



RADIOAKTIVITAS JENIS DAN KEMURNIAN RADIONUKLIDA LUTESIUM-177 DIPRODUKSI MENGGUNAKAN REAKTOR G.A. SIWABESSY

Rohadi, A.¹

¹Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka - BATAN Serpong

Key words :

Lutesium-177,
lutesium-177m,
radioaktivitas jenis,
kemurnian
radionuklida

Abstrak

RADIOAKTIVITAS JENIS DAN KEMURNIAN RADIONUKLIDA LUTESIUM-177 DIPRODUKSI MENGGUNAKAN REAKTOR G.A. SIWABESSY. Lutesium-177 banyak dimanfaatkan dalam pengembangan radiofarmaka yang didasarkan pada karakteristik radionuklida tersebut. Pada proses pembuatan Lu-177, radioaktivitas jenis dan kemurnian radionuklida yang diperoleh dipengaruhi oleh kelimpahan Lu-176, fluks neutron dan lama iradiasi. Pada studi ini dilakukan perhitungan radioaktivitas Lu-177 dan radionuklida pengotor Lu-177m dari pada kondisi iradiasi di Reaktor G.A. Siwabessy. Pada perhitungan ini, iradiasi dilakukan di *pneumatic rabbit system* (PRS) dengan fluks neutron $5 \times 10^{13} \text{ n.s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ dan di *central irradiation position* (CIP) dengan fluks neutron $1,3 \times 10^{14} \text{ n.s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$. Hasil perhitungan menunjukkan bahwa iradiasi di PRS tidak dapat mencapai nilai radioaktivitas jenis minimum yang diharapkan yaitu sebesar 20,0 GBq/mg jika menggunakan lutesium alam. Jika menggunakan target diperkaya 90%, radioaktivitas jenis minimum tersebut dapat dicapai dengan iradiasi selama 15 jam. Untuk iradiasi di CIP, radioaktivitas jenis minimum tersebut dapat dicapai dengan iradiasi selama 3 jam dengan menggunakan target diperkaya 90% dan selama 17 hari jika menggunakan lutesium alam. Kandungan radionuklida pengotor Lu-177m kurang dari 0,1% sampai dengan iradiasi selama 12 hari pada saat akhir iradiasi. Kandungan Lu-177m meningkat dengan cepat setelah iradiasi dihentikan dan mencapai 0,1% setelah peluruhan selama 24 hari.

SPECIFIC RADIOACTIVITY AND RADIONUCLIDE PURITY OF LUTETIUM-177 PRODUCED USING G.A. SIWABESSY REACTOR. Lutetium-177 is widely used in the development of therapeutic radiopharmaceutical. It is based on the characteristics of the radionuclide. In the Lu-177 production, the specific radioactivity and radionuclide purity is affected by the abundance of Lu-176 in target material, neutron flux and length of irradiation time. In this study, calculations of Lu-177 specific radioactivity and Lu-177m radionuclide impurities were carried out. In this calculation, neutron flux of $5 \times 10^{13} \text{ n.s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ in PRS and $1,3 \times 10^{14} \text{ n.s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ in CIP were used. Calculation results showed that the irradiation of natural lutetium in the PRS resulted in Lu-177 with specific radioactivity less than of the minimum specific radioactivity of 20.0 GBq/mg. The minimum radioactivity can be obtained by using enriched lutetium (enrichment 90%) for 15 hours of irradiation. Irradiation in CIP resulted in Lu-177 with specific radioactivity higher than 20.0 GBq/mg by 3 hours of irradiation using enriched target and 17 days of irradiation using natural lutetium. Radionuclide impurity of Lu-177m was less than 0.1% for 12 days of irradiation. However, the percentage of Lu-177m increased rapidly after irradiation and reached 0,1% after 24 days of decay.

