

SINTESIS PADUAN POLIMER POLIMER POLI-N-ISOPROPILAKRILAMIDA (PNIPA)/POLIVINILPIROLIDON (PVP) BERTANDA IODIUM-125

Indra Saptiama, Herlina, Karyadi, Endang Sarmini, Abidin, Hotman Lubis
Triani Widyaningrum, Rohadi Awaludin

Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka-BATAN
Indra.saptiama@batan.go.id

ABSTRAK

SINTESIS PADUAN POLIMER POLI-N-ISOPROPILAKRILAMIDA (PNIPA) / POLIVINILPIROLIDON (PVP) BERTANDA IODIUM-125. Perkembangan aplikasi polimer saat ini telah semakin maju. Poli-N-isopropilakrilamida (PNIPA) merupakan salah satu polimer yang digunakan dalam berbagai bidang baik industri maupun kesehatan. PNIPA merupakan salah satu jenis polimer hidrogel yang dapat dimanfaatkan untuk keperluan medis. Paduan polimer PNIPA/PVP bertanda ^{125}I memiliki potensi dimanfaatkan sebagai matriks sumber terapi kanker. Tujuan penelitian ini adalah untuk memperoleh teknik pembuatan paduan polimer PNIPA/PVP bertanda ^{125}I dan karakterisasinya. Polimer PNIPA terlebih dahulu dibuat menggunakan monomer N-isopropilakrilamida dengan inisiator redoks amonium peroksida dan tetraetilendiamin, kemudian kedalam larutan polimer PNIPA ditambahkan dengan polimer polivinilpirolidon(PVP) dengan variasi konsentrasi sebesar 0.5 %; 1%; 1,5% w/w. Variasi konsentrasi dilakukan untuk memperoleh paduan polimer PNIPA/PVP yang optimal yang kemudian ditandai dengan sodium iodide (Na^{125}I). Paduan polimer PNIPA/PVP dianalisa menggunakan H-NMR dan FTIR. Paduan polimer PNIPA/PVP telah berhasil disintesis dengan konsentrasi PVP sebesar 0,5% dengan temperatur transisi 34-36 °C dan viskositas 14,46 mm²/s. Yield penandaan ^{125}I pada paduan polimer PNIPA/PVP sebesar 90 %. Berdasarkan analisa H-NMR hanya menunjukkan pergeseran kimia dari polimer PNIPA. Hasil FTIR dari paduan polimer PNIPA/PVP menunjukkan serapan infra merah dari gugus fungsi polimer PNIPA. Paduan polimer PNIPA/PVP bertanda ^{125}I telah berhasil disintesis namun masih perlu dilakukan uji stabilitas dan kemurnian radiokimia dari paduan polimer PNIPA/PVP bertanda ^{125}I .

Kata kunci : PNIPA, PVP, hidrogel, FTIR, H-NMR

ABSTRACT

SYNTHESIS OF POLI-N-ISOPROPILACRILAMIDE (PNIPA)/POLIVINILPIROLIDON (PVP) INTERPENETRATING POLYMER NETWORK (IPNs) POLIMER LABELLED WITH I-125. Development of polymers application is more advanced, nowadays. Poly-N-isopropilacrilamide(PNIPA) is a hydrogel polymer used in a wide range of both industrial and medical fields. PNIPA/PVP IPNs labelled with I-125 has a potential usage for cancer therapy source matrix. The purpose of this research is to obtain synthesis protocol of the PNIPA/PVP IPNs labelled with I-125 and its characterization. Prior, PNIPA/PVP IPNs was synthesized using ammonium peroxide as redox initiator and tetraetilendiamin. Then, various concentration of polivinilpirolidone (PVP) was added into the PNIPA polymer solution, i.e 0.5 %; 1% and 1.5% w/w. To obtain a optimal PNIPA/PVP polymer which was labelled with sodium iodide (Na^{125}I). PNIPA/PVP IPNs were analysed by H-NMR and FTIR. PNIPA/PVP IPNs has been successfully synthesized with PVP concentration of 0.5% with transition temperature and viscosity of 34-36 °C and 14.46 mm²/s respectively and the yield of PNIPA/PVP labelled with I-125 is 90 %. H-NMR analysis result just showed the chemicals shift from PNIPA polymer and FTIR result of PNIPA/PVP IPNs polymer showed infra red absorption from fuctional groups of PNIPA polymer. PNIPA/PVP IPNs Polymer has been successfully synthesized, but its stability has to be observed as well as the radiochemical purity of PNIPA/PVP IPNs polymer labelled with I-125.

