

## KARAKTERISTIK PEMISAHAN RADIOLUTESIUM-<sup>177/177m</sup>Lu DAN RADIOITERBIUM-<sup>169/175</sup>Yb PADA KOLOM RESIN LN-EICHROM

Triani Widyaningrum, Triyanto, Endang Sarmini, Umi Nur Sholikhah, Sunarhadijoso Soenarjo.

Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka, BATAN,  
Kawasan PUSPIPTEK, Serpong, Tangerang Selatan 15314  
Telp. 021 7563141 Fax. 021 7563141  
triani@batan.go.id

Diterima: 22-05-2014  
Diterima dalam bentuk revisi: 01-09-2014  
Disetujui: 18-01-2015

### ABSTRAK

**KARAKTERISTIK PEMISAHAN RADIOLUTESIUM-<sup>177/177m</sup>Lu DAN RADIOITERBIUM-<sup>169/175</sup>Yb PADA KOLOM RESIN LN-EICHROM.** Radiolutesium-<sup>177</sup>Lu keradioaktifan jenis tinggi merupakan salah satu radiolantanida yang banyak digunakan untuk menangani berbagai kasus kanker, namun di Indonesia penggunaan radiofarmaka bertanda <sup>177</sup>Lu belum dapat dijanjikan karena teknik produksi radioisotop primernya belum dikuasai. Prospek produksi <sup>177</sup>Lu melalui reaksi inti <sup>176</sup>Yb (n,γ) <sup>177</sup>Yb\* → <sup>177</sup>Lu + β<sup>-</sup> dipelajari melalui metode pemisahan matrik <sup>177/177m</sup>Lu-<sup>169/175</sup>Yb/<sup>176</sup>Yb dalam sistem kromatografi kolom resin LN-Eichrom. Profil fraksinasi dan karakteristik pemisahan dipelajari dengan pemeriksaan keradioaktifan dan analisis spektrometri-γ terhadap hasil elusi larutan sasaran pasca iradiasi. Bahan sasaran digunakan <sup>176</sup>Yb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> alam dan <sup>176</sup>Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub> diperkaya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa radiolutesium-<sup>177/177m</sup>Lu dapat dipisahkan dari matrik radioiterbium-<sup>169/175</sup>Yb/<sup>nat</sup>Yb melalui sistem kromatografi kolom dengan fase diam resin LN-Eichrom dan fase gerak larutan HNO<sub>3</sub>, dengan konsentrasi antara 1,5 – 4 M untuk mendapatkan pemisahan yang efektif, selektif dan kuantitatif. Reaksi inti <sup>176</sup>Yb(n,γ) <sup>177</sup>Yb\* → <sup>177</sup>Lu + β<sup>-</sup> merupakan model reaksi inti yang perlu dipertimbangkan walaupun harus melibatkan tahapan pemisahan produk <sup>177</sup>Lu dari matrik sasaran Yb pasca iradiasi. Prosedur pemisahan yang dilakukan masih perlu diperbaiki melalui pemilihan jenis dan konsentrasi fase gerak pengelusi yang lebih tepat.

**Kata kunci :** Radiolutesium-<sup>177/177m</sup>Lu, Radioiterbium-<sup>169/175</sup>Yb, Resin LN-Eichrom, Reaksi inti <sup>176</sup>Yb (n,γ) <sup>177</sup>Yb\* → <sup>177</sup>Lu + β<sup>-</sup>, Reaksi inti <sup>176</sup>Lu (n,γ) <sup>177</sup>Lu.

### ABSTRACT

**SEPARATION CHARACTERISTIC OF RADIOLUTETIUM-<sup>177/177m</sup>Lu AND RADIOY-ITERBIUM-<sup>169/175</sup>Yb ON LN-EICHROM RESIN COLUMN.** High specific activity radiolutesium-<sup>177</sup>Lu is one of radiolanthanides that is widely used to handle variety of cancer cases, but in Indonesia the use of <sup>177</sup>Lu-labeled-radiopharmaceutical can not be promised yet as the primary radioisotope production techniques have not been mastered. The prospect of <sup>177</sup>Lu production based on the nuclear reaction of <sup>176</sup>Yb (n,γ) <sup>177</sup>Yb\* → <sup>177</sup>Lu + β<sup>-</sup> in the BATAN's G.A. Siwabessy reactor was learned through the separation characteristics of <sup>177/177m</sup>Lu-<sup>169/175</sup>Yb/<sup>176</sup>Yb process matrices in the LN-Eichrom resin column chromatography. The separation and fractionation profiles were characterized by radioactivity measurement as well as γ-spectrometric analysis of the eluting post-irradiated target solution. The target materials used were natural <sup>176</sup>Yb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and enriched <sup>176</sup>Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. The results showed that radiolutesium-<sup>177/177m</sup>Lu can be separated from the radioiterbium-<sup>169/175</sup>Yb/<sup>nat</sup>Yb matrix by column chromatography system with a stationary phase of LN-Eichrom resin using HNO<sub>3</sub> solution as the mobile phase, but the concentration of HNO<sub>3</sub> used is a critical variable, between 1.5 - 4 M, to obtain an effective separation selectively and quantitatively. The nuclear reaction of <sup>176</sup>Yb (n,γ) <sup>177</sup>Yb\* → <sup>177</sup>Lu + β<sup>-</sup> using natural Yb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> is considered to be better, although it must involve <sup>177</sup>Lu product separation stage from the post-irradiated natural Yb target matrix. The presented separation

procedure still needs to be improved through the selection of the type and the concentration of the mobile phase used to gain more appropriate elution solvent.

**Keywords:** Radiolutesium- $^{177/177m}\text{Lu}$ , Radioytterbium- $^{169/175}\text{Yb}$ , LN-Eichrom resin,  $^{176}\text{Yb}$  ( $n,\gamma$ )  $^{177}\text{Yb}^* \rightarrow ^{177}\text{Lu}^* + \beta^-$  nuclear reaction,  $^{176}\text{Lu}$  ( $n,\gamma$ )  $^{177}\text{Lu}$  nuclear reaction.

## 1. PENDAHULUAN

Dalam periode tiga dekade terakhir ini, unsur-unsur radioaktif dari golongan lantanida (radiolantanida) yang merupakan pemancar  $\beta^-$  dan  $\gamma$  banyak menjadi obyek riset untuk aplikasi radioterapi berbagai kasus kanker. Lantanida berdasarkan sifat biologisnya mirip dengan unsur kalsium, yaitu mempunyai keunggulan pembentukan muatan ion dan kapasitas bilangan koordinasi yang lebih besar serta karakter interaksinya dengan sistem kekebalan (1-4). Dalam banyak hal pembuatan radiofarmaka bertanda radiolantanida, terutama untuk penandaan biomolekul yang biasanya tersedia dalam jumlah kimiawi yang kecil, memerlukan penggunaan radiolantanida yang mempunyai radioaktivitas jenis tinggi. Selain itu radioisotop tersebut harus bebas pengemban (*carrier-free radioisotopes*) yaitu radioisotop tanpa tambahan pengemban (*non-carrier-added radioisotopes*). Karena itu penyediaan radiolantanida yang mempunyai radioaktivitas jenis tinggi menjadi hal yang sangat penting dalam kaitannya dengan pengembangan dan penyediaan radiofarmaka bertanda radiolantanida.

