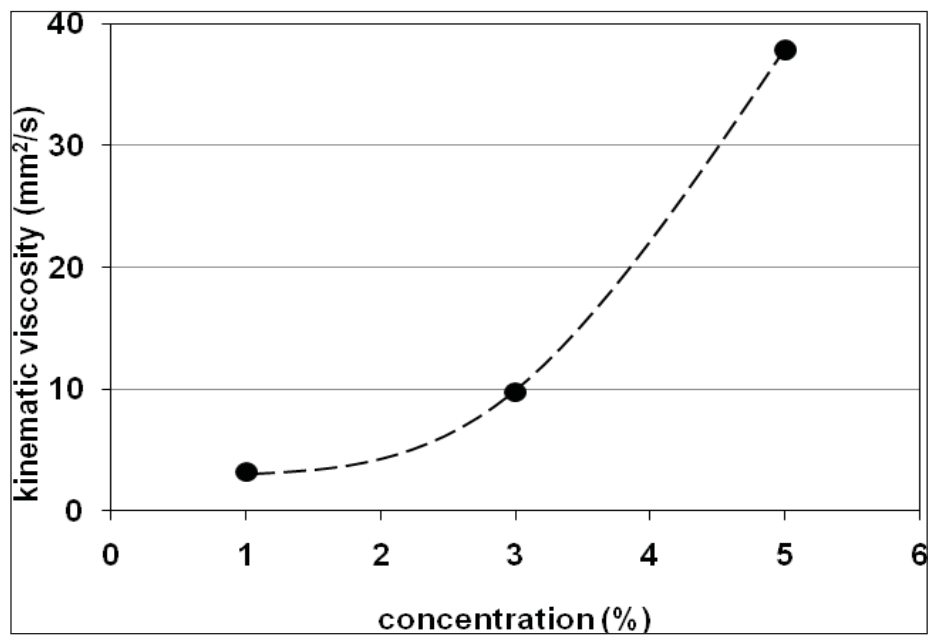
30°C, viskositas larutan mengalami penurunan. Setelah temperatur mencapai 37°C, viskositas tidak berubah lagi pada nilai viskositas yang rendah. Penurunan sangat jelas terlihat pada polimer dengan konsentrasi 5%. Pada 25°C, viskositas sebesar 37,7 mm²/s turun menjadi 27,7 mm²/s pada temperatur 30°C dan selanjutnya menjadi 20,2 mm²/s pada 33°C. Pada temperatur 35°C viskositas tinggal 5,1 mm²/s dan selanjutnya pada temperatur 37°C dan 40°C masing-masing sebesar 2,2 dan 2,1 mm²/s. Penurunan viskositas tidak begitu besar terjadi pada larutan 1% karena larutan memiliki viskositas yang rendah pada temperatur 20°C. Larutan tersebut memiliki viskositas sebesar 3,2 mm²/s pada 20°C dan turun menjadi 2,3 mm²/s pada 37°C. Penurunan viskositas itu terjadi karena sebagian besar polimer mengendap pada

suhu tinggi sehingga viskositas larutan mendekati viskositas air.

Pada pembuatan sumber radiasi, larutan polimer diharapkan memiliki konsentrasi setinggi mungkin sehingga larutan yang diinjeksikan ke jaringan kanker memiliki volume yang kecil. Namun, secara umum, larutan polimer menunjukkan kenaikan viskositas seiring dengan kenaikan konsentrasi. Perubahan viskositas larutan PNIPA hasil sintesis pada temperatur 20°C seiring dengan kenaikan konsentrasi ditunjukkan pada Gambar 5. Pada gambar tersebut ditunjukkan bahwa viskositas meningkat tajam seiring dengan kenaikan konsentrasi. Pada konsentrasi 1%, viskositas larutan adalah sebesar 3,2 mm²/s. Viskositas mengalami kenaikan menjadi 9,8 mm²/s pada konsentrasi 3% dan meningkat sangat



Gambar 4. Perubahan viskositas larutan seiring dengan temperatur

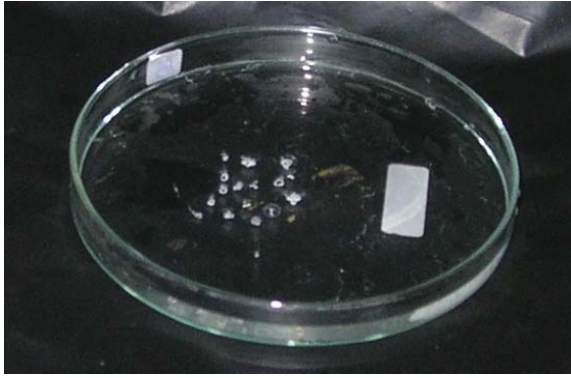


Gambar 5. Kenaikan viskositas larutan PNIPA seiring dengan kenaikan konsentrasi pada temperature 20°C

tajam menjadi 37,8 mm²/s pada konsentrasi 5%. Dari pola kenaikan viskositas, larutan dengan konsentrasi di atas 5% akan memiliki viskositas yang sangat tinggi. Dari hasil tersebut diketahui bahwa larutan yang layak digunakan memiliki konsentrasi maksimum sebesar 5%.

Untuk mendapatkan gambaran awal perubahan polimer ketika dimasukkan ke dalam jaringan

kanker, larutan polimer ditetaskan pada air dengan temperatur 35°C. Perubahan yang terjadi pada tetesan larutan polimer ditunjukkan pada Gambar 6. Pada gambar tersebut terlihat bahwa larutan menggumpal menjadi gumpalan putih, tidak larut ke dalam air, dan tidak menyebar. Setiap tetesan segera menggumpal menjadi sebuah gumpalan putih. Dari hasil itu dapat diduga bahwa jika



Gambar 6. Larutan PNIPA 5% ditetaskan pada air 35°C. Tetesan segera menggumpal menjadi gumpalan putih.

larutan PNIPA disuntikkan ke dalam jaringan kanker di dalam tubuh, larutan tersebut akan menggumpal dan tidak menyebar ke tempat lain.