Key words : PNIPA, PVP, hidrogel, FTIR, H-NMR

PENDAHULUAN

Poli-N-isopropilakrilamida (PNIPA) merupakan salah satu jenis polimer yang membentuk hidrogel. Hidrogel merupakan homopolimer hidrofilik atau kopolimer dan dapat mengembang dengan adanya air [1]. Hidrogel telah menjadi topik yang sangat menarik di kalangan peneliti dan telah banyak dikembangkan dalam berbagai bidang baik industri maupun biomedis [1,2]. Hidrogel memiliki sifat peka terhadap temperatur yakni terjadi perubahan wujud menjadi gel secara simultan yang terjadi pada temperatur transisinya. Hidrogel PNIPA memiliki temperatur transisi sekitar 32-33 °C [3]. Temperatur transisi ini dikenal sebagai LCST (*Lower Critical Solution Temperature*), yaitu jika polimer berada di media air pada suhu dibawah temperatur transisinya maka akan mengalami ekspansi jaringan dan hidrogel mengembang (*swelling*) karena air masuk ke dalam jaringannya. Sebaliknya, jika polimer berada pada kondisi media air pada suhu diatas temperatur transisinya maka hidrogel akan mengalami kontraksi pada struktur jaringan secara sempurna yang diikuti keluarnya air dari dalam jaringan [6].

Para peneliti telah banyak memodifikasi polimer PNIPA dengan polimer lainnya untuk menghasilkan polimer yang memiliki fungsi sesuai dengan aplikasinya. Beberapa kopolimer diantaranya adalah Poli(NIPA-co-N,N-diethylacryl amida) digunakan untuk bioaktif protein [3], poli(NIPA-co-methacrylic acid) yang memiliki respon terhadap temperatur dan pH digunakan untuk agen antithrombolitik [4], poli(NIPA-co-diallyldimethylammonium klorida) sebagai temperatur sensitif flokulant [5], Poli (NIPA-co-PVA) digunakan sebagai sistem pompa/on-off system yang dapat dipertimbangkan sebagai kandidat matriks dalam aplikasi di bidang kimia, farmasi dan kesehatan [6]. PNIPA memiliki potensi sebagai sumber matriks pembawa radioisotop untuk sumber terapi kanker yang akan diinjeksikan ke dalam tubuh dimana

terdapat jaringan sel kanker. Salah satu radioisotop yang dapat digunakan adalah iodium-125 (¹²⁵I).

Salah satu penggunaan ¹²⁵I sebagai sumber terapi kanker adalah seed ¹²⁵I brakiterapi. Seed ¹²⁵I brakiterapi menggunakan kapsul logam yang telah ditandai dengan ¹²⁵I. Seed ¹²⁵I dengan dosis tertentu secara permanent ditanam ke dalam jaringan tubuh yang terdapat sel kanker dengan menggunakan sebuah aplikator [7,8]. Seed ¹²⁵I brakiterapi digunakan untuk terapi kanker prostat [7,8].

Hidrogel PNIPA dapat digunakan sebagai alternatif matriks pembawa radioisotop sebagai sumber terapi. Hidrogel PNIPA bertanda ¹²⁵I dapat diinjeksikan ke dalam jaringan kanker dengan mudah tanpa menggunakan aplikator hanya dengan syringe. PNIPA memiliki fluiditas yang baik sehingga dapat diinjeksikan kedalam jaringan kanker di dalam tubuh. Setelah masuk ke dalam jaringan kanker di dalam tubuh, cairan polimer tersebut akan segera menggumpal membentuk gel sehingga tidak menyebar ke seluruh tubuh.