Secara umum dapat dikatakan bahwa ketersediaan radiolantanida dengan radioaktivitas jenis tinggi menjadi kunci yang penting menuju pengembangan produksi dan penggunaan radiofarmaka berbasis radiolantanida (5).

Dengan menggunakan fasilitas

reaktor nuklir, reaksi inti ( $n,p$ ) menjadi salah satu pilihan untuk menghasilkan radioisotop bebas pengemban, namun untuk menghasilkan radiolantanida dengan reaksi inti ( $n,p$ ) diperlukan fraksi neutron cepat dengan energi tinggi dan berpotensi dikontaminasi dengan radioisotop hasil reaksi inti ( $n,xn$ ). Di sisi lain, reaktor G.A. Siwabessy di kawasan BATAN Serpong tidak mempunyai fasilitas iradiasi untuk berkas neutron cepat dengan fluks neutron yang tinggi, sementara penggunaan tabung kapsul target dari bahan boron atau kadmium untuk iradiasi di fasilitas CIP (*central irradiation position*) dikhawatirkan dapat mengganggu keseimbangan neutronik di dalam teras reaktor. Karena itu sebagai basis untuk pengembangan teknologi pembuatan radiofarmaka bertanda radiolantanida, model reaksi inti  $^A\text{X}$  ( $n,\gamma$ )  $^{A+1}\text{X}^* \rightarrow ^{A+1}\text{Y}^* + \beta^-$  merupakan solusi yang menarik untuk dipelajari dalam upaya menghasilkan radiolantanida dengan radioaktivitas jenis tinggi (6).

Radiolutesium- $^{177}\text{Lu}$  merupakan salah satu radiolantanida yang dapat diperoleh dari reaksi inti  $^{176}\text{Yb}$  ( $n,\gamma$ )  $^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu} + \beta^-$  yang banyak digunakan dalam penanganan berbagai kasus kanker, misalnya kanker usus besar, kanker tulang metastatis, lymphoma non-Hodgkin, kanker paru-paru dan sebagainya, tetapi aplikasinya di lingkungan domestik belum sepenuhnya dapat dianjurkan karena teknologi penyediaan  $^{177}\text{Lu}$  radioaktivitas jenis tinggi belum dikuasai.

Studi pembuatan dan penggunaan radiofarmaka <sup>177</sup>Lu di Indonesia (7) masih menggunakan radiolutesium berbasis reaksi inti <sup>176</sup>Lu (n,γ) <sup>177</sup>Lu, yang selain harus menggunakan bahan sasaran diperkaya (kandungan <sup>176</sup>Lu 99,9 %) yang sangat mahal juga berpotensi besar untuk dikontaminasi dengan <sup>177m</sup>Lu yang waktu paruhnya jauh lebih panjang. Pemanfaatan <sup>177</sup>Lu banyak digunakan sebagai radioimunoterapi (RIT), dimana radiolantanida <sup>177</sup>Lu dikonjugasikan ke antibodi yang selektif terhadap jaringan tertentu sehingga peluruhan dari radiolantanida tersebut dapat dimanfaatkan untuk menghancurkan atau merusak jaringan sel kanker (efek sitotoksik) (8)

Pembuatan <sup>177</sup>Lu melalui reaksi inti <sup>176</sup>Yb (n,γ) <sup>177</sup>Yb\* → <sup>177</sup>Lu\* + β<sup>-</sup> telah mulai dipelajari (9,10) namun belum memberikan hasil yang memuaskan. Sebagai bagian dari tahapan penguasaan teknik produksi <sup>177</sup>Lu melalui reaksi inti <sup>176</sup>Yb (n,γ) <sup>177</sup>Yb\* → <sup>177</sup>Lu\* + β<sup>-</sup>, dalam laporan ini disajikan studi pemisahan radiolutesium-<sup>177/177m</sup>Lu dan radioiterbium-<sup>169/175</sup>Yb pada resin LN-Eichrom. Resin LN-Eichrom merupakan jenis resin sintetik yang diproduksi oleh Eichrom Technologies USA yang dinyatakan sebagai jenis resin yang selektif untuk pemisahan sesama unsur lantanida. Diharapkan hasil dari studi ini dapat memberikan informasi yang bermanfaat dalam upaya penguasaan teknologi produksi radioisotop <sup>177</sup>Lu radioaktivitas jenis tinggi di Indonesia dengan memanfaatkan fasilitas reaktor G.A. Siwabessy yang ada di kawasan BATAN Serpong.

## 2. TATA KERJA

### 2.1. Bahan dan Peralatan.

Bahan sasaran yang digunakan adalah Yb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> alam dari *E. Merck*, Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub> diperkaya 99,9% <sup>176</sup>Lu yang dipasok dari *Isoflex*. Resin yang digunakan adalah resin LN (singkatan dari Lantanida) dari *Eichrom* (USA) berukuran 50-100 μm. Bahan kimia HNO<sub>3</sub> 65% dan HCl 37% yang digunakan adalah pro analisis dari *E. Merck*. Ampul iradiasi sasaran yang digunakan adalah tabung kuarsa dan kapsul iradiasi (*inner capsule* dan *outer capsule*) dari bahan aluminium derajad nuklir (JIS H4040 A 1050 BD-H 18 Aluminium). Kolom kromatografi untuk proses fraksinasi berupa kolom berbahan gelas berlapis (produksi lokal) yang dihubungkan dengan selang, pompa sirkulasi air dan pemanas untuk menghasilkan pemanasan kolom pada sekitar 50°C (11). Alat ukur *Dose calibrator ATOMLAB 100<sup>Plus</sup> by BIODEx* digunakan untuk mengukur aktivitas eluat hasil fraksinasi dan untuk pemeriksaan radionuklida digunakan perangkat spektrometer gamma *X-Cooler with HPGe Detector*.

### 2.2. Iradiasi Sasaran

Sampel bahan sasaran <sup>176</sup>Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub> yang diperkaya (10 mg) dan Yb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> alam (10 mg) ditimbang dan dimasukkan ke dalam ampul kuarsa yang terpisah. Masing-masing ampul kuarsa kemudian ditutup dengan teknik pengelasan. Ampul kemudian dimasukkan ke dalam tabung kapsul iradiasi (*inner capsule*) yang ditutup dengan teknik pengelasan dan diuji kebocorannya dengan cara uji gelembung (*bubble test*). Tabung

*inner capsule* dimasukkan ke dalam tabung iradiasi luar (*outer capsule*) dan kemudian dikirimkan ke fasilitas iradiasi reaktor nuklir G.A. Siwabessy untuk diiradiasi pada posisi CIP (*central irradiation position*) dalam fluks neutron termal kira-kira  $5 \times 10^{14} \text{ n.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$ . Waktu iradiasi kurang lebih 4 hari. Setelah *unloading* dari fasilitas iradiasi reaktor, bahan sasaran  $\text{Yb}_2\text{O}_3$  didinginkan pada suhu kamar (*annealing*) untuk memberikan waktu peluruhan  $^{177}\text{Yb}$  menjadi  $^{177}\text{Lu}$  dan juga untuk menurunkan paparan radiasi dari  $^{175}\text{Yb}$  dan  $^{169}\text{Yb}$  yang juga terjadi selama iradiasi dalam reaktor (12).

