

PEMBUATAN RADIOISOTOP RODIUM-105 ($^{105}\text{RhCl}_3$)

Azmairit Aziz

Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometri - BATAN

ABSTRAK

PEMBUATAN RADIOISOTOP RODIUM-105 ($^{105}\text{RhCl}_3$). Radiofarmaka untuk keperluan terapi yang ditandai dengan radioisotop pemancar- β saat ini sangat banyak digunakan di bidang kedokteran nuklir. Rodium-105 (^{105}Rh) merupakan salah satu radioisotop yang dapat digunakan untuk terapi karena merupakan pemancar- β yang mempunyai $t_{1/2} = 35,4$ jam dengan E_{β} sebesar 247 keV (30%) dan 560 keV (70%). Di samping itu, radioisotop tersebut juga memancarkan sinar- γ dengan energi yang cukup ideal untuk penyidikan (*imaging*) selama terapi berlangsung yaitu 306 keV (5%) dan 319 keV (19%). Telah dilakukan pembuatan radioisotop ^{105}Rh dalam bentuk *carrier-free* dengan menggunakan target rutenium (Ru) alam yang telah diiradiasi di reaktor TRIGA 2000 Bandung. Target tersebut dioksidasi dengan menggunakan kalium metaperiodat (KIO_4) dan KOH yang dilarutkan dalam akuabides steril sambil dipanaskan perlahan-lahan, kemudian diekstraksi dengan larutan karbon tetraklorida (CCl_4) untuk memisahkan ^{105}Rh dari pengotor radionuklida (radioisotop ^{97}Ru dan ^{103}Ru). Setelah itu larutan diekstraksi dengan larutan tributyl fosfat untuk memisahkan ^{105}Rh dari pengotor radionuklida iridium (^{192}Ir). Selanjutnya larutan dilewatkan pada kolom penukar kation (resin Dowex 50) untuk memisahkan ^{105}Rh dari kation K^+ yang ada dalam larutan. Kondisi optimum preparasi ^{105}Rh diperoleh dengan melakukan ekstraksi menggunakan CCl_4 dan tributyl fosfat masing-masing sebanyak 4 kali dan 3 kali. Larutan $^{105}\text{RhCl}_3$ tersebut diuji melalui pemeriksaan kemurnian radiokimianya dengan cara kromatografi kertas, kromatografi lapisan tipis dan elektroforesis kertas. Aktivitas dan kemurnian radionuklida larutan $^{105}\text{RhCl}_3$ ditentukan dengan alat cacah spektrometer- γ multi saluran. Larutan radioisotop $^{105}\text{RhCl}_3$ yang diperoleh mempunyai pH berkisar antara 1,5 - 2 dan terlihat jernih dengan aktivitas sebesar 35 - 60 mCi dan konsentrasi radioaktif sebesar 7 - 12 mCi / mL. Larutan tersebut mempunyai kemurnian radiokimia sebesar $98,90 \pm 0,6$ % dan kemurnian radionuklida di atas 99% ($99,78 \pm 0,03$ %). Penelitian ini masih dilanjutkan untuk mendapatkan larutan $^{105}\text{RhCl}_3$ dengan pH yang memadai dan kestabilan yang tinggi. Larutan $^{105}\text{RhCl}_3$ yang diperoleh memungkinkan untuk dapat digunakan sebagai radionuklida alternatif dalam pembuatan berbagai radiofarmaka dengan aktivitas jenis tinggi untuk terapi seperti antara lain $^{105}\text{Rh-EDTMP}$.

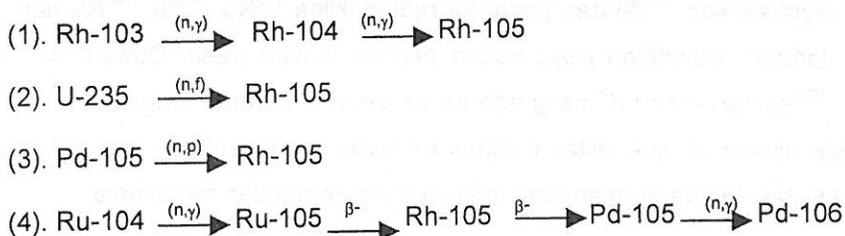
Kata kunci : Radioisotop, rodium-105 (^{105}Rh), *carrier-free*, terapi, paliatif.

