

**KAJIAN INSTABILITAS KIT KERING RADIOFARMAKA
BERTANDA ^{99m}Tc DITINJAU
DARI ASPEK KIMIA DAN FISIKA**

Misyetti

Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometri

ABSTRAK

KAJIAN INSTABILITAS KIT KERING RADIOFARMAKA BERTANDA ^{99m}Tc DITINJAU DARI ASPEK KIMIA DAN FISIKA. Diagnosis suatu penyakit secara non-invasif membuat pasien tetap merasa nyaman sehingga metode ini lebih disukai. Diagnosis berbasis teknik nuklir dengan menggunakan radiofarmaka merupakan salah satu dari teknik non-invasif tersebut. Preparasi radiofarmaka dapat dilakukan melalui penandaan kit kering radiofarmaka yang sesuai, dengan penambahan larutan radionuklida tertentu ke dalam kit dengan mengikuti instruksi penandaan yang tercantum di dalam kemasan kit. Kualitas radiofarmaka yang dihasilkan bergantung pada kualitas kit, yang pada akhirnya akan menentukan akurasi dari diagnosis atau pencitraan organ-organ yang diperiksa. Dalam beberapa kasus ditemukan kit radiofarmaka mengalami kerusakan, sehingga radiofarmaka yang diperoleh dari hasil penandaan memberikan pencitraan yang tidak baik dan dapat menyebabkan kesalahan diagnosis. Makalah ini berisikan cara mengevaluasi kit yang mudah rusak tersebut dari aspek kimia dan fisika, serta langkah-langkah yang perlu dilakukan untuk meningkatkan kualitas kit tersebut. Parameter yang perlu dievaluasi adalah pH, lipofilisitas, ikatan protein-plasma kemurnian radiokimia dan muatan listrik. Penyimpangan sifat kimia dan fisika yang disebabkan oleh beberapa hal antara lain kualitas bahan baku, komposisi kit, kevakuman kit dan kinerja alat yang digunakan, juga akan dibahas.

Kata kunci: kit radiofarmaka, ^{99m}Tc , pencitraan organ

ABSTRACT

INSTABILITY ASSESSMENT OF RADIOPHARMACEUTICALS DRY KIT LABELLED BY ^{99m}Tc BASED ON CHEMICAL AND PHYSICAL ASPECTS. Diagnosis of diseases non-invasively make the patient comfortable, therefore this technique becoming more popular. Among the non-invasive method is diagnosis by nuclear technique using radiopharmaceuticals. The preparation of the radiopharmaceuticals can be done by adding certain radionuclide solution to the dry kit following the instruction of kit preparation that usually enclosed in the kit packaging. The quality of obtained radiopharmaceuticals depend on the quality of the kit and hence the quality of the organ imaging and diagnosis accuracy depend on the quality of radiopharmaceuticals. In some cases, the radiopharmaceutical kit damage in short period of time during storage, resulting poor labeling efficiency and inaccurate diagnosis. This article deals with the chemical and physical evaluation of the kit, as

jantung dan sebagainya. Selain itu juga dapat mendiagnosis adanya penyakit kanker dan infeksi.

Diagnosis menggunakan radiofarmaka, digolongkan pada diagnosis secara *non-invasif* sehingga pasien tidak merasa sakit atau tetap merasa nyaman sementara kemampuan untuk mengamati fungsi organ sangat akurat sehingga teknik ini merupakan cara diagnosis yang cukup ampuh. Umumnya radiofarmaka dengan menggunakan radionuklida teknesium disiapkan sesaat sebelum diberikan kepada pasien. Agar lebih praktis dan cepat, radiofarmaka dipreparasi dari kit radiofarmaka. Sejauh ini kit radiofarmaka dalam berbagai literatur didefinisikan agak berbeda-beda, yang lebih umum dapat diartikan sebagai suatu bentuk sediaan yang mengandung senyawa dan pereaksi dalam jumlah yang terukur dengan pelarut (kit basah) atau tanpa pelarut (kit kering) yang diformulasi sedemikian rupa dan apabila diperlukan sudah siap pakai untuk sediaan radiofarmasi tinggal menambahkan larutan radioisotop [4]

