

PENGEMBANGAN PREPARASI RADIOFARMAKA $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA

Azmairit Aziz dan Iswandi Idris

Puslitbang Teknik Nuklir, Badan Tenaga Nuklir Nasional

ABSTRAK

PENGEMBANGAN PREPARASI RADIOFARMAKA $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA.

Dalam bidang kedokteran nuklir, senyawa $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA merupakan radiofarmaka yang banyak digunakan untuk terapi kanker tiroid medular. Senyawa tersebut telah berhasil disintesis melalui penandaan ligan DMSA dengan radioisotop ^{186}Re menggunakan reduktor $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Senyawa tersebut kurang stabil (hanya stabil selama 3 hari pada temperatur kamar) dan terakumulasi lebih tinggi pada ginjal dibanding organ tiroid tikus putih normal, karena dengan menggunakan reduktor $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ terbentuk campuran kompleks $^{186}\text{Re}^{(V)} - \text{Sn}^{(\text{II})}$ -DMSA secara *in vivo* di dalam darah dan cenderung terakumulasi pada ginjal. Pada penelitian ini dilakukan pengembangan preparasi radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA tersebut agar diperoleh sediaan yang lebih stabil dengan kemurnian radiokimia yang lebih tinggi dan dapat terakumulasi pada organ tiroid. Penelitian dilakukan dengan menggunakan larutan perenat ($^{186}\text{ReO}_4^-$) yang berasal dari hasil iradiasi logam renium, sedang pada penelitian sebelumnya menggunakan larutan perenat yang berasal dari hasil iradiasi amonium perenat. Telah dilakukan pengembangan preparasi radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA dengan menggunakan reduktor natrium metabisulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) sebagai pengganti $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ karena reduktor tersebut dapat juga berfungsi sebagai *blocking agent* untuk mengurangi akumulasi $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA pada ginjal. Disamping itu, dilakukan juga penambahan asam askorbat (Vit.C) untuk menghindari terjadinya autoradiolisis dan meningkatkan kestabilan $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA. Kondisi optimum reaksi diperoleh pada pH 1 dengan jumlah DMSA, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ dan asam askorbat masing-masing sebanyak 10, 30 dan 2 mg, waktu inkubasi selama 60 menit pada temperatur 70 °C. Kompleks yang terbentuk diatur sampai pH 8 dengan penambahan larutan NaOH 1-N yang memberikan efisiensi penandaan maksimum sebesar $98,75 \pm 0,73\%$. Uji stabilitas radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA terhadap waktu penyimpanan menunjukkan bahwa setelah disimpan selama 8 hari pada temperatur kamar, senyawa tersebut masih stabil dengan tingkat kemurnian radiokimia di atas 95% ($96,90 \pm 0,40\%$).

Kata kunci : radiofarmaka, renium, asam meso 2,3-dimerkaptosuksinat (DMSA), *blocking agent*, terapi, kanker tiroid medular.

pada jaringan kanker paru-paru [5]. Akan tetapi, radiofarmaka tersebut lebih umum digunakan sebagai penyidik kanker tiroid medular [6].

Senyawa bertanda $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA merupakan radiofarmaka pemancar- β untuk terapi kanker tiroid medular yang analog dengan $^{99\text{m}}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA [4,6,7]. Sifat-sifat radiofarmaka $^{99\text{m}}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA sama dengan $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA dalam hal tumor sasarannya. Akan tetapi, radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA lebih banyak terakumulasi pada ginjal daripada $^{99\text{m}}\text{Tc}^{(V)}$ -DMSA [1].