ABSTRACT

THE PREPARATION OF RHODIUM-105 ($^{105}\text{RhCl}_3$). The therapeutic radiopharmaceuticals labelled by β -particle emission radionuclide are now increasingly used in nuclear medicine. Rhodium-105 (^{105}Rh) is one of the radioisotopes

Rodium-105 (^{105}Rh) merupakan radioisotop dari unsur rodium (golongan VIII) yang dapat digunakan untuk terapi karena merupakan pemancar- β yang mempunyai $t_{1/2} = 35,4$ jam dengan E_{β} sebesar 247 keV (30%) dan 560 keV (70%). Energi partikel β^- sebesar 560 keV tersebut mempunyai jarak tembus maksimum di dalam jaringan tubuh sampai sejauh 2 mm, sehingga cocok digunakan untuk terapi. Umur paro ($t_{1/2}$) yang dimiliki oleh ^{105}Rh sebesar 35,4 jam sangat cocok untuk studi farmakokinetik secara *in-vivo* pada kebanyakan peptida dan fragmen antibodi. Di samping itu, radioisotop tersebut juga memancarkan sinar- γ dengan energi yang cocok untuk penyidikan (*imaging*) selama terapi berlangsung yaitu $E_{\gamma} = 306$ keV (5%) dan 319 keV (19%). Berdasarkan sifat radionuklidanya ^{105}Rh dapat digunakan sebagai radioisotop alternatif penghilang rasa sakit akibat metastase kanker ke tulang [4], [5], [6], dan [7].

Radioisotop ^{105}Rh dapat diproduksi di reaktor nuklir melalui beberapa jalur reaksi inti, seperti yang terlihat pada Gambar 1. Jalur yang pertama yaitu melalui reaksi inti ($2n,\gamma$) dengan menggunakan target ^{103}Rh merupakan cara yang paling sederhana, akan tetapi cara ini tidak menghasilkan ^{105}Rh dengan aktivitas jenis yang tinggi. Di samping itu, radioisotop ^{105}Rh juga dapat diperoleh dari produk fisi ^{235}U (~ 1 %). Produksi ^{105}Rh dengan menggunakan target isotop stabil ^{105}Pd menghasilkan reaksi dengan efisiensi yang sangat rendah karena probabilitasnya sangat rendah. Cara yang umum digunakan untuk produksi ^{105}Rh dalam bentuk *carrier-free* adalah dengan cara tidak langsung, yaitu melalui reaksi inti (n,γ) menggunakan target logam rutenium yang menghasilkan radioisotop ^{105}Ru dan selanjutnya meluruh menjadi ^{105}Rh [8].



Gambar 1. Berbagai jalur produksi radioisotop ^{105}Rh di reaktor nuklir

BAHAN DAN TATA KERJA

Bahan dan peralatan

Serbuk logam rutenium (Ru) alam buatan Fluka, kalium metaperiodat, kalium hidroksida, asam sulfat, asam klorida, hidrogen peroksida, tributil fosfat, resin Dowex 50 (50 – 100 mesh), dinatrium hidrogen fosfat, natrium dihidrogen fosfat, aseton, asetonitril, asam asetat, metanol serta pereaksi-pereaksi lain buatan E.Merck. Karbon tetraklorida buatan BDH, akuabides steril dan NaCl fisiologis steril (0,9%) buatan IPHA. Kertas kromatografi Whatman 1, Whatman 3 MM dan Whatman 31 ET serta TLC SG 60.

Peralatan yang digunakan terdiri dari seperangkat alat kromatografi lapisan tipis dan kromatografi kertas, pencacah- β Geiger Muller, peralatan gelas, sentrifuge, alat pemanas (Nuova), alat cacah spektrometer- γ multi saluran (Aptec) dan seperangkat alat elektroforesis kertas (Bijou-ADCO).

Tata kerja

Iradiasi serbuk logam rutenium (Ru) alam

Sebanyak 100 mg serbuk logam rutenium (Ru) alam dimasukkan ke dalam tabung kuarsa, lalu ditutup dengan cara pengelasan. Kemudian tabung kuarsa dimasukkan ke dalam kontiner aluminium untuk selanjutnya diiradiasi. Iradiasi dilakukan di reaktor TRIGA 2000 Bandung selama ± 3 hari pada fluks neutron termal.

