

KARAKTERISASI FISIKO-KIMIA RADIOISOTOP ^{149}Pm HASIL IRADIASI BAHAN SASARAN ^{148}Nd ALAM

Azmairit Aziz, Nana Suherman

Pusat Sains dan Teknologi Nuklir Terapan – BATAN
Jl. Tamansari 71 Bandung, 40132
Email: aaziz@batan.go.id

Diterima: 14-06-2014
Diterima dalam bentuk revisi: 10-11-2014
Disetujui: 08-12-2014

ABSTRAK

KARAKTERISASI FISIKO-KIMIA RADIOISOTOP ^{149}Pm HASIL IRADIASI BAHAN SASARAN ^{148}Nd ALAM. Penyakit kanker merupakan salah satu masalah utama yang dihadapi Indonesia di bidang kesehatan. Radioisotop pemancar- β^- dengan aktivitas jenis tinggi dapat digunakan untuk penandaan biomolekul sebagai radiofarmaka spesifik target untuk terapi sel kanker. Promesium-149 (^{149}Pm) merupakan salah satu radiolantanida pemancar- β^- yang memiliki energi beta (E_{β^-}) maksimum sebesar 1,07 MeV (95,9 %) dan dapat dipertimbangkan untuk digunakan pada terapi kanker berdasarkan sifat nuklir yang dimilikinya. Radioisotop ^{149}Pm dapat dibuat dengan cara tidak langsung melalui reaksi inti (n,γ) di reaktor nuklir menggunakan bahan sasaran isotop ^{148}Nd (neodymium-148) dan radioisotop ^{149}Pm yang dihasilkan adalah bebas pengemban (*carrier free*) sehingga memiliki aktivitas jenis tinggi. Pada penelitian ini digunakan bahan sasaran Nd_2O_3 alam yang diiradiasi selama ± 4 hari di *Central Irradiation Position* (CIP) RSG-G.A.Siwabessy – Serpong pada fluks neutron termal $\sim 10^{14}$ n.cm $^{-2}$.det $^{-1}$. Radioisotop ^{149}Pm dipisahkan dari bahan sasaran Nd_2O_3 hasil iradiasi menggunakan metode kromatografi ekstraksi. Larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ yang dihasilkan dikarakterisasi secara fisiko-kimia meliputi penentuan kemurnian radiokimia menggunakan metode kromatografi kertas dan elektroforesis kertas. Kemurnian radionuklida ditentukan menggunakan spektrometer- γ dengan detektor HP-Ge yang dilengkapi *multichannel analyzer* (MCA). Larutan $^{149}\text{PmCl}_3$ yang diperoleh berupa larutan jernih, memiliki pH 2 dan konsentrasi radioaktif 4,2 – 7,4 mCi/mL. Larutan $^{149}\text{PmCl}_3$ memiliki kemurnian radiokimia $99,70 \pm 0,23\%$ dan kemurnian radionuklida setelah pendinginan selama 9 hari sebesar $98,58 \pm 0,44\%$. Larutan $^{149}\text{PmCl}_3$ stabil selama 2 minggu pada temperatur kamar. Larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ memiliki karakteristik fisiko-kimia yang memenuhi persyaratan untuk digunakan dalam pembuatan radiofarmaka.

Kata kunci: Promesium-149 (^{149}Pm), radiolantanida, *carrier-free*, terapi, kanker.

ABSTRACT

PHYSICO - CHEMICAL CHARACTERIZATION OF ^{149}Pm RADIOISOTOPE FROM IRRADIATED NATURAL ^{148}Nd TARGET. Cancer is one of the major problems encountered in the field of health in Indonesia. A beta-emitting radioisotope with high specific activity can be used for labeling of biomolecules as a targeted radiopharmaceutical for cancer therapy. Promethium-149 (^{149}Pm) is one of beta-emitting radiolanthanides with beta energy (E_{β^-}) maximum of 1.07 MeV (95.9%) and can be considered to be used for cancer therapy based on its nuclear properties. Radioisotope of ^{149}Pm can be produced by indirect method through (n,γ) reaction in nuclear reactor using ^{148}Nd (neodymium-148) target material and ^{149}Pm was produced as a carrier free radioisotope, so that it has high specific activity. In this study, natural Nd_2O_3 target was irradiated for ± 4 days in central irradiation position (CIP) of RSG-G.A. Siwabessy – Serpong at a thermal neutron flux of $\sim 10^{14}$ n.cm $^{-2}$.sec $^{-1}$. Radioisotope of ^{149}Pm was separated from irradiated of Nd_2O_3 target using extraction chromatography method. The physico-chemical characterization of $^{149}\text{PmCl}_3$ solution was studied involves the determination of its radiochemical purity using paper chromatography and paper electrophoresis methods. The radionuclide purity was determined using a γ -spectrometer with HP-Ge detector and coupled with a multichannel analyzer (MCA). $^{149}\text{PmCl}_3$ was obtained as a clear solution, has a pH of 2

and radioactive concentration of 4.2 to 7.4 mCi/mL. $^{149}\text{PmCl}_3$ solution has radiochemical purity of $99.70 \pm 0.23\%$ and radionuclide purity after cooling for 9 days of $98.58 \pm 0.44\%$. $^{149}\text{PmCl}_3$ solution was stable for 2 weeks at room temperature. $^{149}\text{PmCl}_3$ solution has the physico-chemical characteristics that meet requirements for use in preparation of radiopharmaceuticals.

Keywords: Promethium-149 (^{149}Pm), radiolanthanide, carrier-free, therapy, cancer.