Pada penelitian terdahulu telah berhasil dilakukan pembuatan radioisotop ^{186}Re dari hasil iradiasi garam amonium perenat [8], sintesis dan uji stabilitas senyawa bertanda $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA melalui penandaan ligan DMSA dengan radioisotop ^{186}Re menggunakan reduktor $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dan diinkubasi pada temperatur kamar selama 30 menit sambil dialiri gas nitrogen [9], serta uji biodistribusi dan *clearance* senyawa bertanda $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA pada tikus putih normal (galur Wistar) [10]. Akan tetapi, senyawa $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA yang telah diperoleh kurang stabil, hanya stabil selama 3 hari penyimpanan pada temperatur kamar dan terakumulasi lebih tinggi pada ginjal dibanding organ tiroid tikus putih normal karena dengan menggunakan $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ sebagai reduktor ternyata dihasilkan senyawa kompleks $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA yang tidak stabil secara *in vivo* yaitu dapat berubah bentuk menjadi suatu campuran kompleks $^{186}\text{Re}^{(V)}$ - $\text{Sn}^{(\text{II})}$ -DMSA di dalam darah. Senyawa $^{186}\text{Re}^{(V)}$ - $\text{Sn}^{(\text{II})}$ -DMSA yang terbentuk cenderung terakumulasi pada ginjal [1]. Untuk mengatasi masalah tersebut, dalam penelitian ini dilakukan pengembangan preparasi radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA melalui penandaan ligan DMSA dengan radioisotop ^{186}Re (hasil iradiasi logam renium) menggunakan reduktor natrium metabisulfit sebagai pengganti $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dan penambahan asam askorbat untuk menghindari terjadinya autoradiolisis dari produk.

Preparasi larutan perenat ($^{186}\text{ReO}_4^-$)

Sebanyak 25 mg serbuk logam renium hasil iradiasi selama 3 hari dilarutkan dengan 5 mL HNO_3 2N, lalu dikisatkan di atas alat pemanas sampai kering. Kemudian didinginkan selama ± 10 menit dan ditambah dengan 5 mL akuabides steril sedikit demi sedikit dengan meneteskan pada dinding gelas piala serta dikisatkan kembali. Pengisatan dan pelarutan dilakukan sebanyak 5 kali berturut-turut untuk memperoleh pelarutan logam renium yang sempurna. Setelah larutan dikisatkan hingga uap nitratnya hilang, maka produk dilarutkan dalam 5 mL akuabides steril sehingga dihasilkan larutan ^{186}Re dalam bentuk asam perenat ($\text{H}^{186}\text{ReO}_4$), kemudian dialiri dengan gas nitrogen selama ± 15 menit.

Uji kualitas larutan perenat ($^{186}\text{ReO}_4^-$)

Larutan perenat ($^{186}\text{ReO}_4^-$) yang diperoleh diuji kualitasnya, antara lain dengan menentukan: pH menggunakan kertas indikator pH; kejernihan larutan dengan pengamatan secara visual; konsentrasi radioaktif / aktivitas jenis dengan pencacah Geiger Muller; kemurnian radionuklida dengan alat spektrometer sinar- γ multi saluran (MCA); kemurnian radiokimia dengan metode kromatografi lapisan tipis (KLT) dan elektroforesis kertas. Penentuan stabilitas larutan dilakukan dengan melihat kemurnian radiokimianya setiap hari selama 10 hari penyimpanan pada temperatur kamar.

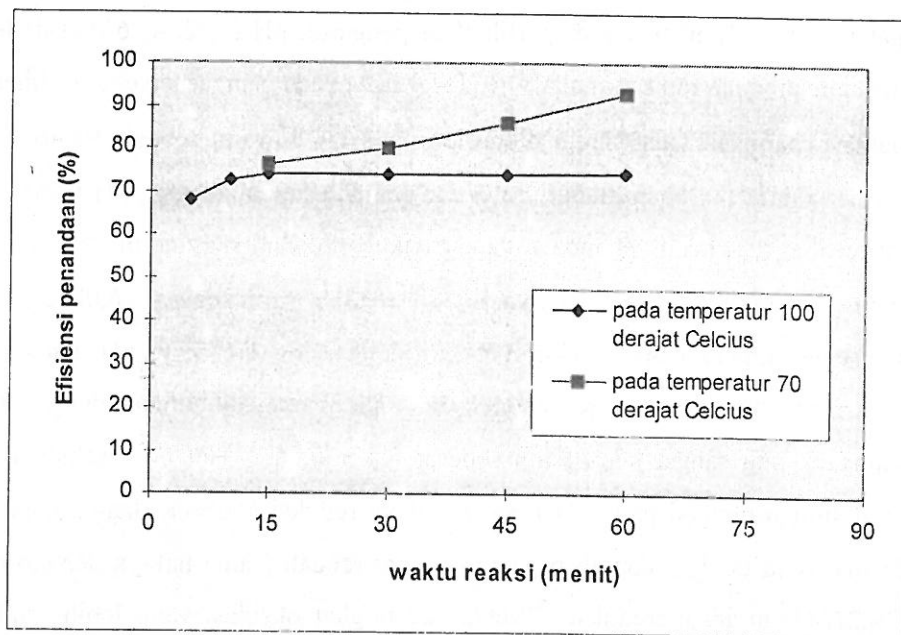
Preparasi radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA

Untuk mendapatkan radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA dengan kestabilan dan efisiensi penandaan yang lebih tinggi, dalam penelitian ini akan dilakukan variasi beberapa parameter yang berpengaruh dalam reaksi penandaan yaitu jumlah reduktor $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, jumlah asam askorbat, waktu inkubasi, temperatur dan pH reaksi serta jumlah perenat.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Larutan perenat ($^{186}\text{ReO}_4^-$) yang diperoleh dari hasil iradiasi serbuk logam renium ternyata mempunyai pH 5 - 5,5. Berdasarkan pengamatan secara visual, larutan tersebut terlihat jernih dengan konsentrasi radioaktif dan aktivitas jenis masing-masing sebesar 50 mCi/mL dan 10 mCi/mg Re. Hasil analisis KLT menggunakan aseton sebagai fase gerak, menunjukkan bahwa senyawa renium yang terhidrolisis ($^{186}\text{ReO}_2$) berada pada titik nol, sedangkan senyawa perenat ($^{186}\text{ReO}_4^-$) bergerak ke arah aliran fase gerak dengan $R_f = 0,9$. Metode elektroforesis menggunakan dapar fosfat sebagai larutan elektrolit membuktikan bahwa senyawa perenat ($^{186}\text{ReO}_4^-$) yang bermuatan negatif bergerak ke arah anoda, sedangkan senyawa renium yang terhidrolisis melalui reduksi perenat (tidak bermuatan) tinggal pada titik nol. Larutan yang diperoleh mempunyai kemurnian radiokimia yang tinggi yaitu sebesar $99,71 \pm 0,13 \%$.

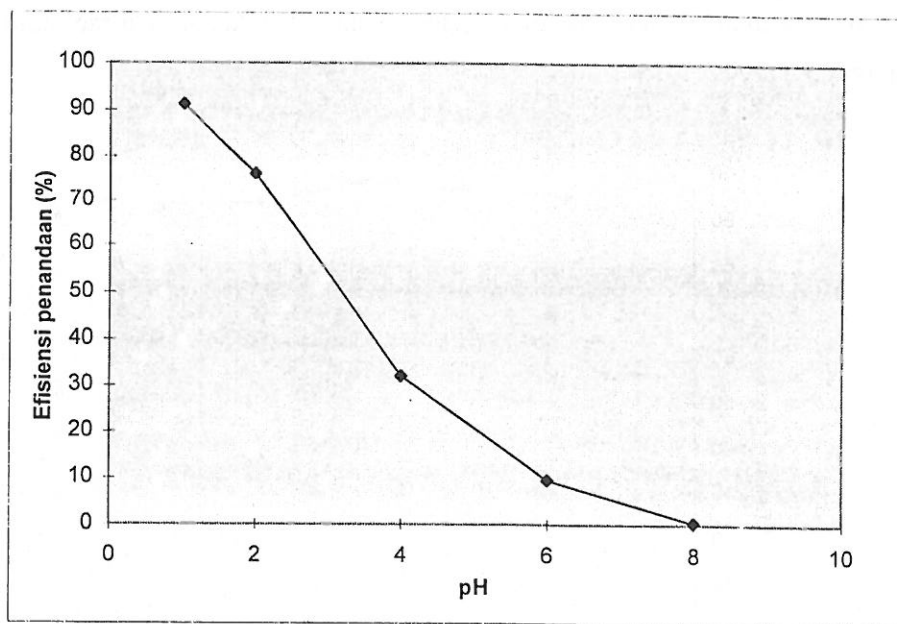
Kestabilan larutan perenat ($^{186}\text{ReO}_4^-$) hasil iradiasi logam renium selama beberapa hari setelah preparasi diperlihatkan pada Gambar 1. Stabilitas larutan tersebut diamati setiap hari selama 10 hari pada temperatur kamar, dilihat dari kemurnian radiokimia maupun pengamatan kejernihan secara visual. Pada Gambar 1 terlihat bahwa larutan $^{186}\text{ReO}_4^-$ yang berasal dari hasil iradiasi logam renium mempunyai stabilitas yang mirip dengan larutan $^{186}\text{ReO}_4^-$ yang berasal dari hasil iradiasi serbuk amonium perenat. Hasil uji stabilitas menunjukkan bahwa larutan tersebut masih stabil selama 10 hari penyimpanan pada temperatur kamar dengan kemurnian radiokimia yang masih di atas 95% ($98,14 \pm 0,60\%$). Hasil pengamatan secara visual terlihat bahwa sampai hari ke-10 larutan perenat yang berasal dari iradiasi logam renium masih terlihat jernih, sedangkan larutan perenat yang berasal dari iradiasi amonium perenat pada hari ke-4 penyimpanan pada temperatur kamar berubah warnanya menjadi agak kecoklatan.