Penentuan kondisi optimum preparasi larutan radioisotop $^{105}\text{RhCl}_3$

Kondisi optimum preparasi larutan radioisotop $^{105}\text{RhCl}_3$ dicapai dengan cara melakukan pengulangan proses ekstraksi. Untuk memisahkan ^{105}Rh dari pengotor radionuklida (^{97}Ru dan ^{103}Ru), dilakukan pengulangan proses ekstraksi dengan menggunakan larutan karbon tetraklorida (CCl_4). Sedangkan untuk memisahkan pengotor radionuklida ^{192}Ir yang terdapat didalam larutan radioisotop $^{105}\text{RhCl}_3$ dilakukan pengulangan proses ekstraksi dengan menggunakan larutan tributil fosfat.

Pemeriksaan konsentrasi radioaktif dan aktivitas

Konsentrasi radioaktif dan aktivitas larutan $^{105}\text{RhCl}_3$ ditentukan dengan menggunakan alat spektrometer- γ multi saluran (MCA). Sebanyak 10 μL larutan $^{105}\text{RhCl}_3$ yang sudah diencerkan (memungkinkan untuk dicacah) dimasukkan ke dalam vial ukuran 5 mL, kemudian vial ditutup dengan tutup karet dan tutup aluminium. Selanjutnya dicacah dengan alat spektrometer- γ multi saluran selama 300 detik.

Penentuan pH

pH larutan $^{105}\text{RhCl}_3$ ditentukan dengan menggunakan kertas indikator pH. Sebanyak satu tetes larutan radioisotop $^{105}\text{RhCl}_3$ diteteskan pada kertas indikator pH. Kemudian pH ditentukan dengan membandingkan perubahan warna yang terjadi pada kertas pH dengan warna yang tertera pada tutup kotak kertas indikator pH.

Pemeriksaan kejernihan

Kejernihan larutan radioisotop $^{105}\text{RhCl}_3$ ditentukan dengan meletakkan larutan $^{105}\text{RhCl}_3$ di depan lampu yang terang dengan latar belakang gelap. Pengamatan dilakukan secara visual untuk melihat apakah larutan $^{105}\text{RhCl}_3$ tersebut mengandung partikel atau tidak.

Pemeriksaan kemurnian radiokimia

Kemurnian radiokimia larutan $^{105}\text{RhCl}_3$ ditentukan dengan metode kromatografi lapisan tipis (KLT) dengan menggunakan pelat silika gel 60 (2 x 10 cm) sebagai fase diam dan aseton serta campuran aseton : metanol : air (2 : 2 : 1) sebagai fase gerak. Metode kromatografi kertas dilakukan dengan menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM (2 x 12 cm), Whatman 31 ET (2 x 12 cm) dan Whatman 1 (2 x 20 cm) sebagai fase diam dan NaCl fisiologis (0,9%), asetonitril, aseton, asam asetat 50% serta campuran aseton : metanol : air (2 : 2 : 1) sebagai fase gerak. Sedangkan metode elektroforesis kertas dilakukan dengan menggunakan pelat pendukung kertas kromatografi Whatman 3 MM (2 x 38 cm) dan larutan dapar fosfat 0,02 M pH 7,5 sebagai larutan elektrolitnya, dimana pemisahan dilakukan selama 1

Pada Gambar 2 terlihat bahwa di dalam larutan radioisotop $^{105}\text{RhCl}_3$ terdapat radionuklida ^{105}Rh sebagai radionuklida yang diharapkan dan beberapa pengotor radionuklida, seperti ^{97}Ru , ^{103}Ru dan ^{192}Ir . Radionuklida ^{97}Ru , ^{103}Ru dan ^{192}Ir terbentuk melalui reaksi inti (n, γ) isotop ^{96}Ru , ^{102}Ru dan ^{191}Ir yang terdapat di dalam bahan target rutenium alam (komposisi isotop rutenium alam terlihat pada Tabel 1). Hasil pendinginan (*cooling*) selama ± 3 hari ternyata cukup efektif untuk menghilangkan radionuklida ^{105}Ru di dalam larutan radioisotop $^{105}\text{RhCl}_3$. Radionuklida ^{105}Ru sebagai radionuklida induk yang dihasilkan melalui reaksi inti (n, γ) target ^{104}Ru telah meluruh seluruhnya menjadi radionuklida anak, yaitu ^{105}Rh . Hal ini disebabkan karena ^{105}Ru mempunyai umur paro ($t_{1/2}$) yang cukup pendek yaitu 4,4 jam.