1. PENDAHULUAN

Penyakit kanker merupakan masalah utama yang dihadapi Indonesia di bidang kesehatan. Jumlah penderita penyakit kanker di Indonesia terus meningkat setiap tahun dan menjadi penyebab kematian ke tiga setelah penyakit jantung dan darah tinggi (1). *Endoradiotherapy / targeted radionuclide therapy* merupakan jenis terapi kanker dengan menggunakan biomolekul berupa antibodi, fragmen antibodi atau peptida bertanda radioisotop sebagai radiofarmaka yang secara selektif mengirimkan dosis terapi ke jaringan target (tidak menyebar ke seluruh tubuh) (2-4).

Radioisotop merupakan bagian yang penting dalam pembuatan suatu radiofarmaka. Pada kedokteran nuklir diagnostik telah digunakan satu jenis radioisotop pemancar sinar- γ merupakan radioisotop primadona yang mendekati ideal, yaitu teknesium-99m (^{99m}Tc). Akan tetapi, pada kedokteran nuklir terapeutik tidak ada satu jenis radioisotop yang dapat mendominasi untuk berbagai jenis terapi (5). Banyak faktor yang harus dipertimbangkan saat memilih radioisotop untuk keperluan terapi karena radioisotop yang sudah ideal digunakan untuk suatu jenis terapi belum tentu juga ideal digunakan untuk terapi lainnya (6). Radioisotop untuk terapi dapat berupa pemancar partikel- α , β^- dan elektron Auger (7,8).

Pemilihan radioisotop yang cocok untuk terapi kanker tergantung pada sifat nuklirnya, khususnya karakteristik emisi dan waktu paruhnya (2,9). Penggunaan radioisotop aktivitas jenis tinggi (bebas pengemban) sangat dibutuhkan untuk terapi, khususnya dalam penandaan biomolekul, seperti peptida dan antibodi sebagai radiofarmaka terapi yang bersifat spesifik target (10). Aktivitas jenis radionuklida tergantung pada sumber iradiasi, metode produksi serta teknik pemisahannya. Radionuklida yang dihasilkan dari generator memiliki aktivitas jenis lebih tinggi dibanding yang dihasilkan oleh akselerator atau reaktor karena radionuklida yang diharapkan (radionuklida anak) dapat diperoleh melalui pemurnian secara kimia dari radionuklida induknya setelah aktivasi (n,gamma) bahan sasaran secara langsung.

Lutesium-177 (^{177}Lu) merupakan isotop golongan lantanida radioaktif (radio-lantanida) dengan energi beta (E_{β^-}) lemah (E_{β^-} maksimum = 0,497 MeV) yang telah digunakan untuk menggantikan nonradio-lantanida itrium-90 (^{90}Y) yang mempunyai E_{β^-} kuat (E_{β^-} maksimum = 2,283 MeV) (11). Meskipun berbagai hasil terapi saat ini dengan menggunakan ^{177}Lu telah mengembirakan, tetapi belum diketahui apakah ^{177}Lu merupakan radionuklida terapi yang optimal, sehingga penelitian berbagai radio-lantanida lain untuk terapi sangat dibutuh-

kan (11).

Promesium-149 (^{149}Pm) adalah salah satu radiolantanida yang dapat dibuat dalam bentuk *carrier free* sehingga akan diperoleh radioisotop ^{149}Pm dengan aktivitas jenis tinggi. Radioisotop ^{149}Pm dibuat dengan cara tidak langsung melalui reaksi inti (n, γ) di reaktor nuklir dengan menggunakan bahan sasaran isotop neodimium-148 (^{148}Nd) menghasilkan radioisotop ^{149}Nd ($T_{1/2} = 1,73$ jam). Selanjutnya radioisotop ^{149}Nd akan meluruh menjadi radioisotop ^{149}Pm , melalui reaksi sebagai berikut (12).



Radioisotop ^{149}Pm merupakan pemancar beta yang memiliki energi beta maksimum sebesar 1,07 MeV (95,9%) dan waktu paro ($T_{1/2}$) = 2,21 hari. Di samping itu, ^{149}Pm juga memancarkan sinar- γ dengan energi- γ sebesar 285,9 keV (3%) sehingga dapat digunakan untuk penyidikan selama terapi berlangsung. Sebagaimana ^{177}Lu , radioisotop ^{149}Pm juga dapat membentuk senyawa kompleks yang stabil dengan senyawa makrosiklik bifungsi seperti tetraaza siklododekan tetra asam asetat (DOTA) (13, 14). Senyawa kompleks ^{149}Pm -DOTA dapat terkonyugasi dengan biomolekul seperti peptida dan antibodi monoklonal dan dikenal sebagai radiofarmaka yang spesifik digunakan untuk terapi sel tumor dan kanker. Berbagai penelitian terkait aspek dosimetri dan produksi radioisotop ^{149}Pm serta penandaan biomolekul dengan radioisotop ^{149}Pm untuk terapi kanker telah dipublikasikan dan hasilnya telah diaplikasikan untuk kebutuhan

lokal (11,13-16).

Pada penelitian sebelumnya telah diperoleh teknik pemisahan radioisotop ^{149}Pm dari bahan sasaran Nd_2O_3 alam menggunakan metode kromatografi ekstraksi (17). Untuk mengetahui sejauh mana radioisotop yang dihasilkan memenuhi persyaratan, maka harus dilakukan karakterisasi fisiko-kimia terhadap radioisotop tersebut. Tujuan dari penelitian ini adalah memperoleh data karakteristik fisiko-kimia sediaan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ yang dihasilkan dari iradiasi bahan sasaran neodimium oksida alam di reaktor nuklir RSG-G.A. Siwabessy pada fasilitas iradiasi CIP (*Central Irradiation Position*) pada fluks neutron sekitar 10^{14} n.cm⁻².det⁻¹. Karakterisasi fisiko-kimia dilakukan dalam penelitian ini meliputi pemeriksaan kejernihan, penentuan tingkat keasaman (pH), kemurnian radionuklida, radioaktivitas, kemurnian radiokimia dan penentuan kestabilan selama penyimpanan.