Gambar 4. Pengaruh waktu inkubasi terhadap efisiensi penandaan radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA.

DMSA = 10 mg, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ = 30 mg, asam askorbat = 2 mg, pH = 1, larutan perenat = 100 μL (500 μg ; 2,69 μmol), selanjutnya pH akhir sediaan ditetapkan menjadi pH 8.

Pengaruh temperatur inkubasi (70° dan 100°C) dan lamanya inkubasi (5, 10, 15, 30, 45 dan 60 menit) terhadap efisiensi penandaan radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA ditunjukkan pada Gambar 4. Pada Gambar 4 terlihat bahwa penandaan yang dilakukan pada temperatur 70°C , dengan bertambahnya waktu inkubasi dari 15 menit sampai dengan 60 menit menunjukkan kenaikan efisiensi penandaan yang signifikan, yaitu dari $76,08 \pm 1,23\%$ sampai $92,97 \pm 0,81\%$. Akan tetapi, penandaan yang dilakukan pada temperatur 100°C , memperlihatkan kenaikan efisiensi penandaan yang tidak signifikan dari $73,73 \pm 0,74\%$ ke $74,33 \pm 0,17\%$.



Gambar 5. Pengaruh pH terhadap efisiensi penandaan radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(VI)}$ -DMSA. DMSA = 10 mg, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ = 30 mg, asam askorbat = 2 mg, larutan perenat = 100 μL (500 μg ; 2,69 μmol), t_{inkubasi} = 50 menit pada temperatur 70 $^\circ\text{C}$, selanjutnya pH akhir sediaan ditetapkan menjadi pH 8.

Gambar 6 memperlihatkan pengaruh jumlah larutan perenat (1,34; 1,61; 1,88; 2,15; 2,42 dan 2,69 μmol) terhadap efisiensi penandaan radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(VI)}$ -DMSA. Pada gambar terlihat bahwa penggunaan larutan perenat antara 1,34 - 1,88 μmol dapat memberikan efisiensi penandaan di atas 95%. Akan tetapi, penggunaan larutan perenat dengan jumlah yang lebih besar dari 1,88 μmol memberikan efisiensi penandaan yang lebih kecil dari 95%. Semakin besar jumlah perenat yang digunakan untuk penandaan semakin kecil efisiensi penandaan yang diperoleh. Hal ini disebabkan karena renium sulit untuk direduksi. Dengan semakin besarnya jumlah perenat yang direduksi, maka jumlah reduktor $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ yang digunakan tidak mencukupi, sehingga akan semakin sulit untuk mereduksi logam renium tersebut. Jumlah optimum ^{186}Re -perenat untuk

$^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA dengan menggunakan reduktor $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dan larutan radioisotop perenat yang berasal dari hasil iradiasi amonium perenat diperoleh efisiensi penandaan sebesar $97,29 \pm 0,33\%$ [9].