Tabel 1. Kelimpahan isotop rutenium alam dan produk aktivasi yang terbentuk.

Isotop	Kelimpahan (%)	Tampang lintang reaksi (barn)	Produk	Umur paro ($t_{1/2}$)
^{96}Ru	5,51	0,2	^{97}Ru	2,9 hari
^{98}Ru	1,87	-	^{99}Ru	stabil
^{99}Ru	12,72	5	^{100}Ru	stabil
^{100}Ru	12,62	5,8	^{101}Ru	stabil
^{101}Ru	17,07	5	^{102}Ru	stabil
^{102}Ru	31,61	1,2	^{103}Ru	40 hari
^{104}Ru	18,58	0,35	$^{105}\text{Ru} \xrightarrow{\beta^-} ^{105}\text{Rh}$	4,4 jam

Aktivitas dari larutan radioisotop $^{105}\text{RhCl}_3$ yang diperoleh dari hasil iradiasi sebanyak 100 mg serbuk logam rutenium alam pada fluks neutron termal $\geq 2,012 \times 10^{13} \text{ n.cm}^{-2}.\text{det}^{-1}$ pada berbagai waktu iradiasi, kemudian dilakukan pendinginan (*cooling*) selama ± 3 hari diperlihatkan pada Tabel 2. Hasil ini diperoleh dengan cara menganalisis hasil cacahan sinar- γ dari larutan $^{105}\text{RhCl}_3$ dengan menggunakan alat spektrometer- γ multi saluran. Aktivitas yang diperoleh berdasarkan hasil percobaan

dilakukan pula ekstraksi menggunakan pelarut tributil fosfat untuk memisahkan ^{105}Rh dari pengotor radionuklida ^{192}Ir .

Tabel 3 . Aktivitas larutan radioisotop $^{105}\text{RhCl}_3$ yang diperoleh sebelum dan setelah ekstraksi menggunakan pelarut karbon tetraklorida (CCl_4) dan tributil fosfat.

Iradiasi ke	Aktivitas (mCi)		Yield (%)
	sebelum ekstraksi	setelah ekstraksi	
1	42,88	37,76	88,1
2	42,71	40,43	94,7
3	48,03	46,42	96,7
4	66,05	64,38	97,5

Tabel 3 memperlihatkan aktivitas ^{105}Rh yang diperoleh sebelum dan setelah proses ekstraksi. Aktivitas yang diperoleh sebelum proses ekstraksi dibandingkan terhadap aktivitas yang diperoleh setelah melalui proses ekstraksi. Hal ini dilakukan untuk mengetahui aktivitas ^{105}Rh yang hilang selama proses atau untuk mengetahui *yield* yang diperoleh. Pada tabel terlihat bahwa *yield* (recovery) dari larutan $^{105}\text{RhCl}_3$ yang diperoleh cukup tinggi, yaitu sebesar $96,30 \pm 1,44\%$. Berdasarkan *yield* yang diperoleh menunjukkan bahwa aktivitas yang hilang selama proses ekstraksi cukup kecil ($\sim 5\%$). Larutan $^{105}\text{RhCl}_3$ yang diperoleh mempunyai aktivitas berkisar antara 35 – 60 mCi dan konsentrasi radioaktif sebesar 7 – 12 mCi/mL.

Untuk memisahkan pengotor radionuklida ^{97}Ru dan ^{103}Ru dari larutan radioisotop $^{105}\text{RhCl}_3$, maka dilakukan proses pemisahan radiokimia dengan cara ekstraksi dengan menggunakan pelarut karbon tetraklorida (CCl_4). Efisiensi ekstraksi yang tinggi dapat dicapai dengan melakukan beberapa kali pengulangan dalam proses ekstraksi. Untuk memisahkan ^{97}Ru dan ^{103}Ru dari larutan $^{105}\text{RhCl}_3$ dengan efisiensi ekstraksi yang tinggi diperoleh dengan 4 kali pengulangan ekstraksi dengan CCl_4 . Aktivitas pengotor radionuklida ^{97}Ru dan ^{103}Ru dalam $^{105}\text{RhCl}_3$ hasil iradiasi sebanyak 100 mg serbuk logam rutenium alam pada fluks neutron termal $\geq 2,012 \times$

cara ekstraksi dengan menggunakan pelarut tributil fosfat. Efisiensi ekstraksi yang tinggi dapat dicapai dengan melakukan tiga kali proses ekstraksi.