Beberapa kit radiofarmaka hasil penelitian PTNBR sudah dapat digunakan di rumah sakit antara lain kit kering *dietilen triamin penta acetic acid* (DTPA) untuk penyidik ginjal, metoksi isobutil isonitrit (MIBI) untuk penyidik jantung, etilen disistein (EC) untuk fungsi ginjal dan dietil asetanilida iminodiasetat (HIDA) untuk sidik sitem hepatobiliari. Semua kit radiofarmaka tersebut diformulasi untuk ditandai dengan ^{99m}Tc , suatu radionuklida yang sangat populer digunakan untuk tujuan diagnostik. Hal ini disebabkan ^{99m}Tc mempunyai sifat fisika dan kimia yang sangat ideal untuk tujuan *imaging* menggunakan kamera gamma karena ^{99m}Tc memancarkan sinar γ dengan energi 140 keV, umur paro 6 jam, dapat bereaksi dengan bermacam-macam senyawa dan relatif mudah untuk mendapatkannya dibandingkan dengan radionuklida yang lain. Selain itu keuntungan penggunaan ^{99m}Tc adalah proses pemurnian teknesium- 99m yang sangat mudah dan dapat dilakukan di tempat pemakai /rumah sakit karena ^{99m}Tc dapat dipisahkan dari radionuklida induknya (^{99}Mo) dengan aktivitas jenis tinggi melalui generator radionuklida. Generator radionuklida adalah suatu sistem yang dapat memisahkan radionuklida induk (umur paro panjang) dengan radionuklida anak (umur paro pendek). Generator untuk memisahkan radionuklida induk ^{99m}Mo (umur paro 66

tertentu sesuai dengan sifat senyawa tersebut. Lebih dari 90 % radiofarmaka untuk diagnosis menggunakan radionuklida teknesium-99m karena sifatnya yang sangat ideal untuk diagnosis seperti yang telah dijelaskan di atas. Radiofarmaka yang menggunakan teknesium-99m sebagai radionuklida penanda membutuhkan senyawa reduktor untuk mereduksi perteknetat ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) menjadi teknesium tereduksi. Teknesium-99m dalam bentuk senyawa perteknetat ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) sangat stabil sehingga tidak dapat langsung bereaksi membentuk senyawa kompleks tanpa proses reduksi terlebih dahulu. Pertimbangan umum dalam mendesain suatu radiofarmaka untuk diagnosis antara lain: bahan-bahan yang dibutuhkan mudah diperoleh, biaya relatif murah, radionuklida yang dipilih mempunyai umur paro yang optimum dan umur waktu paro biologis yang efektif sebagai radiofarmaka, memancarkan energi gamma yang cocok untuk *imaging* (100-200 keV), serta tidak memancarkan partikel lain dan memiliki rasio akumulasi yang tinggi antara organ target yang normal dengan yang tidak normal [5]. Kriteria tersebut sangat sulit diperoleh, karena jarang sekali ada radiofarmaka yang ideal seperti tersebut. Oleh karena itu, ada kompromi dari satu aspek dengan aspek yang lain.

Berbagai parameter yang menjadi bahan pertimbangan dalam mendesain sediaan radiofarmaka adalah sebagai berikut [6]:

1. Spesifisitas.

Kespesifikan radiofarmaka ditunjukkan oleh hasil uji biodistribusi. Idealnya seluruh radiofarmaka masuk ke organ target, akan tetapi kondisi ini sulit dapat dicapai. Walaupun begitu, distribusi radiofarmaka pada organ non target harus seminimal mungkin dan dapat segera dibersihkan atau dikeluarkan dari tubuh. Radiofarmaka yang tidak spesifik, dapat masuk ke beberapa organ lain sehingga organ yang bukan target penyidikan akan menerima radiasi yang tidak diperlukan.

2. Stoikiometri.

Reaktan/pereaksi yang ada dalam campuran dengan komposisi yang optimal dapat bereaksi secara kuantitatif membentuk senyawa bertanda yang diinginkan. Apabila semua pereaksi dapat bereaksi secara stoikiometri maka kemurnian kimia dan kemurnian radiokimia dari senyawa bertanda dalam kit akan tinggi.