KESIMPULAN

Polimer *thermosensitive* PNIPA telah berhasil disintesis menggunakan polimerisasi radikal bebas dengan inisiator APS dan TEMED. Dari hasil pengamatan visual diketahui bahwa larutan PNIPA yang diperoleh menunjukkan perubahan sifat pada temperatur 35°C. Hasil pengukuran dengan FTIR menunjukkan bahwa PNIPA hasil sintesis memberikan pola serapan infra merah yang mirip dengan PNIPA dari pustaka. Hasil pengukuran viskositas menunjukkan bahwa perubahan viskositas terjadi pada temperatur 30–35°C. Viskositas larutan PNIPA mengalami kenaikan yang tajam seiring dengan kenaikan konsentrasi. Konsentrasi maksimum larutan PNIPA yang layak digunakan sebagai sumber radiasi dari sisi fluiditas adalah 5%.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Sdr. Cecep T. Rustendi atas bantuannya dalam pengukuran FTIR.

DAFTAR PUSTAKA

- ¹Motokawa, R., M. Annaka, T. Nakahira, and K. Koizumi. 2002. Small-Angle Neutron Scattering Study on Microstructure of Poly(N-Isopropylacrylamide)-Block-Poly(Ethylene Glycol) in Water. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 38(3): 213–219.
- ²Ikehata, A. and H. Ushiki. 2002. Effect of Salt on the Elastic Modulus of Poly(N-Isopropylacrylamide) Gels. *Polymer*, 43(7): 2089–2094.
- ³Xue, W. and I. W. Hamley. 2004. Thermoreversible Swelling Behaviour of Hydrogels Based on N-Isopropylacrylamide with A Hydrophobic Comonomer. *Polymer*, 2002, 43(10): 3069–3077.
- ⁴Lorenzo, C. A., A. Concheiro, A. S. Dubovik, and N. V. Grinberg. 2005. Temperature-Sensitive Chitosan-Poly(N-Isopropylacrylamide) Interpenetrated Networks with Enhanced Loading Capacity and Controlled Release Properties. *Journal of Controlled Release*, 102(3): 629–641.
- ⁵Soga, O. 2006. *Biodegradable Thermosensitive Polymers: Synthesis, Characterization and Drug Delivery Applications*, Doctoral Thesis. Netherland: Utrecht University.
- ⁶Coughlan, D. C. and O. I. Corrigan. 2006. Drug-Polymer Interactions and Their Effect on Thermoresponsive Poly(N-Isopropylacrylamide) Drug Delivery Systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 313(1): 163–174.
- ⁷Ang, K. L., S. Venkatraman, and R. V. Ramanujan. 2007. Magnetic PNIPA Hydrogels for Hyperthermia Applications in Cancer Therapy. *Materials Science and Engineering*, 27(3): 347–351.
- ⁸Craciunescu, I. et al. 2009. Synthesis, Characterization and Drug Delivery Application of the Temperature Responsive PNIPA Hydrogel. *Journal of Physics*, 182: 1–4.
- ⁹Rzaev, Z., S. Dincer, and E. Piskin. 2007. Functional Copolymers of N-Isopropylacrylamide for Bioengineering Applications. *Progress in Polymer Science*, 32(5): 534–595.
- ¹⁰Antipas, V., R. G. Dale, I. P. Coles. 2001. A Theoretical Investigation into the Role of Tumour Radiosensitivity, Clonogen Repopulation, Tumour Shrinkage and Radionuclide RBE in Permanent Brachytherapy Implants of I-125 and Pd-103. *Physics in Medicine and Biology*, 46: 2557–2569.
- ¹¹Thomas, C. W. et al. 2007. Prostate Brachytherapy Post-Implant Dosimetry: A Comparison

- between Higher and Lower Source Density. *Radiother Oncol*, 83(1): 18–24.
- ¹²Doyen, J. et al. 2009. Iodine-125 Prostate Brachytherapy: Prognostic Factors for Long-Term Urinary, Digestive, and Sexual Toxicities. *Cancer Radiotherapy*, 13(8): 721–730.
- ¹³Henry, A. M. et al. 2010. Outcomes Following Iodine-125 Monotherapy for Localized Prostate Cancer: the Results of Leeds 10-Year Single-Center Brachytherapy Experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76(1): 50–56.
- ¹⁴Dagnew, E. et al. 2007. Management of Newly Diagnosed Single Brain Metastasis Using Resection and Permanent Iodine-125 Seeds Without Initial Whole-Brain Radiotherapy: A Two Institution Experience. *Neurosurg. Focus.*, 22(3): 15.
- ¹⁵Riet, Y. E. et al. 2010. Identification of Residual Breast Tumour Localization after Neo-Adjuvant Chemotherapy Using A Radioactive Iodine-125 Seed. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 36(2): 164–169.
- ¹⁶Awaludin, R. et al. 2009. Radioaktivitas Iodium-125 pada Uji Produksi Menggunakan Target Xenon-124 Diperkaya. *Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia*, 9(1): 1–10.
- ¹⁷Menter, P. 2000. *Acrylamide Polymerization—A Practical Approach*. California, USA: Bio-Rad Laboratories.
- ¹⁸Liu, M., F. Bian, and F. Sheng. 2005. FTIR Study on Molecular Structure of Poly(N-Isopropylacrylamide) in Mixed Solvent of Methanol and Water, *European Polymer Journal*, 41(2): 283–291.