Akan tetapi polimer PNIPA tidak dapat mengikat secara langsung radioisotop iodium-125 sehingga perlu dimodifikasi dengan polimer lain. Salah satu polimer yang dapat digunakan adalah polivinipirolidon (PVP) yang dapat digunakan sebagai jembatan penghubung antara ¹²⁵I dengan hidrogel PNIPA. Hidrogel PNIPA akan dicampur dengan PVP membentuk paduan polimer PNIPA/PVP yang akan ditandai dengan ¹²⁵I. Oleh karena itu, tujuan makalah ini adalah sintesis paduan polimer PNIPA/PVP) dan penandaan polimer dengan ¹²⁵I.

METODOLOGI

Bahan dan alat

Monomer N-isopropilakrilamida (NIPA) digunakan sebagai bahan dasar pembuatan polimer PNIPA, larutan ammonium persulfat (APS) dan N, N, N', N' Tetra methyl-1, 2-diamino ethane (TEMED) sebagai insiator, Chloramin-T dan polivinilpirolidon dipasok

dari Aldrich. Radioisotop iodium-125 diperoleh dari dalam negeri sendiri yakni dibuat oleh Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka-BATAN Serpong. Aquabidest dipasok dari dalam negeri (IPHA). Peralatan yang digunakan adalah Inkubator (Esco), analitik ACCULAB® ALC – 110.4, *stirring hot plate HEALTH MAGNETIC STIRRER*, termometer, tabung reaksi, peralatan gelas dari PYREX. Pengukuran radioaktivitas iodium-125 menggunakan *dose calibrator ATOMLAB 100 plus*. Karakterisasi polimer menggunakan FTIR dari Bruker dan analisa proton *Nuclear Magnetic Resonance* (H-NMR) merk DELTA pada temperatur ruang dalam pelarut CDCL₃.

Tata Kerja

a. Sintesis paduan polimer PNIPA/PVP

Sintesis paduan polimer PNIPA/PVP dilakukan dengan tiga variasi konsentrasi PVP. Tiga buah gelas piala 100 mL disiapkan. Masing-masing monomer NIPA ditimbang sebanyak 1 gram lalu dilarutkan dengan 20 mL akuabides dan dihomogenkan dengan menggunakan *stirring hotplate magnetic stirrer Corning PC 620 D* hingga larut. APS ditambahkan sebanyak 0,08 gram dan inisiator redoks TEMED sebanyak 0,06 mL dihomogenkan kembali hingga larut lalu didiamkan selama 60 menit. Setelah itu PVP ditambahkan dengan variasi konsentrasi sebanyak (0,1; 0,2 dan 0,3) gram pada masing-masing piala gelas kemudian dihomogenkan kembali hingga larut sempurna.

Viskositas paduan polimer PNIPA/PVP diukur dengan menggunakan viskometer *Cannon-Fenske tipe 513 40* (viskometer Oswald) dan dilakukan pada variasi suhu (25, 27, 30, 32, 34, 36, 38, dan 40) °C. Wujud paduan polimer PNIPA/PVP diamati pada tiap perubahan suhu dan dihitung nilai viskositas tiap masing-masing PNIPA dengan jumlah PVP yang berbeda.

Viskostas polimer diukur dengan menggunakan viskometer *Ostwald* pada temperatur kamar dengan cara mengalirkan sebanyak 10 ml polimer dialirkan ke dalam

viskometer, dibiarkan mengalir dalam pipa dan dicatat waktu yang diperlukan polimer mengalir dari batas atas hingga batas bawah yang terdapat pada pipa viskometer. Untuk mengetahui viskositas kinematika polimer dihitung dengan menggunakan persamaan;

$$u = k \cdot t$$

u: Viskositas kinematika (mm²/s)

k: Konstanta viskometer, 6.778 mm²/s²

t: Waktu (s)

b. Karakterisasi paduan polimer PNIPA/PVP

Paduan polimer PNIPA/PVP yang telah disintesis kemudian di analisa untuk mengetahui karakteristik bahan polimer yang dihasilkan.

b.1 Proton Nuclear Magnetic Resonance (H-NMR)

Analisis H-NMR dilakukan pada paduan polimer PNIPA/PVP dengan pelarut CDCL₃ pada temperatur 29°C. Analisis H-NMR dilakukan di Laboratorium LIPI-KIMIA PUSPIPTEK Serpong.