Dari penelitian ini diharapkan diperoleh data karakteristik fisiko-kimia sediaan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ dari hasil iradiasi bahan sasaran Nd_2O_3 alam yang memenuhi standar dalam pembuatan radiofarmaka, yaitu memiliki kemurnian radionuklida $\geq 99\%$, kemurnian radiokimia $>95\%$, konsentrasi radioaktif dan aktivitas jenis yang memadai sesuai aplikasinya, berupa larutan jernih serta cukup stabil selama penyimpanan (18).

2. BAHAN DAN TATA KERJA

2.1. Bahan dan Peralatan

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah neodimium oksida (Nd_2O_3) alam dengan tingkat kemurnian

99,99% buatan Aldrich, resin LN dengan ukuran partikel 50 - 100 μm buatan Eichrom, asam klorida, asam nitrat, dinatrium hidrogen fosfat, natrium dihidrogen fosfat dan asam asetat buatan E.Merck, serta akua-bides steril dan larutan NaCl 0,9% buatan IPHA. Bahan penunjang yang digunakan adalah kertas kromatografi Whatman 3 MM, kertas saring Whatman 1 dan kertas indikator pH.

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari alat *dose calibrator* (Capintec), alat spektrometer γ dengan detektor HP-Ge yang dilengkapi dengan *multichannel analyzer* (MCA) merk Canberra, alat pencacah γ saluran tunggal (SCA) dengan detektor NaI-Tl (Ortec), alat pemanas dan pengaduk magnetik (Thermo-lyne), neraca analitik (Mettler Toledo), pipet mikro (Thermo Scientific), seperangkat alat kromatografi kertas dan elektroforesis kertas serta peralatan gelas.

2.2. Tata Kerja

2.2.1. Iradiasi bahan sasaran Nd_2O_3

Bahan sasaran serbuk neodimium oksida (Nd_2O_3) alam sebanyak 100 mg ($n = 10$, yaitu sebanyak 10 ampul masing-masing berisi 100 mg bahan sasaran Nd_2O_3 untuk diiradiasi pada 3 jadwal iradiasi di RSG-G.A. Siwabessy) dimasukkan ke dalam tabung kuarsa kemudian ditutup dengan cara pengelasan alat gelas. Selanjutnya tabung tersebut dimasukkan ke dalam *inner capsule* aluminium kemudian ditutup dengan cara pengelasan. Setelah lolos uji kebocoran, *inner capsule* dimasukkan ke dalam *outer capsule aluminium*. Bahan sasaran diiradiasi selama ± 4 hari di *central*

irradiation position (CIP) Reaktor Serba Guna G.A. Siwabessy, Serpong pada fluks neutron termal $\sim 10^{14}$ n.cm⁻².det⁻¹. Bahan sasaran hasil iradiasi dilarutkan dalam 5 mL larutan HCl 0,5 N sambil dipanaskan perlahan-lahan di atas alat pemanas dan pengaduk magnetik sampai larut sempurna. Proses pemisahan radiokimia senyawa $^{149}\text{PmCl}_3$ dari bahan sasaran Nd_2O_3 hasil iradiasi dilakukan menggunakan metode kromatografi ekstraksi dengan menggunakan resin LN (lantanida) yang mengandung ekstraktan asam di(2-etil heksil)ortofosfat (HDEHP) yang terkompaksi pada polimer (polistiren) berukuran 50 - 100 μm sebagai fase diam dan larutan HNO_3 0,15 N dan HNO_3 2 N sebagai fase gerak masing-masing sebanyak 50 mL untuk mengelusi Nd dan Pm. Fraksi Pm dikumpulkan dan dikisatkan sampai hampir kering, kemudian dilarutkan kembali dalam larutan HCl 0,1 N (17).

2.2.2. Karakterisasi fisiko-kimia sediaan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$

2.2.2.1. Penentuan tingkat keasaman (pH)

Sediaan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ ditentukan tingkat keasamannya (pH) menggunakan kertas indikator pH. Sediaan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ diteteskan pada kertas indikator pH, kemudian tingkat keasaman ditentukan dengan membandingkan perubahan warna yang terjadi pada kertas pH dengan warna acuan yang tertera pada kertas indikator pH.

2.2.2.2. Penentuan kejernihan

Sediaan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ sebanyak 1 mL dimasukkan ke dalam vial

gelas berukuran 10 mL. Penentuan kejernihan sediaan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ dilakukan secara visual di depan lampu yang terang dengan latar belakang hitam untuk melihat keberadaan partikel di dalam sediaan radioisotop tersebut.

2.2.2.3. Penentuan aktivitas dan kemurnian radionuklida

Aktivitas dan kemurnian radionuklida sediaan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ ditentukan menggunakan alat spektrometer γ dengan detektor HP-Ge yang dilengkapi dengan MCA. Sebanyak 2 μL sediaan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ diteteskan pada kertas saring Whatman 1 dengan diameter 3 cm, lalu dikering anginkan (di udara terbuka) dan dibungkus dengan plastik, kemudian dicacah dengan alat MCA dengan detektor HP-Ge selama 10 menit.