### 2.3. Perlakuan pasca iradiasi dan penyiapan proses pemisahan radionuklida

Seluruh proses dilaksanakan di dalam *hot cell*. Tabung *inner capsule* dikeluarkan dari tabung *outer capsule* dan dipotong dengan alat pemotong kapsul untuk mengeluarkan ampul kuarsanya. Ampul kuarsa dipotong pada ujungnya dan bahan sasaran pasca iradiasi dipindahkan ke dalam gelas kimia dan dilarutkan dengan 5 mL HCl pekat (37%). Larutan dipanaskan hingga kihat dan residunya dilarutkan kembali dalam 3 mL HCl 0,1M. Sementara itu disiapkan larutan  $\text{HNO}_3$  konsentrasi 1,5; 2; 3 dan 4 M dari  $\text{HNO}_3$  65 % untuk eluen yang digunakan saat fraksinasi. Resin LN-Eichrom, yang digunakan untuk pemisahan radionuklida, ditimbang sebanyak 1 gram dimasukkan ke dalam bejana gelas dan dicuci dengan 10 mL  $\text{HNO}_3$  0,1 M. Resin selanjutnya dipanaskan pada temperatur  $50^\circ\text{C}$  selama 2,5 jam

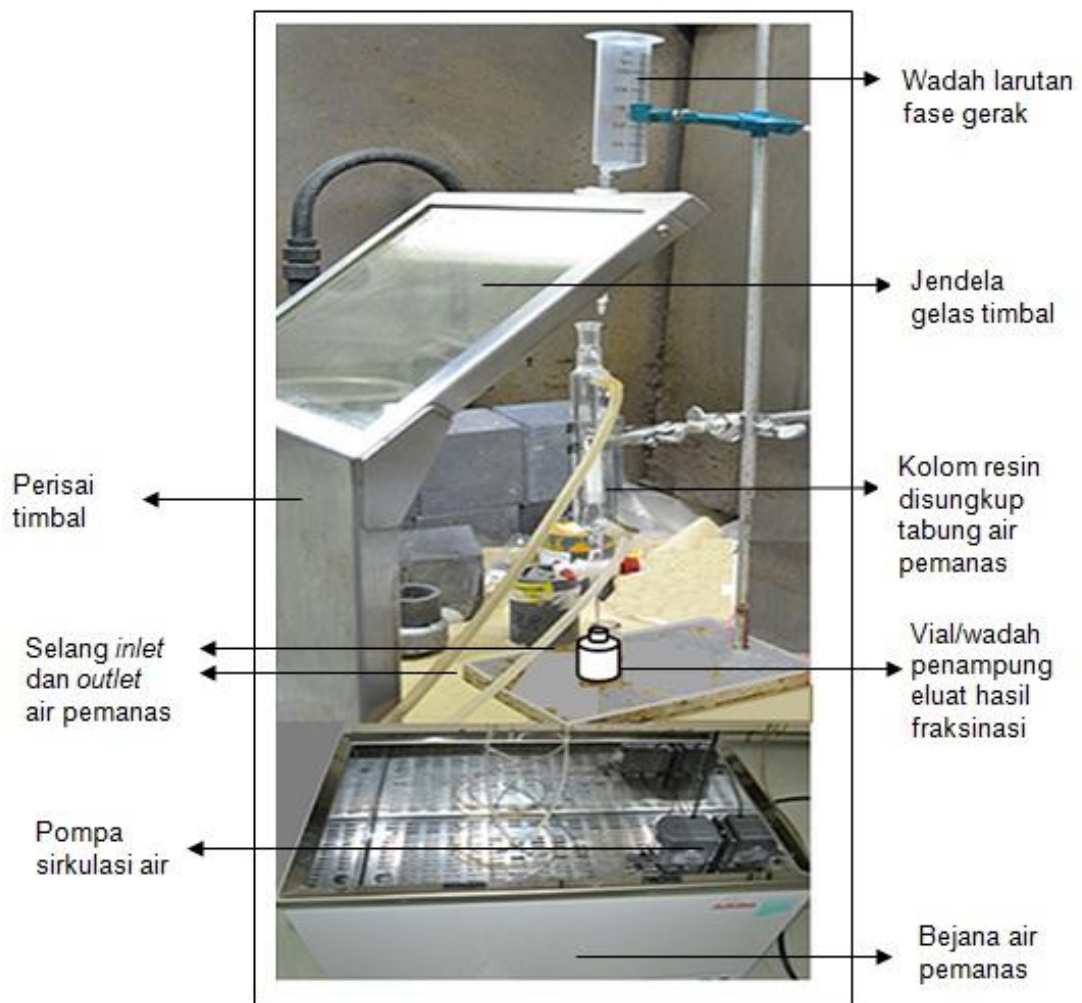
menggunakan penangas air. Setelah resin agak dingin, resin dimasukkan kedalam kolom kromatografi (diameter 0,6 cm dan tinggi 5 cm) dan dijaga tetap basah selama 2,5 jam. Sirkulasi air pada kolom dijalankan dengan tetap memelihara temperatur air pada sekitar  $50^\circ\text{C}$  (11). Sistem kromatografi kolom yang digunakan ditunjukkan pada Gambar 1.

#### 2.3.1. Pemisahan radionuklida dalam matrik larutan sasaran pasca iradiasi

Dengan menggunakan kolom resin LN-Eichrom yang terpisah, sebanyak 5 mL larutan bahan sasaran pasca iradiasi dimasukkan ke dalam kolom resin LN-Eichrom yang sudah dikondisikan dan dihubungkan dengan penangas air dan pompa sirkulasi air (Gambar 1). Setelah pengisian larutan bahan sasaran pasca iradiasi, sistem kolom ini didiamkan semalam dan kemudian dilanjutkan dengan proses elusi fraksinasi dengan volume setiap fraksi sebesar 5 ml. Untuk larutan pengelusi digunakan larutan  $\text{HNO}_3$  yang konsentrasinya bervariasi yaitu 1,5; 2; 3 dan 4M, tergantung keperluan berdasarkan hasil pengukuran keradioaktifan setiap fraksi eluat yang dihasilkan (9,10). Sirkulasi air pada kolom resin selama proses dijaga terpelihara pada temperatur  $50^\circ\text{C}$ .

#### 2.3.2. Pengukuran keradioaktifan dan analisis Spektrometri Gamma

Setiap fraksi diukur dengan *Dose calibrator* pada dial 105 (dial radioisotop  $^{177}\text{Lu}$ ).



Gambar 1. Sistem kromatografi kolom dengan pemanasan kolom pada temperatur 50°C

Fraksi yang mempunyai aktivitas tertinggi pada setiap daerah puncak fraksinasi dicuplik mewakili daerah kurva fraksinasi yang terkait dan dianalisis radionuklidanya dengan spektrometer gamma. Sebanyak 5 µL cuplikan eluat hasil fraksinasi diserapkan pada kertas saring kemudian dikeringkan dan selanjutnya dicacah selama 300 detik pada posisi rak-2. Dengan menggunakan program perangkat lunak yang ada dalam sistem spektrometri- $\gamma$ , hasil pengukuran berupa angka cacahan *net area* diplotkan terhadap energi radiasi- $\gamma$  untuk mendapatkan kurva spektrum radiasi- $\gamma$  dari

cuplikan yang diperiksa.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Unsur Yb dan Lu masing-masing mempunyai lebih dari satu macam isotop alam dengan karakteristik reaksi inti ( $n, \gamma$ ) masing-masing seperti ditunjukkan pada Tabel 1.