b.2 Fourier Transform Infrared (FTIR)

Analisa FTIR dilakukan di Pusat Teknologi Radioisotop dan radiofarmaka yakni menggunakan *Bruker FT-IR ALPHA*. Sebanyak 100 mg sampel polimer digerus hingga halus, ditaruh dalam sampel holder FTIR dan selanjutnya dianalisa.

c. Penandaan ¹²⁵I pada paduan polimer PNIPA/PVP

Ke dalam larutan Chloramin-T sebanyak 75 µL ditambahkan *buffer* fosfat 0,5 M pH 7,4 sebanyak 150 µL dan 5-6 mCi mCi NaI¹²⁵ ditambahkan sebanyak 75 µL, kemudian diukur aktivitas awal iodium-125 dengan menggunakan *Dose Calibrator ATOMLAB 100 plus*. Setelah diukur aktivitas awal, paduan polimer PNIPA/PVP ditambahkan sebanyak 1 mL, lalu diinkubasi selama 30 menit, kemudian sodium metabisulfit ditambahkan sebanyak 100 µL dan didiamkan selama 5 menit. Campuran dipanaskan pada penangas air bersuhu 40°C hingga terpisah fasa polimer dan cairannya, kemudian aktivitas masing-masing polimer dan cairan diukur sehingga diperoleh % rendemen penandaan untuk mengetahui

karakteristik polimer. Radioaktivitas ¹²⁵I yang tidak tertandai yang ada pada cairan diukur dengan menggunakan *dose calibrator*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

a. Sintesis paduan polimer PNIPA/PVP

Variasi konsentrasi 0 %, 0,5%, 1%, 1,5% (w/w) PVP dicampur dengan konsentrasi polimer 5% (w/w) dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Variasi sintesis paduan polimer PNIPA/PVP

Label	Daerah Temperatur transisi	Viskositas pada T =25 °C	Keterangan
PNIPA	27-30 °C	13,6 mm ² /s	Dapat disyringe
PNIPA/PVP (0,5 %)	34-36 °C	14,46 mm ² /s	Dapat disyringe
PNIPA/PVP (1 %)	27-34 °C	33,89 mm ² /s	Tidak dapat disyringe (kental)
PNIPA/PVP (1,5%)	27-36 °C	47 mm ² /s	Tidak dapat disyringe (sangat kental)

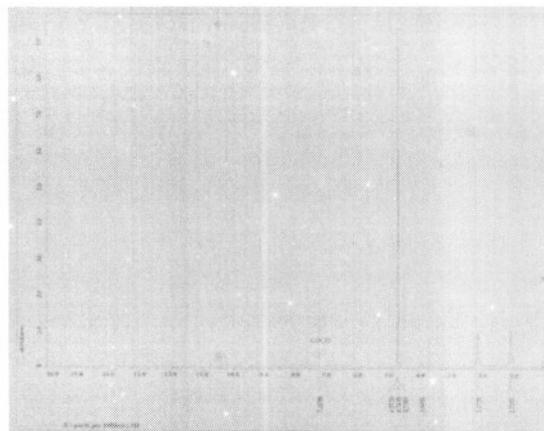
Berdasarkan data yang diperoleh pada Tabel 1, semakin besar konsentrasi PVP maka semakin meningkat viskositas polimer. Hal ini diduga semakin besar konsentrasi PVP maka semakin meningkat berat molekul paduan polimer PNIPA/PVP yang terbentuk sehingga viskositas meningkat. Data pada Tabel 1. menunjukkan campuran polimer PNIPA dengan PVP memiliki temperatur transisi yang bervariasi. Akan tetapi temperatur transisi tersebut masih berada di bawah temperatur tubuh 37 °C sehingga memiliki potensi dikembangkan sebagai sumber radisi terapi pada polimer bertanda iodium-125. Polimer yang optimal adalah paduan polimer PNIPA/PVP dengan konsentrasi sebesar 0,5% karena memiliki daerah temperatur transisi yang tidak terlalu besar, dan tidak kental (masih dapat diambil menggunakan syringe) sehingga mudah digunakan dalam aplikasinya nanti.

b. Karakterisasi paduan polimer PNIPA/PVP

Berikut hasil karakterisasi paduan polimer PNIPA/PVP.

b.1 Proton Nuclear Magnetic Resonance (H-NMR)

Analisis H-NMR pada paduan polimer PNIPA/PVP dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1 Spektrum H-NMR paduan polimer PNIPA/PVP

Pada gambar 1. terlihat spektrum yang menunjukkan adanya pergeseran kimia yang dirangkum pada tabel 2.