Penulis Korespondensi

e-mail: rohadi_a@batan.go.id

PENDAHULUAN

Lutesium-177 (Lu-177) merupakan radionuklida dengan waktu paro 6,65 hari dan merupakan pemancar radiasi beta dan gamma. Radiasi beta yang dipancarkan memiliki energi berturut-turut sebesar 498 keV (86,5%), 176 keV (12,2%) dan 385 keV (9,1%). Sedangkan radiasi gamma yang dipancarkan memiliki energi 208 keV dan 113 keV dengan intensitas 11,0% dan 6,4% [1,2]. Lutesium-177 telah dikembangkan untuk beberapa radiofarmaka terapi dengan memanfaatkan radiasi beta yang dipancarkan. Radiasi gamma yang dipancarkan dapat pula digunakan untuk merunut sebaran Lu-177 di dalam tubuh sehingga dapat dimanfaatkan untuk diagnosis dan evaluasi kemajuan terapi yang telah dilakukan [2]. Beberapa radiofarmaka berbasis Lu-177 telah dikembangkan, diantaranya adalah pemanfaatan antibodi rituximab dan nimotuzumab [3,4], pemanfaatan peptida [5-7] serta pemanfaatan EDTMP dan BPAMD [8]. Efek biologi radionuklida ini telah dibandingkan pula dengan pemancar beta murni Y-90 yang telah terbukti memiliki efek terapi yang baik [9].

Reaktor nuklir G.A. Siwabessy merupakan reaktor serba guna dengan fluks neutron yang tinggi, diantaranya dimanfaatkan untuk produksi radionuklida. Untuk produksi radionuklida, reaktor G.A. Siwabessy dilengkapi dengan 4 posisi iradiasi, yaitu *central irradiation position* (CIP), *irradiation position* (IP) dan *pneumatic rabbit system* (PRS) untuk target padat dan tabung berkas neutron S1 untuk target gas. Fluks neutron tertinggi dimiliki oleh CIP, disusul oleh IP, PRS dan S1. Posisi iradiasi PRS digunakan untuk iradiasi dalam waktu singkat dan target iradiasi dapat digunakan segera setelah proses iradiasi.

Lutesium-177 dapat diproduksi menggunakan Reaktor G.A. Siwabessy melalui reaksi inti penangkapan neutron oleh Lu-176, baik di posisi CIP, IP dan PRS karena proses produksi Lu-177 dilakukan dengan menggunakan target padat lutesium oksida (Lu_2O_3). Ada beberapa faktor yang perlu diperhatikan dalam pembuatan Lu-177, yaitu jenis sasaran berupa lutesium alam atau diperkaya, posisi iradiasi yang menentukan nilai fluks neutron serta lama iradiasi. Pemilihan jenis sasaran perlu dilakukan terkait dengan radioaktivitas jenis yang diperlukan. Jika radioaktivitas jenis minimum dapat dicapai dengan lutesium alam, tentu lebih baik menggunakan lutesium alam karena mudah dalam penyediaannya. Berkaitan dengan posisi iradiasi, jika radioaktivitas jenis yang diperlukan dapat dilakukan di PRS, iradiasi di PRS lebih memudahkan dalam penanganan pasca iradiasi dan target teriradiasi dapat segera digunakan dibandingkan dengan iradiasi di CIP atau IP. Selain itu, pada proses iradiasi Lu-176 dihasilkan pula radionuklida pengotor Lu-177m dengan waktu paro yang panjang yaitu 160 hari. Oleh sebab itu, semakin lama waktu iradiasi kandungan Lu-177m semakin tinggi pula. Demikian juga dengan persentase Lu-177m dibandingkan Lu-177 pasca iradiasi akan meningkat seiring dengan waktu karena Lu-177m memiliki waktu paro jauh lebih lama dibandingkan Lu-177. Oleh sebab itu, perlu dilakukan perhitungan pengaruh factor-factor pembuatan tersebut agar diperoleh Lu-177 sesuai dengan kebutuhan.

TATA KERJA

Pada kajian ini dilakukan perhitungan terhadap faktor-faktor pembuatan Lu-177 yaitu kelimpahan Lu-176 di dalam sasaran (lutesium alam dan diperkaya), posisi iradiasi di PRS dan CIP serta lama waktu iradiasi.