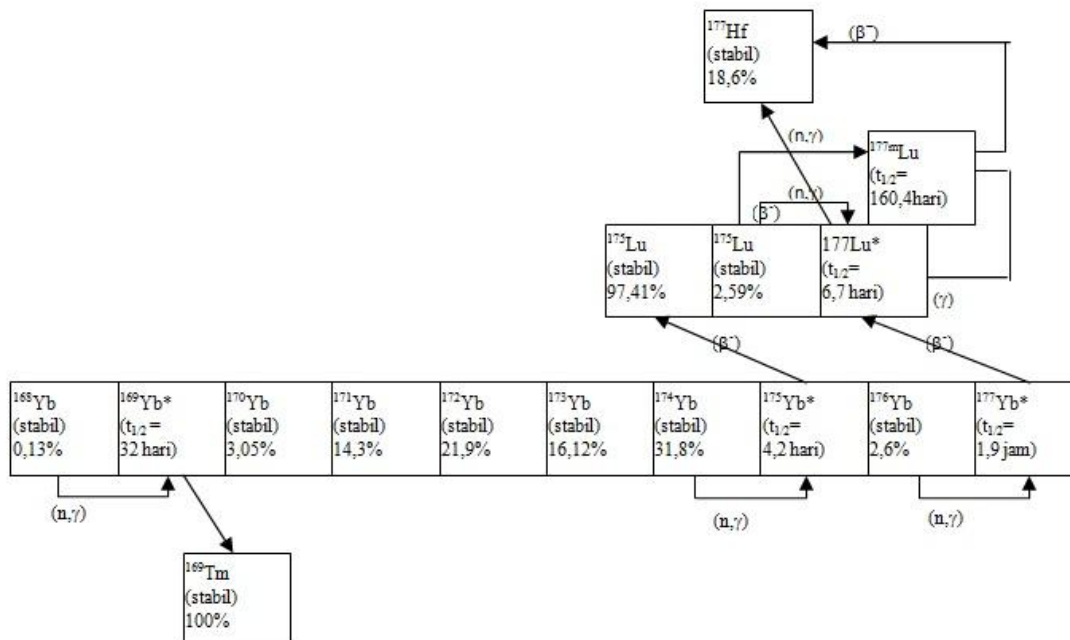
Data pada Tabel 1 dijadikan dasar pertimbangan untuk memilih radioisotop <sup>169</sup>Yb, <sup>175</sup>Yb, <sup>177m</sup>Lu dan <sup>177</sup>Lu yang akan diidentifikasi setelah dilakukan pemisahan matrik sasaran pasca iradiasi, yaitu energi- $\gamma$  tidak lebih rendah dari 100 keV, waktu paruh

tidak terlalu panjang sehingga potensi pembentukan selama iradiasi cukup signifikan, tetapi tidak terlalu pendek sehingga belum

habis meluruh pada saat pengukuran pasca proses.

Tabel 1. Isotop alam Yb dan Lu dan hasil reaksi inti (n,γ)-nya.

ISOTOP	KELIMPAHAN (%)	TAMPANG LINTANG [n,γ] (barn)	HASIL REAKSI INTI [n,γ]				
			Produk	t <sub>1/2</sub>	Radiasi γ utama		
					E <sub>γ</sub> (keV)	Intensitas (%)	
<sup>168</sup> Yb	0,13	2300	<sup>169</sup> Yb	32 hari	63,12	44,2	
<sup>170</sup> Yb	3,05	11,4	<sup>171</sup> Yb	Stabil	--	--	
<sup>171</sup> Yb	14,3	48,6	<sup>172</sup> Yb	Stabil	--	--	
<sup>172</sup> Yb	21,9	1,3	<sup>173</sup> Yb	Stabil	--	--	
<sup>173</sup> Yb	16,12	17,1	<sup>174</sup> Yb	Stabil	--	--	
<sup>174</sup> Yb	31,8	69,4	<sup>175</sup> Yb	4,2 hari	396	6,4	
<sup>176</sup> Yb	12,7	2,85	<sup>177</sup> Yb	1,9 jam	150,39	20,3	
				3,8. 10 <sup>10</sup> thn	306,78	94	
<sup>175</sup> Lu	97,41	6,9	<sup>176</sup> Lu	(dianggap stabil)	201,83	86	
		16,2	<sup>176m</sup> Lu	3,6 jam	88,34	8,9	
		2090	<sup>177</sup> Lu	6,7 hari	113	6,4	
					208	11,0	
					113	20,4	
<sup>176</sup> Lu	2,59	2,8	<sup>177m</sup> Lu	160,4 hari	122	5,91	
					208	57,7	
					319	10,5	
					414	17,4	



Gambar 2. Korelasi radiolutesium-<sup>177/177m</sup>Lu dan radioiterbium-<sup>169/175</sup>Yb dengan isotop sasaran serta hasil peluruhannya.

Korelasi radioisotop-radioisotop Yb dan Lu yang disebutkan di atas dengan isotop stabil terkait dalam bahan sasaran yang digunakan serta hasil peluruhannya ditunjukkan pada Gambar 2.

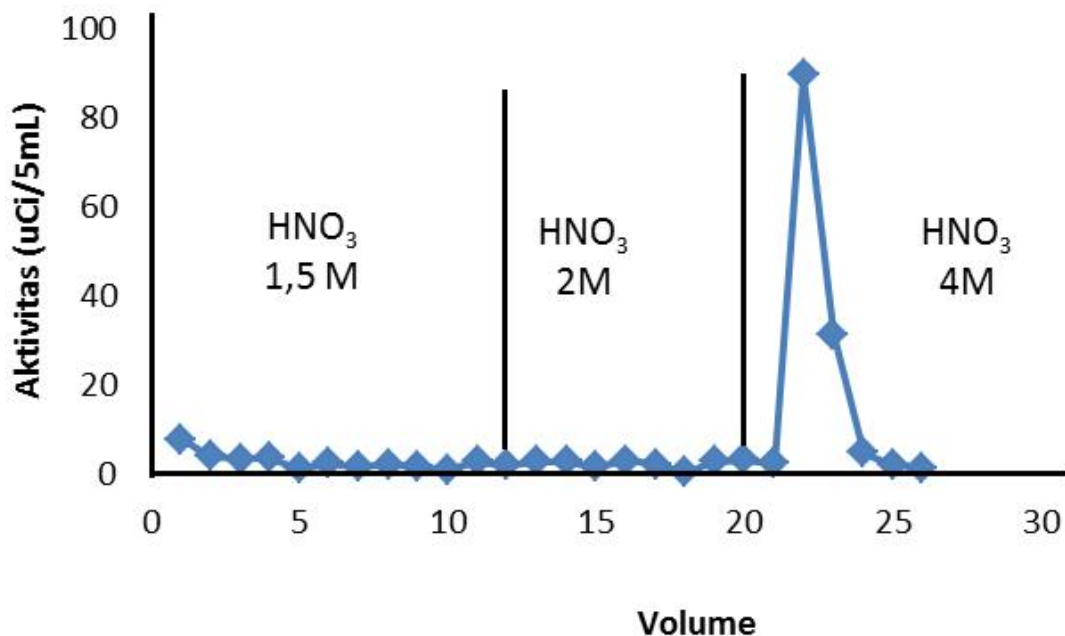
Dari Gambar 2 tersebut mudah dipahami bahwa pembentukan radioisotop <sup>177</sup>Lu dari sasaran <sup>176</sup>Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub> akan secara serentak disertai dengan pembentukan radioisotop <sup>177m</sup>Lu. Radioisomer <sup>177m</sup>Lu ini tidak dapat dipisahkan karena mempunyai waktu paruh yang jauh lebih panjang daripada <sup>177</sup>Lu (seperti terlihat pada Tabel 1), maka semakin lama penyimpanan produk <sup>177</sup>Lu akan semakin besar pula tingkat pengotoran <sup>177m</sup>Lu di dalamnya.