2.2.2.4. Penentuan kemurnian radiokimia

Kemurnian radiokimia sediaan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ ditentukan menggunakan dua metode, yaitu metode kromatografi kertas dan elektroforesis kertas. Metode kromatografi kertas dilakukan menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM (2 x 10 cm) sebagai fase diam serta larutan asam asetat 50% dan larutan NaCl 0,9% sebagai fase gerak. Metode elektroforesis kertas dilakukan menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM (2 x 38 cm) dan sebagai larutan elektrolit digunakan dapar fosfat 0,02 M pH 7,5. Proses elektroforesis dilakukan selama 1 jam pada tegangan 350 V. Metode ini selain dapat menentukan muatan listrik

dari senyawa $^{149}\text{PmCl}_3$ juga dapat diketahui tingginya kemurnian radiokimia. Kemudian kertas hasil kromatografi dan kertas hasil elektroforesis dikeringkan, dipotong-potong sepanjang 1 cm dan setiap potongan dicacah menggunakan alat pencacah γ saluran tunggal dengan detektor NaI-Tl.

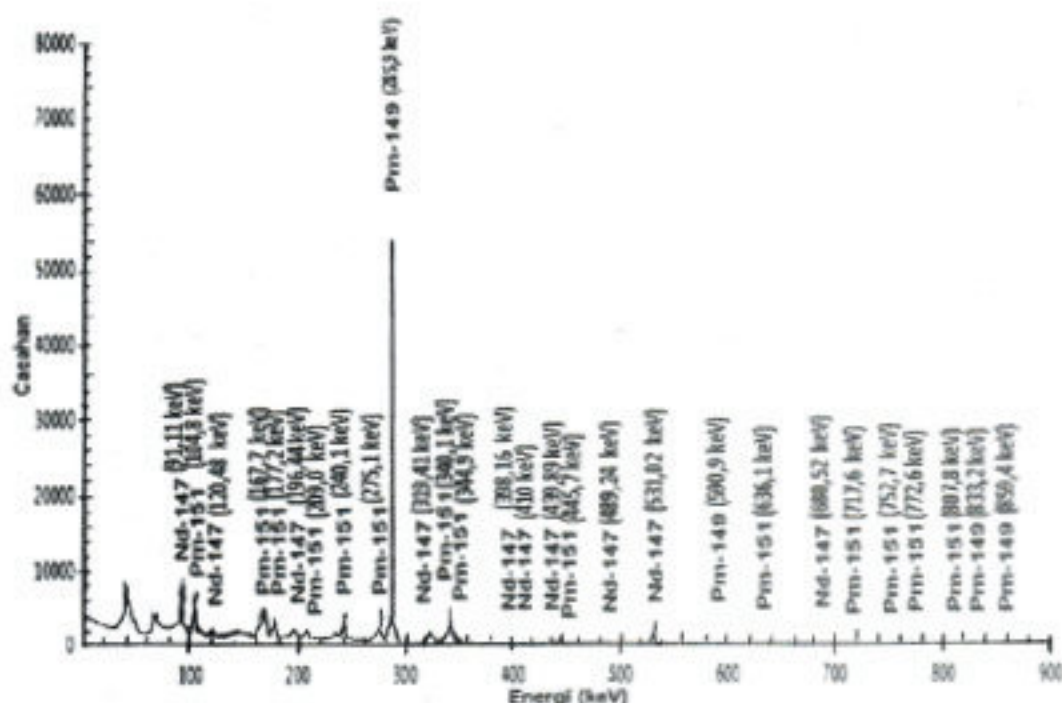
2.2.2.5. Penentuan kestabilan

Kestabilan sediaan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ diamati baik secara fisika maupun kimia melalui penentuan kemurnian radiokimia, pH dan kejernihan sediaan radioisotop tersebut setiap hari selama 2 minggu penyimpanan pada temperatur kamar.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Sediaan radioisotop yang akan digunakan dalam pembuatan suatu radiofarmaka harus memenuhi persyaratan secara fisiko-kimia yaitu memiliki kemurnian radionuklida $\geq 99\%$, kemurnian radiokimia $> 95\%$, konsentrasi radioaktif dan aktivitas jenis yang memadai sesuai aplikasinya, berupa larutan jernih serta cukup stabil selama penyimpanan (18).

Untuk mengetahui kemurnian radionuklida larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ yang diperoleh, maka radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ dicacah dengan alat spektrometer γ menggunakan detektor HP-Ge yang dilengkapi dengan *multichannel analyzer* (MCA). Spektrum sinar γ larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ setelah pendinginan (*cooling*) selama 9 hari diperlihatkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Spektrum sinar γ larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ setelah pendinginan selama 9 hari.

Tabel 1. Isotop stabil neodimium alam.

isotop	Kelimpahan (%)	Tampang lintang neutron termal (barn)	Produk aktivasi	Waktu paro ($T_{1/2}$)
^{142}Nd	27,11	19	stabil	-
^{143}Nd	12,17	330	stabil	-
^{144}Nd	23,85	3,6	stabil	-
^{145}Nd	8,30	45	stabil	-
^{146}Nd	17,22	1,4	^{147}Nd	10,9 hari
^{148}Nd	5,73	2,5	^{148}Nd	1,73 jam
			^{149}Pm	2,21 hari
^{150}Nd	5,62	2,5	^{151}Nd	12,4 menit
			^{151}Pm	1,2 hari