6. **Lipofilisitas dan ikatan dengan protein plasma (protein binding capability) [7].**

Lipofilisitas adalah afinitas suatu senyawa pada fase lipid yang secara *in vivo* digambarkan/dicerminkan pada kemampuannya untuk menembus membran lipid. Lipofilisitas ditentukan dengan perbandingan partisi dari senyawa (substrat) pada dua macam pelarut yang tidak saling bercampur (*immiscible solven*) yaitu pelarut air (bersifat polar) dan pelarut organik (bersifat non polar). Sebagai pelarut non polar digunakan

n-oktanol. Distribusi senyawa yang diperiksa pada kedua pelarut tersebut dinyatakan dengan P dimana:

$$P = \frac{[\text{substrat}]_{\text{oktanol}}}{[\text{substrat}]_{\text{air}}}$$

dan lipofilisitas dinyatakan dengan log P.

Untuk dapat menembus membran lipid, radiofarmaka harus bersifat lipofil dan hubungan antara lipofilisitas dengan *up-take* radiofarmaka pada organ target mengikuti fungsi parabola. Radiofarmaka untuk penatah otak, makin lipofil suatu senyawa kompleks makin tinggi *uptake* di otak dan makin lama keluar dari otak. Lipofilisitas yang cocok untuk senyawa penyidik otak adalah yang mempunyai log P 1,0 – 3,0. Harga log P = 2 adalah nilai optimum bagi suatu senyawa kompleks untuk berdifusi pasif melewati sawar darah otak. Bila harga log P ≥ 4, maka senyawa tersebut tidak dapat melewati sawar darah otak [7].

Ikatan yang tinggi antara radiofarmaka dengan protein plasma, adakalanya dapat menyebabkan *up-take* pada organ target menjadi rendah. Contoh asetilaseton dan tropolon bertanda teknesium-99m, walaupun bersifat netral dan lipofil, yang seharusnya *up-take* di otak tinggi akan tetapi *uptake* di otak rendah karena ikatan dengan protein plasma tinggi. Lain halnya dengan *Boronic acid adduct of technetium dioxime* (BATO) bertanda teknesium-99m yang bersifat lipofil, ikatan dengan protein plasma rendah, sehingga *up-take* pada otak tinggi. Radiofarmaka yang mempunyai

dilakukan secara periodik. Kualitas bahan baku yang rendah akan menghasilkan kualitas kit kering yang rendah pula. Ligan yang digunakan untuk pembuatan kit sebaiknya mempunyai kemurnian di atas 99%, untuk menghindari terjadinya senyawa bertanda lain yang berasal dari pengotor bahan baku tersebut. Oleh karena itu, kualitas bahan baku perlu diperiksa dan jika diperlukan proses pemurnian ulang harus dilakukan.

2. Komposisi dan kemasan kit radiofarmaka

Kit untuk radiofarmaka yang akan ditandai dengan teknesium-99m umumnya terdiri dari ligan, reduktor, senyawa penstabil, NaCl dan larutan dapar. Semua senyawa ini sudah diformulasi, artinya jumlah masing-masing sudah terukur, sehingga dengan komposisi demikian apabila kit ditambahkan larutan radionuklida teknesium-99m dengan prosedur yang sudah ditetapkan akan membentuk kompleks/ radiofarmaka yang siap digunakan untuk diagnosis. Kestabilan dari kit ini dipengaruhi oleh sifat dari masing-masing senyawa tersebut disamping faktor pengeringan, pH dan lain-lain. Komposisi kit yang tidak sesuai akan menghasilkan kualitas radiofarmaka yang rendah. Pada penelusuran kerusakan kit perlu dilakukan analisis tentang komposisi kimia dari senyawa yang menyusun kit tersebut. Untuk senyawa yang mudah teroksidasi oleh udara, kit disimpan dalam suasana vakum atau dalam media nitrogen. Bila sifat senyawanya mudah rusak dengan cahaya, kit dikemas dalam botol yang berwarna gelap. Kerusakan kit yang disebabkan oleh kemasan yang kurang baik misalnya tutup vial yang tidak rapat sehingga tidak kedap udara, dapat menyebabkan terjadi perubahan kimia dalam kit tersebut atau menyebabkan kit tidak steril.