Di sisi lain, dengan menggunakan sasaran Yb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> alam akan dihasilkan <sup>177</sup>Lu sebagai hasil peluruhan <sup>177</sup>Yb, tanpa disertai dengan pembentukan <sup>177m</sup>Lu. Radioiterbium lainnya, <sup>169</sup>Yb meluruh melalui penangkapan elektron (*electron capture*) menjadi <sup>169</sup>Tm (<sup>169</sup>Thulium) yang stabil, dan <sup>175</sup>Yb meluruh

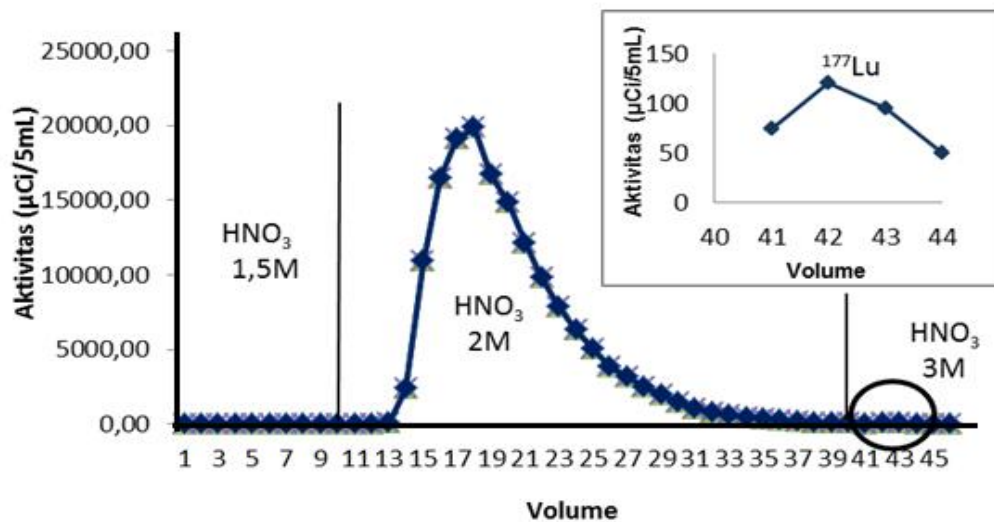
melalui pemancaran β<sup>-</sup> menjadi <sup>175</sup>Lu yang stabil yang menjadi *non-carrier added* (pengembangan yang tidak ditambahkan) bagi produk <sup>177</sup>Lu yang dihasilkan (8).

Pada Gambar 3 ditunjukkan profil hasil fraksinasi larutan sasaran <sup>176</sup>Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub> pasca iradiasi (3a) dan bahan sasaran target Yb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> alam pasca iradiasi (3b) (9).

Dari Gambar 3b tersebut terlihat bahwa dengan menggunakan fase gerak HNO<sub>3</sub> 1,5 M sebanyak 10 fraksi radiolantanida <sup>169/175</sup>Yb tidak terelusi dari kolom, tetapi ketika digunakan fase gerak HNO<sub>3</sub> 2 M mulai nomor 13, maka fraksi <sup>169/175</sup>Yb dapat terelusi keluar dari kolom. Sedangkan radiolutesium-177 tidak terelusi dengan menggunakan fase gerak HNO<sub>3</sub> 1,5 M maupun HNO<sub>3</sub> 2 M, namun ketika digunakan fase gerak HNO<sub>3</sub> 3 M baru teramati fraksi <sup>177</sup>Lu, yaitu pada fraksi nomor 42. Karena radiolutesium hanya bisa terelusi dengan HNO<sub>3</sub> konsentrasi tinggi (9,10).



Gambar 3a. Profil elusi fraksinasi larutan sasaran <sup>176</sup>Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub> pasca iradiasi



Gambar 3b. Profil elusi fraksinasi larutan sasaran  $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$  alam pasca iradiasi

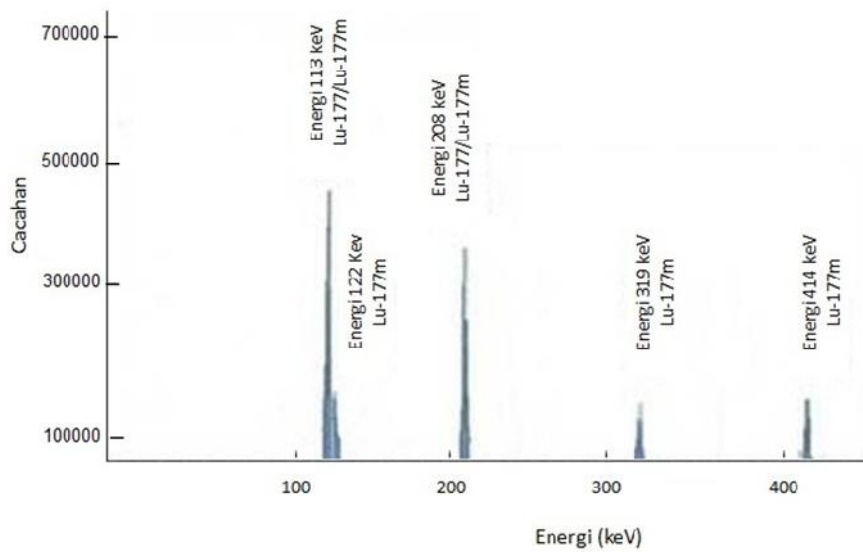
Fraksi radiolutesium tersebut hanya teramati melalui perbesaran daerah kurva fraksinasi fase gerak HNO<sub>3</sub> 3 M (3b) (9) karena keradioaktifan  $^{177}\text{Lu}$  jauh lebih kecil dibandingkan dengan  $^{169/175}\text{Yb}$  yang ada dalam larutan sasaran pasca iradiasi. Fenomena ini diperjelas melalui Gambar 3a yang menunjukkan bahwa tidak ada fraksi radiolutesium yang terelusi dengan fase gerak HNO<sub>3</sub> 1,5 dan 2 M. Juga tidak ada fraksi radioiterbium, karena bahan sasaran yang digunakan adalah  $^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$  yang tidak menghasilkan produk radioiterbium.