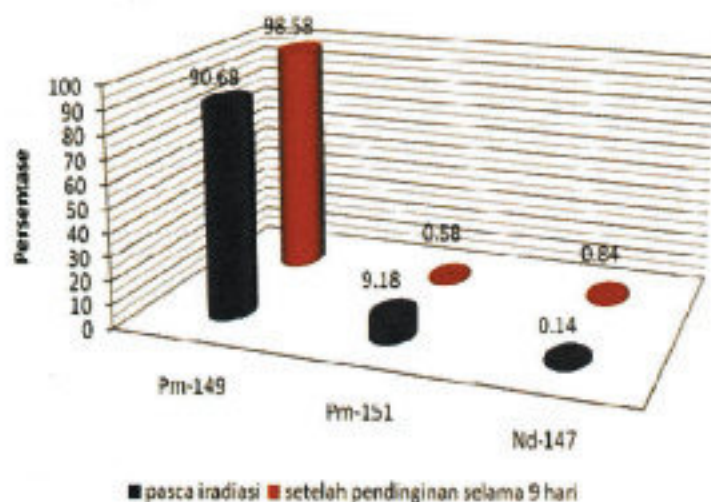
Berdasarkan spektrum sinar γ yang diperoleh terlihat bahwa di dalam larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ mengandung ^{149}Pm sebagai radionuklida yang diharapkan. Hal ini dapat dibuktikan dengan munculnya berbagai puncak energi gamma (E_γ) yang dimiliki oleh radionuklida ^{149}Pm pada spektrum sinar γ , yaitu pada E_γ 285,9; 590,9; 833,2 dan 859,4 keV. Hal ini menunjukkan bahwa hasil aktivasi bahan sasaran Nd_2O_3 alam dengan tingkat kemurnian 99,99% di reaktor

nuklir serta melalui proses pemisahan menggunakan metode kromatografi ekstraksi diperoleh ^{149}Pm sebagai radionuklida yang diharapkan. Berdasarkan spektrum sinar γ pada Gambar 1 terlihat bahwa di dalam larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ selain mengandung radionuklida ^{149}Pm sebagai radionuklida utama, juga mengandung radionuklida lain yaitu ^{147}Nd ($T_{1/2} = 10,9$ hari) dan ^{151}Pm ($T_{1/2} = 1,2$ hari) sebagai pengotor radionuklida. Hal ini dibuktikan dengan

munculnya beberapa puncak E_γ yang dimiliki oleh kedua radionuklida tersebut pada spektrum sinar γ yang diperoleh. Radionuklida ^{151}Pm dan ^{147}Nd dihasilkan masing-masing dari aktivasi neutron isotop ^{150}Nd dan ^{146}Nd yang terdapat di dalam bahan sasaran Nd_2O_3 alam karena neodimium alam memiliki berbagai isotop stabil, sehingga melalui reaksi inti (n,γ) di reaktor nuklir akan dihasilkan berbagai jenis radioisotop, seperti ditampilkan pada Tabel 1(19).

Pada spektrum sinar γ tidak terlihat keberadaan radionuklida induk ^{149}Nd hasil iradiasi isotop sasaran ^{149}Nd . Hal ini disebabkan radionuklida ^{149}Nd memiliki waktu paro yang cukup pendek yaitu selama 1,73 jam, sehingga setelah pendinginan selama 9 hari maka radionuklida induk (^{149}Nd) telah meluruh semuanya menjadi radionuklida anak (^{149}Pm). Radionuklida ^{151}Pm merupakan pengotor radionuklida yang isotopik dengan ^{149}Pm dan secara kimia tidak dapat dipisahkan dari radionuklida ^{149}Pm , sedangkan pengotor radionuklida ^{147}Nd dapat dipisahkan dari radionuklida ^{149}Pm menggunakan metode kromatografi ekstraksi berdasarkan hasil penelitian sebelumnya (17). Larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ yang diperoleh setelah pendinginan selama 9 hari seperti diperlihatkan pada Gambar 1 memiliki kemurnian radionuklida sekitar 99 % ($98,58 \pm 0,44$ %). Persentase pengotor radionuklida ^{147}Nd dan ^{151}Pm yang terdapat di dalam larutan radioisotop tersebut cukup rendah, yaitu masing-masing sebesar $0,84 \pm 0,07$ % dan $0,58 \pm 0,11$ %. Berdasarkan hasil ter-

sebut jika dikembalikan pada saat pasca iradiasi seperti diperlihatkan pada Gambar 2, maka diperoleh kemurnian radionuklida larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ hanya sebesar 91 % dengan persentase pengotor radionuklida ^{147}Nd dan ^{151}Pm masing-masing sebesar 0,14 % dan 9,18 %. Proses pendinginan selama 9 hari (sekitar 7 kali $T_{1/2}$) cukup efektif untuk menurunkan kandungan pengotor radionuklida ^{151}Pm yang secara kimia tidak dapat dipisahkan dari radionuklida ^{149}Pm . Akan tetapi, pendinginan selama 9 hari mengakibatkan aktivitas ^{149}Pm yang diperoleh juga akan turun. Keberadaan ^{151}Pm di dalam sediaan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ dengan tingkat pengotor radionuklida sebesar 0,58% tidak akan mengakibatkan terjadinya penurunan secara signifikan terhadap kemurnian radionuklida sediaan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ selama penyimpanan karena waktu paro ^{151}Pm ($T_{1/2} = 1,2$ hari) lebih pendek dari pada radionuklida ^{149}Pm ($T_{1/2} = 2,21$ hari). Di samping itu, keberadaan ^{151}Pm juga tidak akan memberikan dampak paparan radiasi yang merugikan di dalam sediaan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ karena ^{151}Pm merupakan radioisotop pemancar- β^- yang juga dapat diaplikasikan dalam pembuatan radiofarmaka untuk terapi kanker (20). Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ memiliki kemurnian radionuklida yang memenuhi standar dan mendekati hasil yang diperoleh peneliti sebelumnya, yaitu ≥ 99 % (12).