Tabel 2. Data spektra H-NMR dari paduan polimer PNIPA/PVP

Pergeseran Kimia (ppm)	Pola Pembelahan	Nama
1,12	Singlet	Metilen
2,17	Singlet	Proton Vinil Polimer
3,97	Singlet	Proton -CH
4,73 - 4,77	Doblet	Amida
7,26	Singlet	CDCl ₃

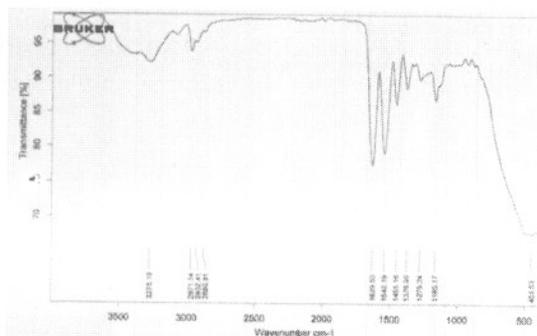
Berdasarkan Tabel 2, diketahui spectra H-NMR dari paduan polimer PNIPA/PVP menunjukkan adanya serapan pada $\delta = 1,13$ ppm dengan pola pembelahan singlet yang menunjukkan puncak khas dari proton metilen, serapan pada $\delta = 2,17$ ppm dengan pola pembelahan singlet menunjukkan puncak khas proton vinil polimer, serapan pada $\delta = 3,98$ ppm dengan pola pembelahan singlet menunjukkan adanya proton -CH, serta adanya serapan pada 4,7 ppm dengan pola pembelahan

triplet menunjukkan adanya amida karena PNIPA termasuk golongan amida serta serapan pada $\delta = 7,26$ ppm dengan pola pembelahan singlet yang merupakan CDCl_3 . Masih adanya serapan pada $\delta = 7,26$ ppm disebabkan karena kemurnian CDCl_3 hanya 99,96% sehingga dimungkinkan masih adanya atom H yang dapat menghasilkan serapan pada $\delta = 7,26$ ppm.

Dilihat dari hasil analisis H-NMR dari paduan polimer PNIPA/PVP tersebut seharusnya ada serapan pada $\delta = 3,0$ ppm yang menunjukkan adanya gugus pirol dari senyawaan PVP, namun pada hasil spektra tersebut tidak ada serapan pada $\delta = 3,0$ ppm. Hal tersebut diduga karena konsentrasi PVP yang terikat pada PNIPA sangat kecil sehingga spektra yang muncul hanya dari PNIPA.

b.2 Fourier Transform Infrared (FTIR)

Hasil pengukuran polimer hasil sintesis menggunakan FTIR ditunjukkan pada Gambar 2 dan Tabel 3.



Gambar 2. FTIR dari paduan polimer PNIPA/PVP

Hasil pengukuran menunjukkan adanya serapan infra merah pada 3440 cm^{-1} dan 3278 cm^{-1} (mendekati N-H stretching vibration dari PNIPA); 1542 cm^{-1} (mendekati N-H bending vibration); 2971 cm^{-1} dan 2880 cm^{-1} (mendekati Asymmetric dan antisymmetric stretching dari ikatan C-H isopropil); 1629 cm^{-1} (carbonil stretching vibration).