Perhitungan radioaktivitas Lu-177 dan Lu-177m yang dihasilkan dilakukan menggunakan persamaan umum radioaktivitas hasil iradiasi neutron sebagai berikut [2].

$$A_r = N_t \phi \sigma (1 - e^{-\lambda t}) \dots \dots \dots (1)$$

Dimana

- A_r : Radioaktivitas radioisotop yang dihasilkan (Bq)
- N_t : Jumlah atom sasaran (atom)
- ϕ : Fluks neutron ($n.s^{-1}cm^{-2}$)
- σ : Tampang lintang reaksi inti (barn = $10^{-24}cm^2$)
- λ : Konstanta peluruhan radioisotop (s^{-1})
- t : lama waktu iradiasi (s)

Sedangkan perhitungan radioaktivitas pasca iradiasi dilakukan menggunakan persamaan umum peluruhan radioaktivitas sebagai berikut :

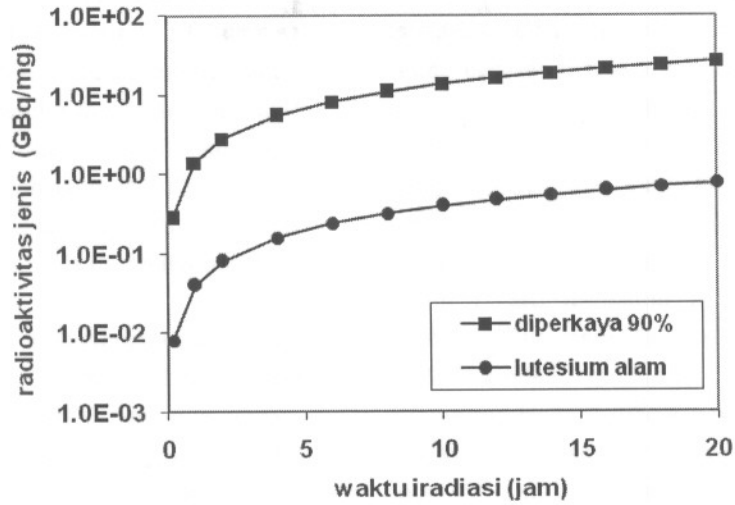
$$A_t = A_0 e^{-\lambda t} \dots \dots \dots (2)$$

Pada persamaan tersebut, A_t adalah radioaktivitas setelah waktu t , A_0 adalah radioaktivitas awal dan λ adalah konstanta peluruhan. Pada perhitungan ini, fluks neutron di CIP digunakan nilai $1,3 \times 10^{14} n.s^{-1}.cm^{-2}$, sedangkan di PRS sebesar $5 \times 10^{13} n.s^{-1}.cm^{-2}$. Untuk nilai kelimpahan isotop Lu-176 di dalam sasaran digunakan nilai 5,9 % untuk Lu alam dan digunakan 90% untuk Lu diperkaya karena saat ini telah tersedia Lu-176 diperkaya dengan tingkat pengayaan lebih dari 90%. Tampang lintang reaksi inti $^{176}Lu(n, \gamma)^{177}Lu$ sebesar 2090 barn sedang reaksi inti $^{176}Lu(n, \gamma)^{177m}Lu$ sebesar 2,8 barn.