Gambar 2. Persentase radionuklida di dalam larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$

Tabel 2. Sistem kromatografi untuk pemisahan senyawa $^{149}\text{PmCl}_3$ dari pengotor radiokimia.

Fase diam	Fase gerak	Rf $^{149}\text{PmCl}_3$	Rf $^{149}\text{Pm(OH)}_3$	Waktu elusi (menit)
Kertas kromatografi Wh 3 MM (2 x 10 cm)	asam asetat 50%	0,9	0	60
Kertas kromatografi Wh 3 MM (2 x 10 cm)	NaCl 0,9%	0,9	0	25

Keterangan : Rf (retention factor) adalah perbandingan jarak yang ditempuh oleh komponen / senyawa terhadap jarak yang ditempuh oleh fase gerak pada kromatogram.

Hasil analisis spektrometer- γ menggunakan detektor HP-Ge yang dilengkapi dengan MCA diperoleh aktivitas larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ sebesar 21 – 37 mCi dengan konsentrasi radioaktif 4,2 – 7,4 mCi/mL. Aktivitas $^{149}\text{PmCl}_3$ yang diperoleh dari hasil iradiasi bahan sasaran Nd_2O_3 alam masih belum memadai untuk aplikasinya dalam penandaan biomolekul sebagai radiofarmaka untuk terapi kanker. Aktivitas $^{149}\text{PmCl}_3$ yang dibutuhkan diperkirakan mirip dengan aktivitas $^{177}\text{LuCl}_3$ yang telah diaplikasikan selama ini di kedokteran nuklir dalam penandaan biomolekul, yaitu sebesar 150 – 200 mCi (21). Untuk memperoleh aktivitas sediaan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ yang memadai, maka perlu diupayakan peng-

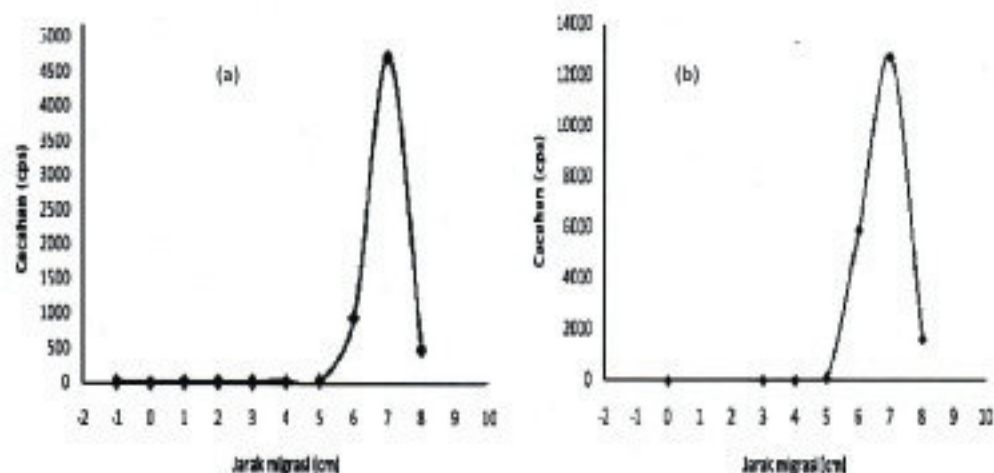
gunaan bahan sasaran ^{148}Nd diperkaya. Penggunaan bahan sasaran isotop ^{148}Nd diperkaya dapat meningkatkan kapasitas produksi radioisotop ^{149}Pm (22).

Radioisotop ^{149}Pm yang diperoleh berada dalam bentuk kimia $^{149}\text{PmCl}_3$ (12). Kemudian radiokimia larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ ditentukan menggunakan dua sistem kromatografi kertas, yaitu menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM (2 x 10 cm) sebagai fase diam dan larutan asam asetat 50 % atau larutan NaCl 0,9 % sebagai fase gerak seperti diperlihatkan pada Tabel 2. Sistem kromatografi kertas menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM sebagai fase diam dan larutan NaCl 0,9 % sebagai fase gerak

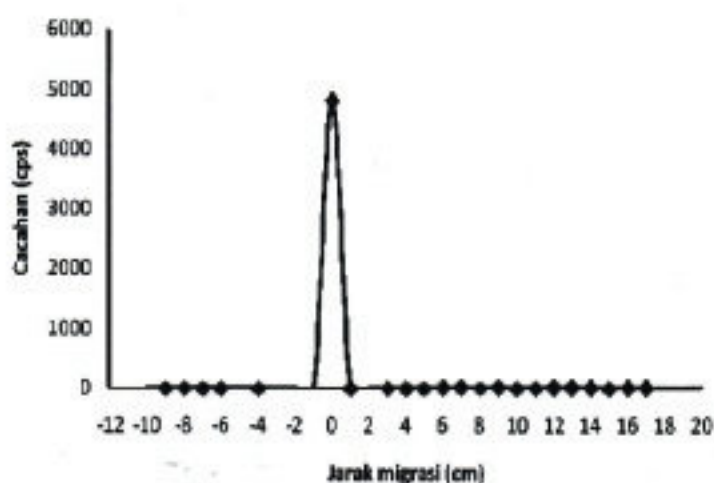
membutuhkan waktu elusi yang lebih singkat, yaitu selama 25 menit untuk memisahkan senyawa $^{149}\text{PmCl}_3$ dari senyawa $^{149}\text{Pm}(\text{OH})_3$ sebagai pengotor radiokimianya yang mungkin berada di dalam larutan radioisotop tersebut.