3. Fungsi alat yang digunakan selama proses pembuatan kit

Alat yang tidak berfungsi dengan baik akan menghasilkan bermacam-macam kesalahan. Penggunaan alat ukur yang tidak akurat akan menghasilkan komposisi kit yang salah. Penggunaan alat pengering beku (*freeze dryer*) yang tidak berfungsi dengan baik akan menghasilkan kit kering yang tidak sempurna, seperti tidak kering, tidak vakum dan sebagainya. Oleh karena itu dalam sistem jaminan (*Quality Assurance*) setiap alat harus dikalibrasi secara periodik.

itu, kemasan harus dibuat sedemikian rupa agar kestabilan SnCl_2 dapat terjaga. Reduktor Sn^{+2} dalam bentuk senyawa yang lain mungkin akan memberikan sifat yang berbeda sesuai dengan sifat ikatannya dalam senyawa tersebut, namun dalam makalah ini lebih banyak membahas tentang SnCl_2 karena SnCl_2 paling banyak digunakan sebagai reduktor pada penandaan radiofarmaka dengan teknesium-99m

Pada Tabel 1 ditampilkan contoh data dari Babbar [6] tentang variasi kadar SnCl_2 dalam kit kering glukarat.

Tabel 1: Pengaruh jumlah SnCl_2 terhadap efisiensi penandaan glukarat, diambil dari pustaka [6].

| Jumlah SnCl_2 (μg) | $^{99m}\text{TcO}_4^-$ bebas (%) | ^{99m}Tc tereduksi / terhidrolisis (%) | ^{99m}Tc -glukarat (%) |
|---|-------------------------------------|--|------------------------------------|
| 125 | 45,0 | 10,0 | 45,0 |
| 100 | 35,0 | 10,0 | 55,0 |
| 250 | 11,0 | 4,0 | 85,0 |
| 500 | 1,0 | 0,5 | 98,5 |
| 750 | 1,0 | 24,0 | 75,0 |
| 1000 | 0,5 | 42,0 | 57,5 |

Tabel 1 menunjukkan bahwa konsentrasi SnCl_2 lebih tinggi atau lebih rendah dari yang optimal memberikan penurunan efisiensi penandaan secara signifikan. Bila kadar SnCl_2 lebih rendah akan diperoleh pengotor dari $^{99m}\text{TcO}_4^-$ bebas yang tinggi dan pada saat kadar SnCl_2 lebih tinggi kemungkinan terbentuk koloid yang bersifat pagosit sehingga akan menarik (mengikat) ion TcO_4^- sehingga hasil penandaan tetap rendah. Dalam uji kemurnian radiokimia dengan teknik kromatografi, TcO_4^- yang terikat oleh koloid akan tertinggal di titik awal bersatu dengan Tc tereduksi sehingga TcO_4^- tidak dapat terpisah dengan Tc tereduksi, yang dapat mengakibatkan salah interpretasi pada pembacaan hasil kromatografi.

bergantung pada perbedaan tekanan uap di ruang proses dan tekanan uap pada *ice collector*. Karena tekanan uap dipengaruhi oleh temperatur, maka temperatur di ruang proses perlu lebih hangat dibandingkan dengan temperatur pada *ice collector*. Oleh karena itu temperatur ruang proses yang terbaik untuk pengeringan adalah temperatur tertinggi yang dapat dicapai dan pada temperatur itu produk masih dalam kondisi beku. Tahap pengeringan ke dua adalah kondisi di mana semua es yang ada dalam produk sudah menyublim sehingga produk terlihat kering, tapi masih ada uap di sekitar produk. Pengeringan dilanjutkan pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur *primary drying*. Lama proses tahap pengeringan ke dua kira-kira 1/3 -1/2 waktu rata-rata yang dibutuhkan untuk pengeringan pertama [10].

6.Kualitas vial dan septa

Kit radiofarmaka umumnya dikemas dalam vial gelas dengan volume 10 – 15 mL. Kualitas dari vial ini mempengaruhi kualitas kit kering, karena akan berpengaruh kepada kedekatan penutupan, adsorpsi oleh dinding vial serta ketahanan terhadap perbedaan tekanan dan suhu pada saat pengeringan beku (*freeze drying*). Pada buku panduan *training course* dari Mediphysic[11], diberikan contoh vial yang sesuai untuk kemasan kit radiofarmaka seperti Gambar 1.