Pengamatan terhadap kestabilan radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA pada penyimpanan, diperlihatkan pada Gambar 7. Kestabilan radiofarmaka yang diperoleh pada penelitian ini (dengan menggunakan reduktor $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ dan larutan perenat yang berasal dari hasil iradiasi logam renium) dibandingkan terhadap kestabilan radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA yang telah diperoleh pada penelitian sebelumnya (dengan menggunakan reduktor $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dan larutan perenat yang berasal dari hasil iradiasi amonium perenat) [9] serta dibandingkan juga terhadap kestabilan radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA yang diperoleh dengan menggunakan reduktor $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dan larutan perenat yang berasal dari hasil iradiasi logam renium. Stabilitas radiofarmaka tersebut diamati melalui kemurnian radiokimianya setiap hari selama 8 hari pada temperatur kamar. Pada Gambar 7 terlihat bahwa radiofarmaka yang diperoleh dengan menggunakan reduktor $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ dan larutan perenat yang berasal dari hasil iradiasi logam renium ternyata lebih stabil, yaitu tetap stabil selama 8 hari penyimpanan dengan kemurnian radiokimia di atas 95% ($96,90 \pm 0,40\%$) dan secara visual sediaan tetap berupa larutan berwarna merah muda dan jernih. Radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA yang diperoleh dengan menggunakan reduktor $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dan larutan perenat yang berasal dari hasil iradiasi amonium perenat mempunyai kestabilan yang relatif lebih rendah, yaitu hanya stabil selama 3 hari penyimpanan dengan kemurnian radiokimia di atas 95% ($97,44 \pm 1,00\%$) dan kemudian turun menjadi $93,54 \pm 0,42\%$ pada hari ke-4 penyimpanan yang diikuti dengan terjadinya perubahan warna, sediaan secara visual menjadi kuning muda dan keruh. Radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA yang diperoleh dengan menggunakan reduktor $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dan larutan perenat yang berasal dari hasil iradiasi logam renium terlihat

KESIMPULAN

Pembuatan radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA dapat dilakukan melalui penandaan ligan DMSA dengan larutan radioisotop perenat hasil iradiasi logam renium menggunakan reduktor natrium metabisulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) sebagai pengganti $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Penggunaan reduktor $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ sebanyak 30 mg cukup efektif untuk mereduksi sebanyak 350 μg (1,88 μmol) dalam 70 μL larutan perenat ($^{186}\text{ReO}_4^-$) yang berada dalam bentuk $^{186}\text{Re}^{\text{VII}}$ menjadi $^{186}\text{Re}^{\text{V}}$ untuk berikatan dengan 10 mg ligan DMSA pada pH 1 dan penambahan asam askorbat sebanyak 2 mg dengan pemanasan selama 60 menit pada temperatur 70 $^\circ\text{C}$. Kompleks yang terbentuk kemudian ditambahkan NaOH 1N hingga pH larutan tepat menjadi pH 8 untuk menghasilkan radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA. Radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA yang diperoleh mempunyai efisiensi penandaan yang lebih tinggi yaitu dengan kemurnian radiokimia sebesar $98,75 \pm 0,73\%$.

Radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA yang diperoleh dengan metode ini lebih stabil, dimana setelah disimpan selama 8 hari pada temperatur kamar ternyata masih stabil yang ditunjukkan dengan kemurnian radiokimianya masih di atas 95% ($96,90 \pm 0,40\%$) dan sediaan secara visual tetap berupa larutan berwarna merah muda dan jernih.

Faktor utama yang mempengaruhi kestabilan radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA adalah kualitas larutan ^{186}Re -perenat yang digunakan, dimana larutan ^{186}Re -perenat yang berasal dari hasil iradiasi logam renium mempunyai kualitas yang lebih baik, sehingga radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA yang dihasilkan lebih stabil. Penggantian reduktor tidak begitu berpengaruh terhadap efisiensi penandaan dan kestabilan radiofarmaka $^{186}\text{Re}^{(V)}$ -DMSA, akan tetapi diharapkan berpengaruh terhadap efek biologisnya.

-
10. AZIZ, A., dkk., Uji biodistribusi dan *clearance* senyawa bertanda $^{186}\text{Re}(\text{V})$ - DMSA pada tikus putih normal (Galur *Wistar*), Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia, 4(1) (2003) 1-11.
 11. KOTHARI, K., et.al., Preparation of ^{186}Re complexes of dimercaptosuccinic acid and hydroxy ethylidine diphosphonate, Proceedings of Modern Trend in Radiopharmaceuticals for Diagnosis and Therapy, (1998) 539-555.