Penentuan kemurnian radiokimia

larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ menggunakan ke dua sistem kromatografi kertas tersebut menghasilkan puncak tunggal, yaitu senyawa $^{149}\text{PmCl}_3$ yang bergerak ke arah migrasi fase gerak dengan $R_f = 0,9$. Kromatogram senyawa $^{149}\text{PmCl}_3$ diperlihatkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Kromatogram radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ menggunakan fase gerak larutan asam asetat 50% (a) dan larutan NaCl 0,9% (b).



Gambar 4. Elektrofotogram radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$

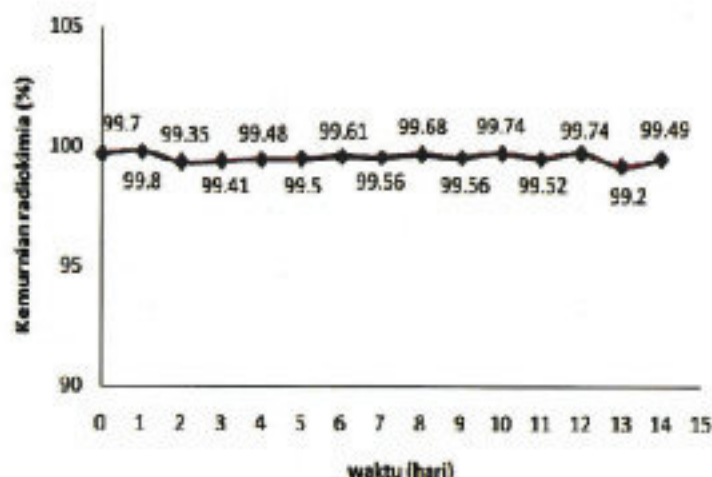
Metode elektroforesis kertas menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM (2 x 38 cm) sebagai pelat pendukung dan dapar fosfat 0,02 M pH 7,5 sebagai elektrolit menghasilkan puncak tunggal, yaitu senyawa $^{149}\text{PmCl}_3$ berupa senyawa kompleks netral dan tetap berada pada titik nol ($R_f = 0$). Elektroforetogram senyawa $^{149}\text{PmCl}_3$ diperlihatkan pada Gambar 4. Kemurnian radio-kimia larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ yang di-tentukan dengan cara kromatografi kertas dan elektroforesis kertas, dapat diketahui dari persentase distribusi radioaktivitas senyawa dalam bentuk $^{149}\text{PmCl}_3$ terhadap radio-aktivitas total (radioaktivitas senyawa dalam bentuk $^{149}\text{PmCl}_3$ dan dalam bentuk senyawa kimia lain dari radioisotop ^{149}Pm) yang ada di dalam sediaan radioisotop tersebut. Nilai kemurnian radiokimia larutan $^{149}\text{PmCl}_3$ yang diperoleh menggunakan metode kromatografi kertas tidak berbeda secara signifikan dengan hasil elektroforesis kertas, yaitu masing - masing sebesar $99,69 \pm 0,21$ % dan $99,71 \pm 0,25$ %. Berdasarkan metode

kromatografi kertas dan elektroforesis kertas tersebut diperoleh kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ dari 10 kali percobaan adalah sebesar $99,70 \pm 0,23$ %. Hasil tersebut menunjukkan bahwa kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ yang diperoleh dari penelitian ini memenuhi batasan yang dipersyaratkan, yaitu $> 95\%$ (18).

Kejernihan larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ yang diperoleh dilakukan pengamatan secara visual dan hasilnya memperlihatkan larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ jernih (tidak mengandung partikel) dan memiliki tingkat keasaman sekitar pH 2. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa kejernihan larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ memenuhi persyaratan untuk digunakan dalam pembuatan radiofarmaka (18). Tingkat keasaman (pH) sediaan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ mirip dengan pH sediaan radioisotop $^{177}\text{LuCl}_3$ yang selama ini telah digunakan dalam penandaan biomolekul sebagai radiofarmaka untuk terapi kanker, yaitu pH 1 - 2.

Tabel 3. Kestabilan pH dan kejernihan larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ selama penyimpanan pada temperatur kamar.

Hari ke-	Tingkat keasaman (pH)	Kejernihan
0	2	jernih
1	2	jernih
2	2	jernih
3	2	jernih
4	2	jernih
5	2	jernih
6	2	jernih
7	2	jernih
8	2	jernih
9	2	jernih
10	2	jernih
11	2	jernih
12	2	jernih
13	2	jernih
14	2	jernih



Gambar 5. Kestabilan kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ (n=10)

Larutan radioisotop harus stabil selama penyimpanan dan untuk mengetahui kestabilan larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ secara fisika maupun kimia, maka dilakukan penentuan kemurnian radiokimia, pH dan kejernihannya selama 2 minggu penyimpanan pada temperatur kamar. Penentuan kestabilan kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ dilakukan sampai 2 minggu karena selama waktu tersebut (sekitar 7 kali waktu paro) radioaktivitasnya masih memadai untuk dicacah. Kestabilan kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ diperlihatkan pada Gambar 5. Larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ yang diperoleh masih stabil selama 2 minggu, seperti terlihat pada Tabel 3. Setelah 2 minggu larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ dari 10 kali percobaan masih memiliki pH 2, jernih dengan kemurnian radiokimia masih di atas 95%, yaitu $99,49 \pm 0,53\%$. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ memiliki kestabilan yang tinggi, baik secara fisika maupun kimia.