Tabel 5. Aktivitas pengotor radionuklida (^{192}Ir) yang diperoleh sebelum dan setelah 3 kali proses ekstraksi dengan menggunakan pelarut tributil fosfat.

Iradiasi ke	Aktivitas ^{192}Ir (mCi)		Efisiensi ekstraksi (%)
	sebelum ekstraksi	setelah ekstraksi	
1	0,12	0,01	91,7
2	0,12	0,01	91,7
3	0,14	0,02	85,7
4	0,19	0,03	84,2

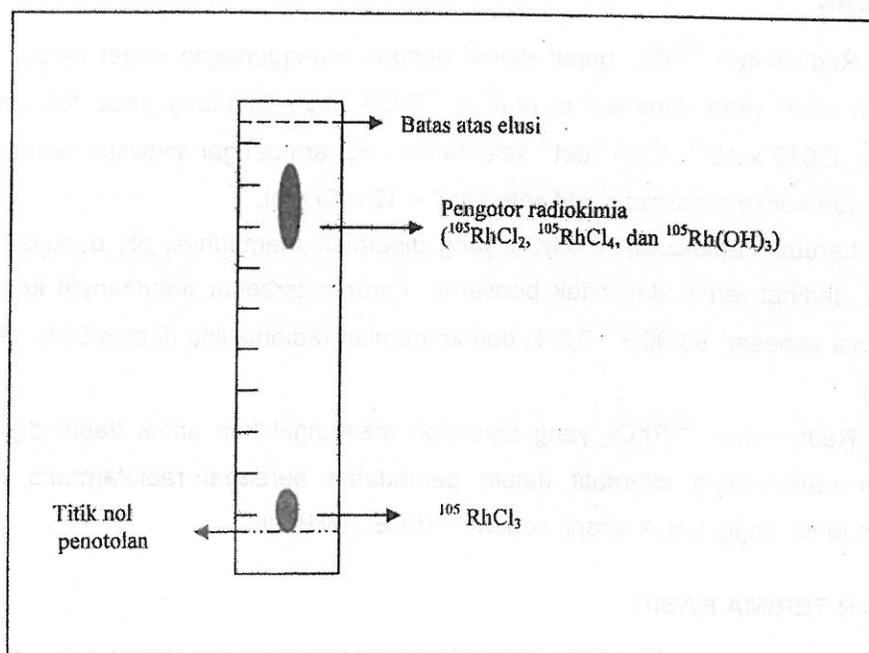
Pada Tabel 5 terlihat bahwa pengotor radionuklida ^{192}Ir yang diperoleh di dalam larutan radioisotop $^{105}\text{RhCl}_3$ sebesar $0,29 \pm 0,005\%$. Pengulangan proses ekstraksi sebanyak 3 kali dengan efisiensi ekstraksi di atas 85% telah dapat menghilangkan pengotor radionuklida ^{192}Ir di dalam larutan $^{105}\text{RhCl}_3$, sehingga pengotor radionuklida tersebut di dalam larutan $^{105}\text{RhCl}_3$ hanya tinggal sebesar $0,03 \pm 0,01\%$.

Kemurnian radionuklida larutan radioisotop $^{105}\text{RhCl}_3$ yang diperoleh dari hasil iradiasi sebanyak 100 mg serbuk logam rutenium alam pada fluks neutron termal $\geq 2,012 \times 10^{13} \text{ n.cm}^{-2}.\text{det}^{-1}$ selama 60 – 65 jam dan pendinginan (*cooling*) selama ± 3 hari diperlihatkan pada Gambar 3. Kemurnian radionuklida yang diperoleh dari hasil iradiasi (sebelum ekstraksi) dibandingkan terhadap kemurnian radionuklida setelah melalui proses ekstraksi untuk menghilangkan pengotor radionuklida yang ada. Pada Gambar 3 terlihat bahwa kemurnian radionuklida yang diperoleh $< 90\%$, yaitu sebesar $89,19 \pm 2,00\%$. Kemurnian radionuklida yang diperoleh tidak memenuhi syarat jika digunakan secara *in-vivo* untuk terapi di bidang kedokteran nuklir. Akan tetapi, setelah melalui proses ekstraksi untuk menghilangkan pengotor radionuklida yang ada, maka

Tabel 6. Nilai Rf larutan radioisotop $^{105}\text{RhCl}_3$ dengan berbagai sistem kromatografi kertas dan kromatografi lapisan tipis.