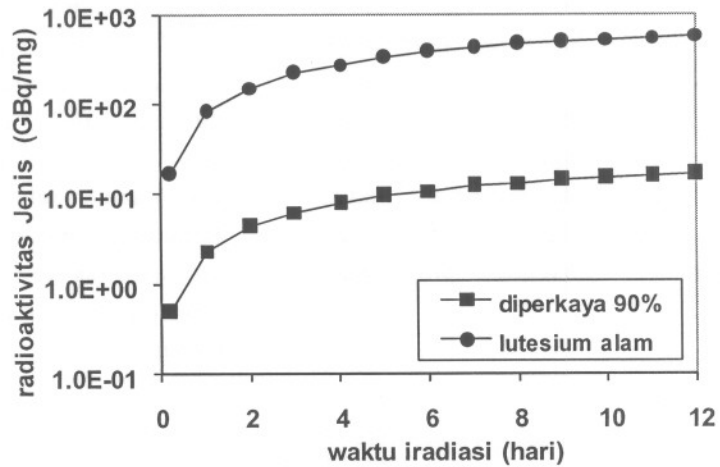
Waktu paruh Lu-177 dan Lu-177m masing masing sebesar 6,65 hari dan 160 hari. Pada perhitungan ini digunakan lama waktu iradiasi di CIP sampai dengan 12 hari sesuai dengan siklus operasi reaktor G.A. Siwabessy. Sedang untuk iradiasi di PRS digunakan waktu sampai dengan 20 jam karena posisi iradiasi di PRS didesain untuk iradiasi dalam waktu singkat. Pada perhitungan ini digunakan radioaktivitas jenis minimum Lu-177 yang dihasilkan sebesar 20,0 GBq/mg [3] dan kemurnian radionuklida minimum 99,9% [1].

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil perhitungan radioaktivitas jenis Lu-177 dari iradiasi di PRS ditunjukkan pada Gambar 1. Pada gambar tersebut ditunjukkan radioaktivitas jenis Lu-177 dari iradiasi sampai dengan 20 jam di PRS untuk target lutesium alam dan lutesium diperkaya. Radioaktivitas jenis Lu-177 setelah iradiasi selama 20 jam masing masing sebesar 0,76 dan 26,6 GBq/mg pada saat akhir iradiasi. Dari hasil ini, iradiasi di PRS tidak dapat diperoleh nilai minimum radioaktivitas jenis Lu-177 sebesar 20,0 GBq/mg dari lutesium alam. Sedang jika menggunakan lutesium diperkaya, nilai minimum radioaktivitas jenis Lu-177 sebesar 20,0 GBq/mg dapat diperoleh dari iradiasi selama 15 jam. Namun perlu diperhatikan bahwa PRS didesain untuk iradiasi dalam waktu singkat, sehingga jika iradiasi dilakukan di posisi ini penyiapan target dan wadah target harus disiapkan untuk iradiasi dalam waktu lebih dari 15 jam, khususnya dari sisi ketahanan material terhadap iradiasi dan kenaikan suhu.



Gambar 1. Radioaktivitas jenis Lu-177 menggunakan Lu alam dan diperkaya di posisi iradiasi PRS.



Gambar 2. Radioaktivitas jenis Lu-177 menggunakan target Lu alam dan Lu-176 diperkaya di CIP. Garis putus putus menunjukkan nilai 2,0 GBq/mg.

Radioaktivitas Lu-177 dari iradiasi target Lu alam dan Lu diperkaya di CIP ditunjukkan pada Gambar 2. Dari gambar tersebut diketahui bahwa dengan iradiasi selama 12 hari, dari Lu alam diperoleh radioaktivitas jenis Lu-177 sebesar 17,2 GBq/mg, sedangkan dari Lu diperkaya

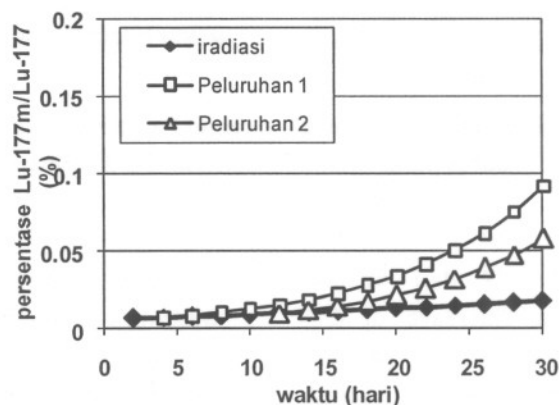
diperoleh aktivitas jenis mencapai 597 GBq/mg. Nilai radioaktivitas minimum sebesar 20,0 GBq/mg dapat dicapai dengan iradiasi selama 3 jam di CIP. Untuk iradiasi dengan siklus pendek yaitu 4 hari diperoleh Lu-177 dengan radioaktivitas sebesar 284 GBq/mg.