4. KESIMPULAN

Radioisotop ^{149}Pm dapat dibuat secara tidak langsung melalui reaksi inti (n, γ) bahan sasaran isotop ^{148}Nd . Larutan radioisotop $^{149}\text{PmCl}_3$ yang diperoleh memiliki karakteristik fisiko-kimia yang memenuhi standar untuk digunakan dalam pembuatan radiofarmaka. Radioisotop ^{149}Pm berada dalam bentuk kimia $^{149}\text{PmCl}_3$, memiliki pH 2 dan terlihat jernih. Larutan radioisotop tersebut memiliki konsentrasi radioaktif pada saat pasca iradiasi sebesar 4,2 – 7,4 mCi/mL dan kemurnian radiokimia sebesar $99,70 \pm 0,23\%$. Larutan $^{149}\text{PmCl}_3$ memiliki kemurnian radionuklida sebesar $98,58 \pm 0,44\%$ setelah pendinginan selama 9 hari serta stabil selama 2 minggu penyimpanan pada temperatur kamar.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bpk. Hotman Lubis dan Bpk. Abidin dari PRR-BATAN yang telah membantu dalam persiapan iradiasi bahan sasaran di RSG-G.A.Siwabessy-Serpong sehingga

penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

6. DAFTAR PUSTAKA

1. Penderita kanker terancam naik 300%. [Online]. [Diakses 1 Oktober 2013]; Available from: <http://pikiranrakyat.com/node/253144/>.
2. Ersahin D, Doddamane I, Cheng D. Targeted radionuclide therapy. *Cancers* 2011;3:3838-55.
3. Sadeghi M, Enferadi M, Shirazi A. External and internal radiation therapy: Past and future directions. *J Canc Res and Ther*, July - September 2010;6(3):239-48.
4. Lehenberger S, Barkhausen C, Cohrs S, Fischer E, Grunberg J, et al. The low energy β^- and electron emitter ^{161}Tb as an alternative to ^{177}Lu for targeted radionuclide therapy. *Nucl Med Biol* 2011;38:917-24.
5. Cutler CS, Hennkens HM, Sisay N, Markai SH, Jurisson SS. Radiometals for combined imaging and therapy. *Chem Rev* 2013;113:858-83.
6. Banerjee S. Lutetium-177 therapeutic radiopharmaceuticals: Linking chemistry, radiochemistry, and practical applications. *Chem Rev* 2015;115:2934-74.
7. Zhang L, Chen H, Wang L, Liu T, Yeh J, Lu G, Yang L, Mao H. Delivery of therapeutic radioisotopes using nano particle platforms: Potential benefit in systemic radiation therapy. *Nanotechnology. Science and Applications* 2010;3:159-70.
8. Rosch F. Radiolanthanides in endoradiotherapy: An overview. *Radiochim Acta* 2007;95:303-11.
9. Giblin MF, Veerendra B, Smith CJ. Radiometallation of receptor-specific peptides for diagnosis and treatment of human cancer. *In vivo* 2005;19: 9-30.
10. Dash A, Knapp FFR, Pillai MRA. Targeted radionuclide therapy – An overview. *Current Radiopharm* 2013;6(3):1-29.
11. Uusijarvi H, Bernhard P, Rosch F, Maecke HR, Aronsson EF. Electron and positron emitting radiolanthanides for therapy : Aspect of dosimetry and production. *J Nucl Med* 2006;47:807-14.
12. Guzman FM, Barreiro FJ, Salinas EJ, Trevino ALV. Radiolanthanides device production. *World J Nucl Sci Tech* 2015;5:111-9.
13. Mohsin H, Jia F, Bryan JN, Sivaguru G, Cutler CS, et al. Comparison of pretargeted and conventional CC49 radioimmunotherapy using ^{149}Pm , ^{166}Ho and ^{177}Lu . *Bioconjugate Chem* 2011;22:2444-52.
14. Mohsin H, Jia F, Sivaguru G, Hudson MJ, Shelton TD, Hoffman TJ, Cutler CS, Ketring AR, Athey PS, Simon J, Frank RK, Jurisson SS, Lewis MR. Radiolanthanide-labeled monoclonal antibody CC49 for radioimmunotherapy of cancer: biological comparison of DOTA conjugated and ^{149}Pm , ^{166}Ho and ^{177}Lu . *Bioconjugate Chem* 2006;17:485-92.
15. Engelbrecht H, Embree M, Liu S, Hoffman T, Rold T, Ketring A, Cutler C. Evaluation of ^{149}Pm -DOTA conjugated vitronectin receptor ($\alpha_v\beta_3$) antagonist in a human prostate cancer tumor model.

- J Nucl Med 2006; 47(supplement 1): 154P.
16. Fitzsimmons J, Nayak T, Cutler CS, Atcher R. Synthetic development of Herceptin bioconjugates for targeting tumors with ^{149}Pm . J Nucl Med 2008;49(supplement 1):301P.
17. Aziz A, Pemisahan radioisotop ^{149}Pm dari matriks Nd/Pm menggunakan resin Ln (dalam proses publikasi).
18. Lee YS. Radiopharmaceuticals for molecular imaging. The Open Nuclear Medicine Journal 2010;2:178-85.
19. Stable isotopes of neodymium. [Online]. [Diakses 10 Maret 2008]; Available from: http://www.ornl.gov/sci/isotopes/s_nd.html.
20. US Patent 7541018 B2, 2009. [Online]. [Diakses 12 November 2014]; Available from: <http://www.google.com/patents/US7541018>.
21. Zaknun JJ, Bodei L, Brand JM, Pavel ME, Baum RP, Horsch D, O'Dorisio MS, O'Dorisio TM, Howe JR, Cremonesi M, Kweskeboom DJ. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013.
22. Venkatesh M, Chakraborty S. Production of therapeutic radionuclides in medium flux research reactors, "Trends in radiopharmaceuticals". Proceedings of International Symposium, International Atomic Energy Agency, Vienna, (14-18 November 2005) 285-99.