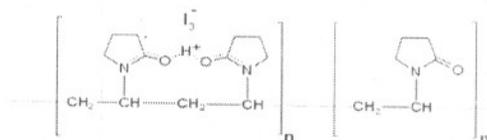
Tabel 3. Posisi serapan infra merah terhadap polimer PNIPA-co-PVP dari pustaka dan hasil pengukuran

Jenis gugus atom	Posisi serapan dari pustaka (cm^{-1})	Posisi serapan hasil pengukuran (cm^{-1})
N-H stretching vibration (amida sekunder)	Puncak lebar 3440 dan 3280	Puncak lebar 3440 dan 3278
N-H bending vibration	1545	1542
Asymmetric dan antisymmetric Stretching of C-H bond	Puncak lebar 2970 dan 2876	Puncak lebar 2971 dan 2880
C=O stretching vibration	1650	1629

Dari hasil pengukuran FTIR tersebut dapat diketahui bahwa puncak-puncak serapan polimer hasil sintesis mendekati beberapa puncak-puncak serapan infra merah dari PNIPA. Beberapa serapan infra merah pada FTIR hasil sintesis mengalami pergeseran, diduga karena adanya tambahan interaksi dari polimer polivinilpirolidone.

d. Penandaan ^{125}I pada paduan polimer PNIPA/PVP

Polimer yang telah berhasil disintesis kemudian dilakukan pendinginan vakum (*freeze dryer*) sehingga didapatkan padatan polimer yang bebas air. Sejumlah 0,2 gram paduan polimer PNIPA/PVP ditandai dengan Iodium-125 dengan aktivitas 5,6 mCi tetapi Iodium-125 yang terdapat pada polimer sebesar 5,07 mCi sehingga yield penandaan sebesar 90 %. Iodium-125 diharapkan terikat pada PVP secara intermolekul yakni membentuk ikatan kompleks yang terlihat pada gambar 5 [9].



Gambar 5. Iodium membentuk ikatan kompleks dengan PVP

KESIMPULAN

Paduan polimer PNIPA/PVP bertanda ^{125}I telah berhasil dibuat dengan bahan dasar monomer N-isopropilakrilamida (NIPA) dan polimer PVP dengan menggunakan inisiator redoks APS dan TEMED. Paduan polimer PNIPA/PVP dengan konsentrasi PVP sebesar 0,5 % memberikan sifat polimer yang optimal dengan temperatur transisi 34-36 °C dan viskositas 14,46 mm²/s.

Yield penandaan I-125 pada paduan polimer PNIPA/PVP diperoleh sebesar 90 %. Hasil karakterisasi H-NMR dan FTIR menunjukkan polimer PNIPA lebih dominan dibandingkan dengan polimer PVP.

SARAN

Pada tahap selanjutnya diperlukan data kemurnian radiokimia dan data kestabilan paduan polimer PNIPA/PVP bertanda ^{125}I baik secara invitro maupun in vivo.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Tim proses pembuatan iodine-125 yang diketuai Bapak Daya Agung Sarwono.

DAFTAR PUSTAKA

1. L. KLOUDA, A.G MIKOS. Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 68 (2008) 34-45.
2. AHMED. ENAS M. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications. *Journal of Advanced Research* (2013)
3. Z.M.O. RZAEV DKK. Functional copolymers of N-isopropylacrylamide for bioengineering applications. *Prog.Polym.Sci.*32 (2007) 534-595.
4. BRAZEL CS, PEPPAS NA. Pulsatile local delivery of thrombolytic and antithrombolytic agents using poly(N-isopropylacrylamide-co-methacrylic acid) hydrogels, *J Control Release* 1996;39:57-64
5. DENG Y, PELTON R. Synthesis and solution properties of poly(N-isopropylacrylamide-co-diallyldimethylammonium chloride). *Macromolecules* 1995;28:4617-21
6. ERIZAL DAN RAHAYU C. Thermo-responsive hydrogel of poly vinyl alcohol (PVA)-co-N-isopropyl acrylamide (NIPAAM) prepared by γ radiation as a matrix pumping/on-off system. *Indo.J.Chem.*, 2009,9(1),19-27
7. J.CROOK. The role of Brachytherapy in the definitive management of prostate cancer. *Cancer/Radiotherapy* 15 (2011)230-237. *Adult Urology* 62 (3), 2003.
8. MATZKIN H, DKK. Iodine-125 brachytherapy for localized prostate cancer and urinary morbidity: a prospective comparison of two seed implant methods-preplanning and intraoperative planning. *Urology* 62(3), 2003.
9. N Z ABDEL. Formulation of povidone iodine toothpaste and evaluation of its chemicals stability. *Asian journal of pharmaceutics.*,2011,5(2), 125-128.