No.	Sistem kromatografi		Rf		Waktu elusi (menit)	Keterangan
	Fase diam	Fase gerak	$^{105}\text{RhCl}_3$	$^{105}\text{RhCl}_2$, $^{105}\text{RhCl}_4$, $^{105}\text{Rh}(\text{OH})_3$		
1.	Whatman 1 (2 x 20 cm)	NaCl 0,9%	0 – 0,1 berekor (<i>tailing</i>)	0,7 – 0,9	80	tidak dapat digunakan
2.	Whatman 3 MM (2 x 12 cm)	NaCl 0,9%	0 – 0,1 (<i>tailing</i>)	0,8 - 1	20	tidak dapat digunakan
3.	Whatman 3 MM (2 x 12 cm)	Aseton: metanol:air (2 : 2 : 1)	0 – 0,1 (<i>tailing</i>)	0,3 - 0,9	90	tidak dapat digunakan
4.	TLC SG 60 (2 x 10 cm)	Aseton: metanol:air (2 : 2 : 1)	0	0	40	tidak dapat digunakan
5.	Whatman 3 MM (2 x 12 cm)	Asam asetat (50%)	0 – 0,1	0,7 – 0,9	60	dapat digunakan
6.	Whatman 31 ET (2 x 12 cm)	Asam asetat 50%	0 – 0,1	0,8 – 0,9	45	dapat digunakan
7.	TLC SG 60 (2 x 10 cm)	Aseton	0	0	20	tidak dapat digunakan
8.	Whatman 3 MM (2 x 12 cm)	Aseton	0	0	10	tidak dapat digunakan
9.	Whatman 3 MM (2 x 12 cm)	Aseton 50%	0 – 0,1 (<i>tailing</i>)	0,6 – 0,9	45	tidak dapat digunakan
10.	Whatman 3 MM (2 x 12 cm)	Asetonitril	0	0	10	tidak dapat digunakan
11.	Whatman 3 MM (2 x 12 cm)	Asetonitril 50%	0 – 0,1 (<i>tailing</i>)	0,6 – 0,9	30	tidak dapat digunakan

Dalam pembuatan larutan radioisotop ^{105}Rh , radionuklida ^{105}Rh yang dihasilkan diharapkan berada dalam bentuk senyawa tunggal, yaitu $^{105}\text{RhCl}_3$. Pengotor radiokimia yang mungkin ada di dalam larutan radioisotop tersebut adalah senyawa $^{105}\text{RhCl}_2$ dan $^{105}\text{RhCl}_4$, karena isotop rodium mempunyai 3 buah tingkat oksidasi, yaitu +2, +3 dan +4, di mana tingkat oksidasi +3 merupakan bentuk yang



Gambar 4. Hasil analisis kromatografi kertas larutan $^{105}\text{RhCl}_3$ menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM sebagai fase diam dan asam asetat 50% sebagai fase gerak.

Larutan radioisotop yang akan digunakan dalam pembuatan suatu radiofarmaka untuk terapi selain mempunyai aktivitas yang memadai, kemurnian radionuklida dan kemurnian radiokimia yang tinggi, larutan tersebut juga harus terlihat jernih. Hasil pemeriksaan kejernihan larutan radioisotop $^{105}\text{RhCl}_3$ melalui pengamatan secara visual, diperoleh bahwa larutan tersebut terlihat jernih dan tidak berwarna. Disamping itu, hasil pemeriksaan pH larutan radioisotop $^{105}\text{RhCl}_3$ yang ditentukan dengan menggunakan kertas indikator pH diperoleh pH larutan berkisar antara 1,5 – 2.

6. VENKATESH, M., et.al., ^{90}Y and ^{105}Rh labelled preparation : Potential therapeutic agents, "Therapeutic Applications of Radiopharmaceuticals", IAEA-TECDOC-1228, International Atomic Energy Agency, Vienna, (2001), 84 – 89.
7. KETRING, A.R., et.al., Production and supply of high specific activity radioisotopes for radiotherapy applications, *Alasbimn Journal*, 5 (19) (2003).
8. JIA, W., et.al., Production of no-carrier-added ^{105}Rh from neutron irradiated ruthenium target, *J. Platinum Metals. Rev.*, 44 (2) (2000) 50 – 55.