Vial yang digunakan harus seragam dalam hal tinggi dan ukuran begitu juga septa penutup vial, agar pada saat penutupan vial dengan septa dapat tertutup secara sempurna. Vial yang baik yang dipilih adalah yang batas antara dinding tegak dengan alas dasar tidak membentuk sudut yang lancip, tapi berupa lengkungan, tidak ada cacat pada keseluruhan vial termasuk leher dan bahu vial

Selain aspek yang mempengaruhi kualitas kit yang sudah dibahas di atas, rendahnya mutu radiofarmaka yang dihasilkan dapat disebabkan oleh proses preparasi yang tidak sesuai. Setiap kit radiofarmaka selalu dilengkapi dengan petunjuk penggunaan kit tersebut dan petunjuk penandaan dengan radionuklida tertentu. Di antara kit radiofarmaka tersebut ada yang membutuhkan pemanasan pada proses penandaan seperti kit untuk ^{99m}Tc -MIBI, ada pula yang cukup hanya dengan penambahan radionuklida ke dalam kit kering, hasilnya langsung dapat digunakan pada pasien seperti penandaan kit DTPA dengan ^{99m}Tc .

KESIMPULAN

Pada penggunaan senyawa radioaktif untuk pelayanan kesehatan, sebagai radiofarmaka dituntut persyaratan kualitas lebih ketat dibandingkan dengan senyawa yang non radioaktif, mengingat sifat dari senyawa radioaktif apabila tidak terkendali dapat memberikan efek yang negatif pada tubuh. Bila kemurnian radiokimia suatu radiofarmaka rendah, artinya banyak pengotor radiokimia, maka pengotor radiokimia tersebut akan masuk ke organ lain. Efek interaksi dari sinar γ dengan materi (dalam tubuh) dapat menyebabkan ionisasi, menghasilkan elektron negatif dan ion-ion positif. Elektron yang bergerak dalam jarak pendek dapat mengakibatkan ionisasi berikutnya atau membentuk radikal bebas. Ion-ion dan radikal yang reaktif dapat merusak jaringan tubuh, sehingga dapat membawa perubahan kimia yang menjadi penyebab *radiation injury*.

Radiofarmaka dengan kualitas rendah, lebih berbahaya bila menggunakan radionuklida pemancar β yang biasanya digunakan untuk keperluan terapi dengan energi antara 1-2 MeV. Sifat dari sinar beta adalah mempunyai jarak tempuh yang pendek dengan *linear energi transfer* (LET) yang lebih tinggi dibanding sinar γ . Sebagai perbandingan, data yang diperoleh tentang besarnya perbedaan LET β dan γ adalah: 25 MeV sinar γ mempunyai LET sebesar 0,2 keV/ μm sementara 1 MeV sinar β mempunyai LET 0,3 keV/ μm [12]. Sifat sinar beta yang dapat merusak jaringan dapat dimanfaatkan dalam radioterapi yaitu untuk merusak sel-sel kanker, sehingga aktivitas sel-sel kanker menurun dan diharapkan dapat hilang sama sekali, karena

4. TAMAT, S.R., Pemeriksaan radiokimia sediaan radiofarmasi, Proceeding Seminar Nasional Metoda Analisa Kimia , Lembaga Kimia Nasional, LIPI, 1981; 301-303.
5. BANERJEE S, et al., Evaluation of technetium-99m in diagnostic radio-pharmaceuticals, Seminar in Nuclear Medicine Bhabha Atomic research Centre, Mumbai, India Vol.XXXI No 4, 2001; 260-277.
6. BABBAR,A.K., SHARMA,R.K., Formulation of lyophilized cold kit for instant preparation of ^{99m}Tc -glucarate and its schintigraphy evaluation in experimental models of infarction, Indian Journal of Pharmacology, 35 (2003) 13-20.
7. NOWOTNIK,D.P., Technetium-based brain perfusion agent, in Radiopharmaceuticals: Chemisrty and Pharmacology, Adrian D.Nunn, Ed., Marcel Dekker Inc. 1992; 37-95
8. SISLER, H.H., VAN der WERF C.A. and DAVITSON, A.W., General Chemistry, The MacMillan Company, NewYork 1959; 822.
9. EHRET,W.F., Introduction College Chemistry, 3rd ed, Appleton-Century-Crofts Inc., New York 1950.
10. ANONIM, A Guide to Freeze drying for laboratory , An Industry service Publication, Labconco.
11. ANONIM, Quality control manual DTPA, buku panduan *Training of BATAN personal* , Medipysics, Amerika 1987.
12. ALATAS,Z., (2006) komunikasi pribadi.