Dari radioaktivitas jenis minimum yang diharapkan sebesar 20,0 GBq/mg, iradiasi menggunakan target diperkaya dapat Lu-177 dengan radioaktivitas jenis jauh di atas nilai tersebut. Dari iradiasi siklus operasi pendek selama 4 hari pun, Lu-177 yang dihasilkan jauh di atas nilai yang diharapkan. Namun, dari target lutesium alam, radioaktivitas jenis minimum belum dapat dicapai. Hasil perhitungan menunjukkan untuk mencapai nilai minimum sebesar 20,0 GBq/mg diperlukan waktu iradiasi selama 17 hari, lebih panjang dari siklus pengoperasian reaktor G.A. Siwabessy selama ini. Jadi pembuatan Lu-177 harus dilakukan menggunakan target Lutesium diperkaya agar diperoleh nilai lebih dari 20,0 GBq/mg.

Radionuklida pengotor Lu-177m dengan waktu paro 160 hari juga dihasilkan dari sasaran Lu-176. Hasil perhitungan radioaktivitas Lu-177m dibandingkan dengan Lu-177 ditunjukkan pada Gambar 3. Pada gambar tersebut ditunjukkan perbandingan Lu-177m dan Lu-177 selama proses iradiasi dan pasca iradiasi setelah iradiasi dihentikan. Pada gambar tersebut ditunjukkan

radioaktivitas Lu-177m sampai dengan iradiasi selama 12 hari masih sebesar 0,0096% dibandingkan Lu-177 pada saat akhir iradiasi. Nilai ini masih jauh dibawah nilai maksimum pengotor radionuklida maksimum sebesar 0,1%. Bahkan sampai dengan iradiasi selama 30 hari pun masih sebesar 0,017%, masih lebih rendah dari 0,1%.

Nilai persentase Lu-177m meningkat tajam setelah iradiasi dihentikan. Hal ini dikarenakan Lu-177 meluruh jauh lebih cepat dibandingkan dengan Lu-177m., seperti ditunjukkan dalam Gambar 3. Nilai perbandingan tersebut segera melonjak tajam baik untuk iradiasi selama siklus operasi pendek 4 hari maupun siklus operasi panjang selama 12 hari. Dari Gambar 3 diketahui bahwa untuk iradiasi selama 4 hari, pada hari ke 30 atau 26 hari setelah iradiasi kandungan Lu-177m belum mencapai 0,1%. Pada hari ke 31 atau 27 hari setelah iradiasi baru mencapai menjadi 0,102%, melewati nilai maksimum 0,1%. Oleh sebab itu, Lu-177 harus dimanfaatkan sebelum 27 hari pasca iradiasi. Sedangkan untuk iradiasi selama 12 hari, radioaktivitas Lu-177m mencapai nilai 0,1% setelah hari ke 36 atau 24 hari dari saat akhir iradiasi.



Gambar 3. Perbandingan Lu-177m dan Lu-177 di CIP sampai dengan 30 hari. Peluruhan 1 adalah peluruhan setelah iradiasi selama 4 hari sedang peluruhan 2 adalah peluruhan setelah iradiasi selama 12 hari.

Radionuklida Lu-177 meluruh dengan waktu paro 6,65 hari sedangkan Lu-177m meluruh dengan waktu paro 160 hari. Oleh sebab itu, dalam waktu 6,65 hari, persentase radioaktivitas Lu-177m dibandingkan dengan Lu-177 tersebut hampir dua kali lipat karena radioaktivitas Lu-177m hanya berkurang 2,8% dibandingkan radioaktivitas semula.