Daerah puncak fraksinasi baru terlihat pada penggunaan fase gerak HNO<sub>3</sub> 4M. Daerah ini sesuai dengan daerah puncak fraksinasi dengan fase gerak HNO<sub>3</sub> 3M pada Gambar 3b, sekaligus dapat menunjukkan bahwa fraksi radiolutesium terelusi lebih cepat dengan peningkatan konsentrasi fase gerak HNO<sub>3</sub>, yaitu 4 M dibandingkan dengan konsentrasi 3 M. Akan tetapi, pemeriksaan lebih lanjut dengan menggunakan spektrometri- $\gamma$  terhadap daerah puncak fraksinasi dengan fase gerak HNO<sub>3</sub> 4 M tersebut

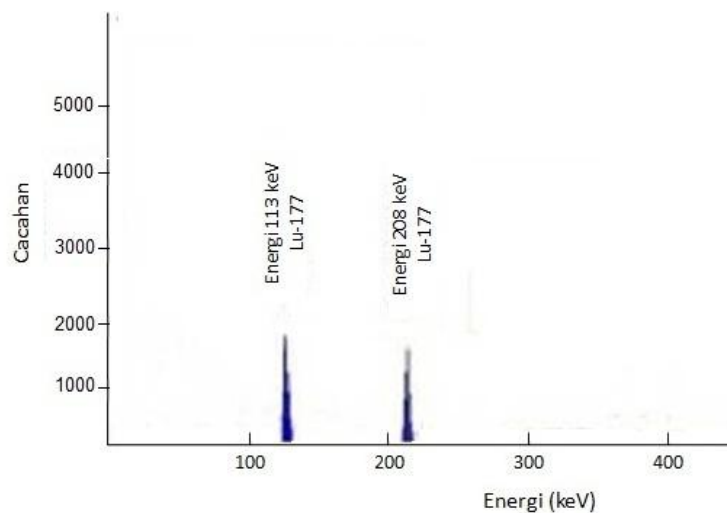
menunjukkan bahwa teramati secara jelas adanya puncak radiasi- $\gamma$  dari  $^{177\text{m}}\text{Lu}$  (122, 319 dan 414 keV) di samping puncak radiasi- $\gamma$  dari  $^{177}\text{Lu}$  (113 dan 208 keV), seperti ditunjukkan pada Gambar 4a.

Puncak radiasi- $\gamma$  dari  $^{177\text{m}}\text{Lu}$  (122, 319 dan 414 keV) tidak teramati pada perbesaran spektrum- $\gamma$  dari puncak fraksinasi dengan fase gerak HNO<sub>3</sub> 3 M yang diperoleh dari matrik sasaran Yb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> seperti dapat dilihat pada Gambar 4b. Hal ini sesuai dengan fenomena bahwa dari sasaran  $^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$  akan dihasilkan fraksi radionuklida  $^{177\text{m}}\text{Lu}$ , sedangkan dengan sasaran Yb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> dihasilkan radionuklida  $^{177}\text{Yb}$  yang kemudian meluruh menghasilkan  $^{177}\text{Lu}$  tanpa disertai dengan terjadinya radionuklida  $^{177\text{m}}\text{Lu}$ . Dengan demikian, penggunaan bahan sasaran Yb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> memberikan hasil  $^{177}\text{Lu}$  dengan kemurnian radionuklida yang lebih baik dari penggunaan bahan sasaran  $^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$  seperti ditegaskan dalam berbagai referensi (11,13,14).





Gambar 4a. Spektrum- $\gamma$  dari radiolutesium yang berasal dari bahan sasaran <sup>176</sup>Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.



Gambar 4b. Spektrum- $\gamma$  dari radiolutesium yang berasal dari sasaran <sup>176</sup>Yb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> alam.

Meskipun hasil yang didapat jumlah mikro <sup>177</sup>Lu dari jumlah makro iterbium (Yb) (11). Di sisi lain, bahan sasaran <sup>176</sup>Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub> pengkayaan tinggi harganya juga jauh lebih mahal dan lebih sulit diperoleh dibandingkan dengan Yb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> alam, sehingga penggunaan bahan sasaran <sup>176</sup>Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub> diperkaya perlu disertai dengan penguasaan teknik pemungutan ulang (*recovery*) bahan sasaran tersebut agar dapat dimanfaatkan kembali.

Kelemahan dalam penggunaan sasaran Yb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> alam adalah bahwa

keradioaktifan <sup>177</sup>Lu yang dapat dihasilkan jauh lebih kecil dibandingkan dengan keradioaktifan <sup>175/169</sup>Yb yang terjadi karena kelimpahan maupun penampang lintang reaksi (n, $\gamma$ ) dari <sup>174</sup>Yb lebih besar dari <sup>176</sup>Yb. Untuk isotop <sup>168</sup>Yb, kelimpahan di alam memang lebih kecil dibandingkan dengan <sup>176</sup>Yb, tetapi karena penampang lintang reaksi inti (n, $\gamma$ ) dari <sup>168</sup>Yb sangat besar (lihat Tabel 1) maka keradioaktifan <sup>169</sup>Yb juga akan sangat dominan. Keradioaktifan <sup>177</sup>Yb (radionuklida induk <sup>177</sup>Lu) justru tidak

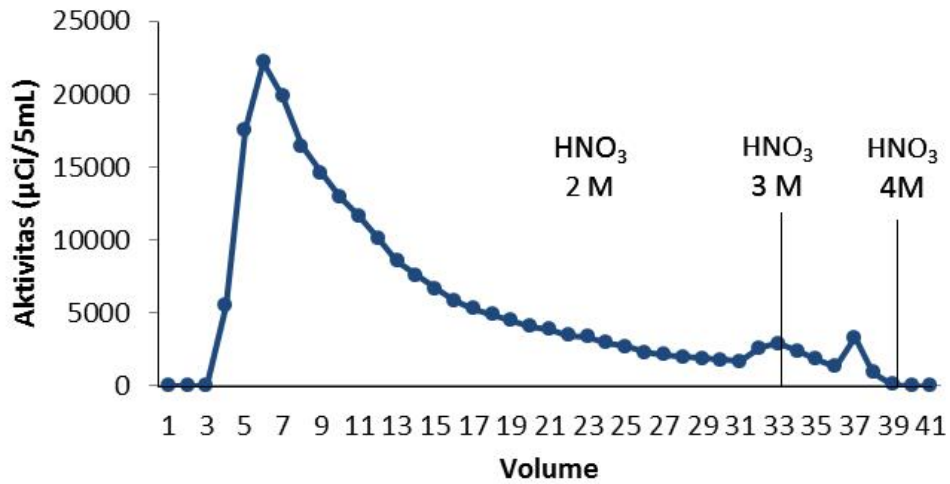
menjadi masalah karena waktu paruhnya pendek. Dengan demikian paparan radiasi yang potensial diterima oleh pekerja justru lebih banyak berasal dari radioiterbium yang tidak merupakan produk utama.