KESIMPULAN

Hasil perhitungan menunjukkan bahwa iradiasi di PRS tidak dapat mencapai nilai radioaktivitas jenis minimum yang diharapkan sebesar 20,0 GBq/mg jika menggunakan lutesium alam. Iradiasi menggunakan target diperkaya dengan pengayaan Lu-176 sebesar 90% dapat memberikan radioaktivitas jenis lebih dari radioaktivitas jenis minimum tersebut dengan iradiasi selama 15 jam. Untuk iradiasi di CIP, radioaktivitas minimum tersebut dapat dicapai dengan iradiasi selama 3 jam dengan menggunakan target diperkaya 90% dan selama 17 hari jika menggunakan lutesium alam. Kandungan radionuklida pengotor kurang dari 0,1% sampai dengan iradiasi selama 12 hari. Kandungan Lu-177m meningkat dengan cepat setelah iradiasi dihentikan dan mencapai 0,1% setelah peluruhan selama 24 hari untuk iradiasi selama 12 hari dan 27 hari untuk iradiasi selama 4 hari.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cutler C.S., Hennkens H.M, Sisay N., And Jurisson S.S., Radiometals for Combined Imaging and Therapy, *Chem. Rev.*, 113, 2013, pp. 858–883.
2. Ido T., Notebook of Radioisotope, Maruzen, Tokyo, 2014.
3. Thakral P., Singla S., Yadav M.P., Vasisht A., Sharma A., Gupta S.K., Bal C.S., and Malhotra A, An approach for conjugation of ¹⁷⁷Lu-DOTA-SCN-Rituximab (BioSim) & its evaluation for radioimmunotherapy of relapsed & refractory B-cell non Hodgkins lymphoma patients, *Indian J Med Res.*, 139(4), 2014, pp. 544–554.
4. Ramli M., Hidayat B., Ritawidya R., Rustendi C.T., Subur M., Ardiyatno C.N., Karyadi, Aguswarini S., Humani T.S., Mutalib A., Masjhur J.S., In Vitro an in vivo testing of ¹⁷⁷Lu-DOTA-Nimotuzumab, a Potential Radioimmunotherapeutical Agent of Cancers. *ITB J. Sci.*, Vol. 44 A, No. 4, 2012, pp. 333-345.
5. Schüler E., Rudqvist N., Parris T.Z., Langen B., Helou K., Forssell-Aronsson E., Transcriptional response of kidney tissue after ¹⁷⁷Lu-octreotate administration in mice. *Nuclear Medicine and Biology*, 41(3), 2014, pp. 238-247.
6. Lim J.C., Cho E.H., Kim J.J., Choi S.M., Lee S.Y, Nam S.S., Park U.J., Park S.H., . Biological evaluation of ¹⁷⁷Lu-labeled DOTA-Ala(SO₃H)-Aminoocanoyl-Gln-Trp-Ala-Val-N methyl Gly-His-Statine-Leu-NH₂ for gastrin-releasing peptide receptor-positive prostate tumor targeting. *Nuclear Medicine and Biology* 42 (2), 2015, pp. 131-136.
7. Guo H., Miao Y. Melanoma targeting property of a Lu-177-labeled lactam bridge-cyclized alpha-MSH peptide, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Volume 23, Issue 8, 15 April, 2013, pp. 2319-2323.

8. H. Yousefnia, S. Zolghadri, S. Shanehsazzadeh, Estimated human absorbed dose of ^{177}Lu -BPAMD based on mice data: Comparison with ^{177}Lu -EDTMP, *Applied Radiation and Isotopes*, 104, 2015, 128-135
9. Chong H., Sun X., Chen Y., Sin I., Kang C., Lewis M.R., Liu D., Ruthengael V.C., Zhong Y., Wu N., Song H.,. Synthesis and comparative biological evaluation of bifunctional ligands for radiotherapy applications of ^{90}Y and ^{177}Lu . *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23 (5), 2015, 1169-1178.
10. Sembiring T.M., Tarigan A., Isnaini M.D, Maksimalisasi Iradiasi Target Radioisotop di Reaktor G.A. Siwabessy, Pusat Reaktor Serba Guna BATAN. 2008.