Di sisi lain, kontraksi lantanida merupakan karakteristik unsur-unsur lantanida yang menyebabkan unsur lantanida menjadi sulit dipisahkan satu dengan lainnya karena kemiripan sifat kimia dan ukuran atomnya. Walaupun resin LN-Eichrom yang digunakan telah dinyatakan sebagai resin yang baik untuk memisahkan sesama lantanida namun dalam implementasinya masih diperlukan upaya yang khusus untuk mendapatkan hasil dengan spesifisitas dan selektifitas yang memuaskan. Perbedaan kondisi proses fraksinasi dan pemisahan berpotensi menghasilkan profil fraksinasi dan pemisahan yang berbeda. Horwitz dan kelompoknya (11) menunjukkan bahwa perbedaan temperatur kolom dari 25 °C dan 50 °C secara signifikan mempengaruhi resolusi fraksinasi dan pemisahan, demikian pula perubahan tinggi dan volume kolom resin.

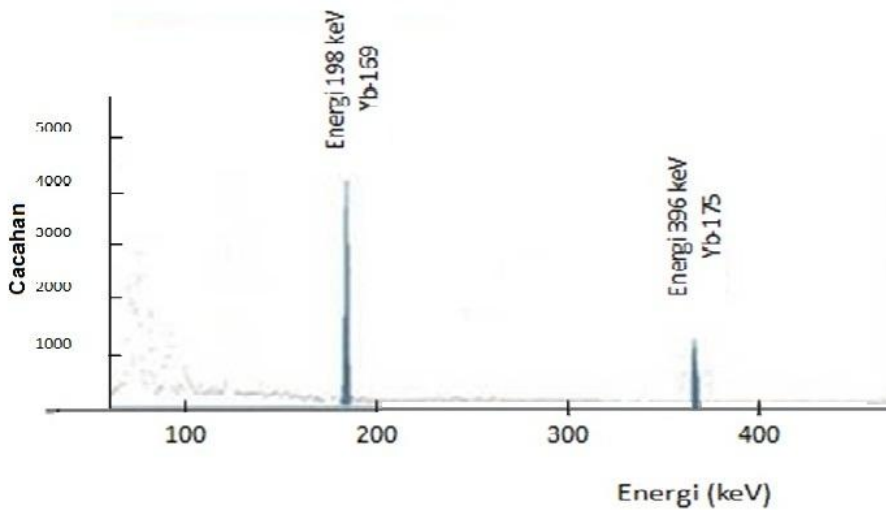
Pada Gambar 5 ditunjukkan profil fraksinasi campuran sasaran pasca iradiasi yang berasal dari  $\text{Yb}_2\text{O}_3$  alam dan  $^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$  diperkaya, dilakukan dengan teknik yang sama seperti dilakukan untuk menghasilkan data pada Gambar 3. Bila dibandingkan dengan profil fraksinasi pemisahan yang ditunjukkan pada Gambar 3b maka terlihat profil fraksinasi pada Gambar 5 mempunyai kemiripan yaitu bahwa fase gerak  $\text{HNO}_3$  2 M mengelusi fraksi radioiterbium keluar dari

kolom resin LN-Eichrom. Tetapi pada Gambar 5 terlihat puncak profil fraksinasi terjadi lagi pada penggunaan fase gerak  $\text{HNO}_3$  3 M dan  $\text{HNO}_3$  4 M.

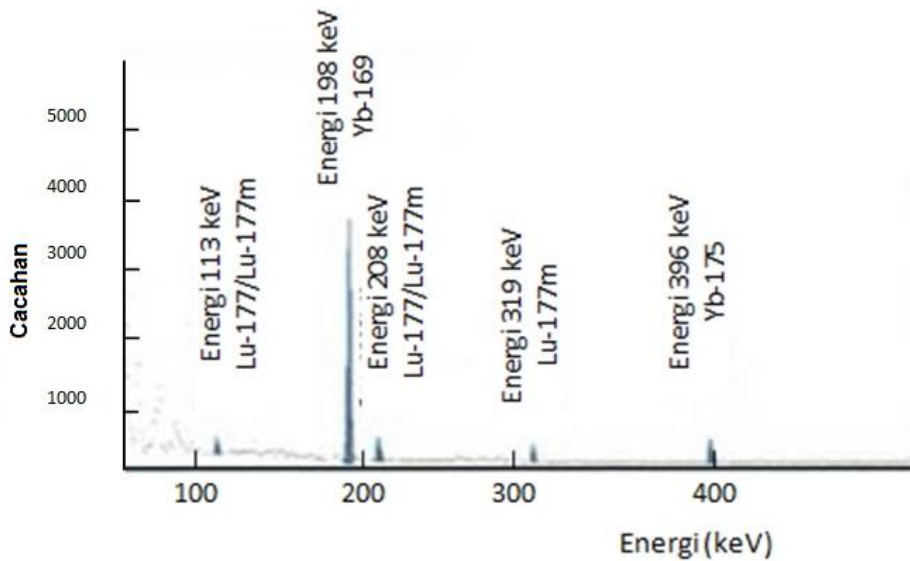
Pemeriksaan lebih lanjut dengan spektrometri- $\gamma$  menunjukkan bahwa fraksi radioiterbium (fraksi eluat  $\text{HNO}_3$  2 M) mengandung radionuklida  $^{169}\text{Yb}$  ( $t_{1/2} = 32$  hari,  $E_\gamma = 198$  keV) dan  $^{175}\text{Yb}$  ( $t_{1/2} = 4,2$  hari,  $E_\gamma = 396$  keV). Tidak ada puncak spektrum- $\gamma$  dari  $^{177}\text{Yb}$  ( $t_{1/2} = 1,9$  jam,  $E_\gamma = 150,39$  keV) karena  $^{177}\text{Yb}$  telah habis meluruh, seperti terlihat pada Gambar 6a. Fraksi eluat dengan fase gerak  $\text{HNO}_3$  3 M ternyata mengandung radionuklida  $^{169/175}\text{Yb}$  dan radionuklida  $^{177/177m}\text{Lu}$  (Gambar 6b) dengan intensitas  $^{177/177m}\text{Lu}$  yang tidak terlalu signifikan, menunjukkan masih ada sisa  $^{169/175}\text{Yb}$  sementara  $^{199/177m}\text{Lu}$  mulai terelusi keluar. Sedangkan fraksi eluat  $\text{HNO}_3$  4 M juga masih mengandung radioiterbium- $^{169/175}\text{Yb}$ , walaupun intensitasnya tidak terlalu signifikan dibandingkan dengan intensitas puncak radionuklida  $^{177/177m}\text{Lu}$  ( $E_\gamma = 208$  dan 113 keV, Gambar 6c). Pendalaman lebih lanjut mengenai pemilihan jenis dan konsentrasi fase gerak pengelusi masih perlu dilakukan untuk menghasilkan resolusi pemisahan radiolutesium- $^{177}\text{Lu}$  dan radioiterbium  $^{169/175}\text{Yb}$  yang lebih baik, yang ditandai dengan profil fraksinasi yang tajam dan terpisah sempurna serta tidak adanya kontaminasi masing-masing radionuklida dalam fraksi radionuklida lainnya.



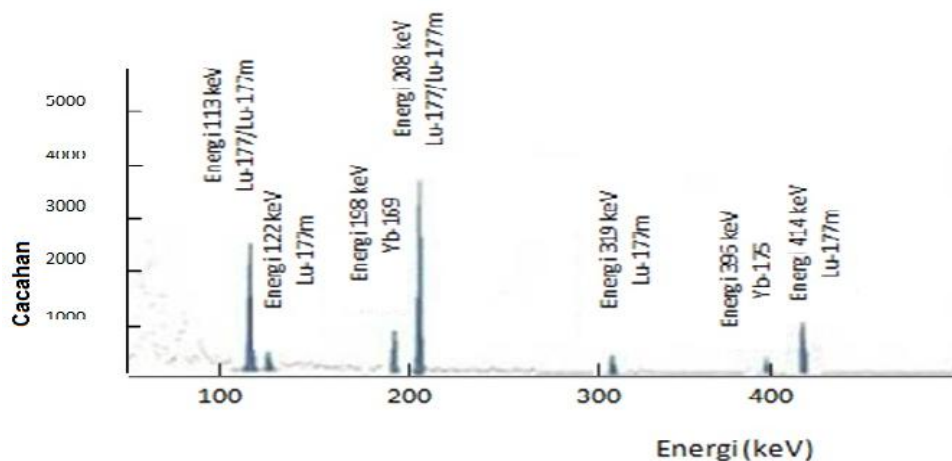
Gambar 5. Profil elusi fraksinasi campuran larutan sasaran Yb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> alam dan <sup>176</sup>Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub> diperkaya pasca iradiasi.



Gambar 6a. Spektrum-γ fraksi radioiterbium (HNO<sub>3</sub> 2 M)



Gambar 6b. Spektrum-γ fraksi campuran radioiterbium-radiolutesium (HNO<sub>3</sub> 3 M)



Gambar 6c. Spektrum- $\gamma$  fraksi campuran radioiterbium-radiolutesium ( $\text{HNO}_3$  4 M)

#### 4. KESIMPULAN

Radiolutesium- $^{177/177m}\text{Lu}$  dapat dipisahkan dari radioiterbium- $^{169/175}\text{Yb}$  melalui sistem kromatografi kolom dengan fase diam resin LN-Eichrom dan fase gerak pengelusi larutan  $\text{HNO}_3$ , namun konsentrasi  $\text{HNO}_3$  yang digunakan merupakan variabel yang kritis, antara 1,5 – 4 M untuk mendapatkan pemisahan yang efektif, selektif dan kuantitatif. Prosedur pemisahan yang dilakukan masih perlu diperbaiki melalui pemilihan jenis dan konsentrasi fase gerak pengelusi yang lebih tepat.

Penyediaan radiolutesium- $^{177}\text{Lu}$  melalui reaksi inti  $^{176}\text{Lu} (n,\gamma) ^{177}\text{Lu}$  dalam reaktor G.A. Siwabessy BATAN dengan menggunakan sasaran  $^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$  diperkaya menghasilkan produk  $^{177}\text{Lu}$  yang mengandung pengotor radioisomerik  $^{177m}\text{Lu}$ , dan dari sisi pemanfaatan bahan sasaran bekas pakai diperlukan penguasaan teknik pemungutan ulang sasaran  $^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$ . Penyediaan radiolutesium- $^{177}\text{Lu}$  melalui reaksi inti  $^{176}\text{Yb} (n,\gamma) ^{177}\text{Yb}^* \rightarrow ^{177}\text{Lu}^* + \beta^-$  menggunakan sasaran  $\text{Yb}_2\text{O}_3$  alam tidak menghasilkan pengotoran radioisomerik

tersebut, namun radioaktivitas total yang dihasilkan relatif kecil.

#### 5. UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Dr. Martalena Ramli, M.Sc. dari Bidang Teknologi Radiofarmaka PTRR yang telah mengizinkan penggunaan sebagian sediaan  $^{177}\text{Lu}$  yang dihasilkan dari reaksi inti  $^{176}\text{Lu} (n,\gamma) ^{177}\text{Lu}$  dalam penelitian ini.

#### 6. DAFTAR PUSTAKA

- 1 Fricker SP. The therapeutic application of lanthanides. *J Chem Soc Rev* 2006;35:524 –533.
- 2 Evans CH. Interesting and useful biochemical properties of lanthanides. *Trends in Biochem Sci* 1983; 8(12):445-449.
- 3 Liu S, Edwards DS. Bifunctional chelators for therapeutic lanthanide radio-pharmaceuticals. *Bioconjug Chem*, 2001; 12(1):7–34.
- 4 Cutler CS, Smith CJ, Ehrhardt GJ, *et al.*

- Current and potential therapeutic uses of lanthanide radioisotopes. *Cancer Biother. Radiopharm* 2000; 15(6):531-545.
- 5 Ketring AR, Ehrhardt GJ, *et al.* Production of radiolanthanides and radiotherapy research at MURR. *J of Radioanal and Nucl Chem Art*, 1996; 206(1):119-126.
- 6 Soenarjo S. Prospek pembuatan radiolantanida keradioaktifan jenis tinggi berbasis reaksi inti  ${}^A\text{X} (n,\gamma) {}^{A+1}\text{X}^* \rightarrow {}^{A+1}\text{Y}^* + \beta^-$  dengan Reaktor G.A. Siwabessy. *Jurnal Radioisotop dan Radiofarmaka* 2012;15(2):90 – 100.
- 7 Ramli M, Hidayat B, Aguswarini S, *et al.* Preclinical study of <sup>177</sup>Lu-DOTA-Trastuzumab, a potential radiopharmaceutical for therapy of breast cancer positive HER-2. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 2013; Vol 11, No.2:116-122.
- 8 Mikolajczak R, Parus JL, *et al.* Reactor produced <sup>177</sup>Lu of specific activity and purity suitable for medical applications. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 2003; Vol. 257, No.1: 53-57.
- 9 Triani W, Endang S, Sriyono. Pemisahan radioisotop <sup>177</sup>Lu dari matrik Yb alam teriradiasi. *Jurnal Radioisotop dan Radiofarmaka* 2012; 15(1) :30 -38.
- 10 Triani W, Endang S, Umi NS. Identifikasi radionuklida hasil iradiasi iterbium alam menggunakan spektrometer gamma. *Prosiding Seminar Pertemuan Ilmiah Tahunan Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka*, Jakarta, 8 - 9 November; 2013.
- 11 Horwitz EP, Mc Alister DR, Bond AH, *et al.* A process for the separation of <sup>177</sup>Lu from neutron irradiated <sup>176</sup>Yb targets. *Applied Radiation and Isotopes* 2005; 63:23–36.
- 12 Zuzana Dvorakov. Production and chemical processing of <sup>177</sup>Lu for nuclear medicine at the Munich research reactor FRM-II. *Disertasi, Technische Universitat Munchen*, 2007.
- 13 Mirzadeh S, Miting D, Beets AL, *et al.* Method for preparing high specific activity <sup>177</sup>Lu. *United States Patent* 2004, Apr 6, US 6, 716, 353.
- 14 Da Silva GP, Osso JA. Study of the production of <sup>177</sup>Lu through <sup>176</sup>Yb (n,γ) <sup>177</sup>Yb → <sup>177</sup>Lu nuclear reaction. *International Nuclear Atlantic Conference-INAC*, Santos, SP, Brazil, September 30 to October 5, 2007.
- 15 Christoph Barkhausen. Production of non carrier added (n.c.a.) <sup>177</sup>Lu for radiopharmaceutical applications. *Disertasi, Technische Universitat Munchen*, 2011.

