

KARAKTERISTIK FISIKO-KIMIA SENYAWA BERTANDA $^{175}\text{Yb-EDTMP}$

Azmairit Aziz, Marlina, Muhammad Basit Febrian

Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometri – BATAN
Jl. Tamansari 71, Bandung 40132
E-mail: azmairit@batan-bdg.go.id

ABSTRAK

KARAKTERISTIK FISIKO-KIMIA SENYAWA BERTANDA $^{175}\text{Yb-EDTMP}$. Penyakit kanker seperti kanker payudara, prostat dan paru-paru dapat mengalami metastase ke tulang, sehingga menimbulkan rasa sakit pada penderita. Senyawa-senyawa turunan fosfonat, baik berupa senyawa bifosfonat maupun polifosfonat seperti EDTMP dapat berikatan dengan komponen utama penyusun tulang. Senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ dapat digunakan sebagai radiofarmaka alternatif untuk menghilangkan rasa sakit (paliatif) akibat metastase kanker ke tulang. Senyawa bertanda tersebut dapat dibuat melalui penandaan ligan etilendiaminetetrametilen fosfonat (EDTMP) dengan radionuklida iterbium-175 ($^{175}\text{YbCl}_3$). Sebelum senyawa $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ digunakan di bidang kedokteran nuklir untuk tujuan paliatif, senyawa tersebut harus dikarakterisasi supaya memenuhi standar radiofarmaka yang baik. Karakterisasi fisiko-kimia senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ telah dilakukan meliputi uji pH, kejernihan, kemurnian radiokimia dengan metode kromatografi kertas dan elektroforesis kertas, muatan listrik dengan metode elektroforesis kertas, kestabilan dengan melihat kemurnian radiokimia senyawa tersebut setiap hari selama sembilan hari setelah penandaan, lipofilisitas diketahui dengan menentukan koefisien partisipnya dalam pelarut oktanol-air, ikatan protein plasma ditentukan secara *in-vitro* dengan metode pengendapan menggunakan larutan asam trikloroasetat (TCA) 5% dan pengikatan pada kristal hidroksiapatit. Dari hasil penelitian diperoleh bahwa senyawa $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ memiliki pH sekitar 7, berupa larutan jernih, kemurnian radiokimia $98,66 \pm 0,53\%$, bermuatan listrik negatif, lipofilisitas (P) = $0,0135 \pm 0,003\%$, ikatan dengan protein plasma manusia sebesar $8,94 \pm 0,66\%$, dan ikatan dengan hidroksiapatit sebesar $94,78 \pm 2,16\%$. Uji stabilitas senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ terhadap waktu penyimpanan menunjukkan bahwa senyawa tersebut masih stabil selama sembilan hari penyimpanan pada temperatur kamar dengan kemurnian radiokimia di atas 95% ($98,62 \pm 0,83\%$). Senyawa $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ yang diperoleh diharapkan dapat memenuhi persyaratan sebagai radiofarmaka alternatif untuk tujuan paliatif akibat metastase kanker ke tulang sehingga dapat menunjang perkembangan kedokteran nuklir di Indonesia.

Kata kunci : radiofarmaka, $^{175}\text{Yb-EDTMP}$, paliatif, karakterisasi fisiko kimia.

ABSTRACT

THE PHYSICAL AND CHEMICAL CHARACTERISTICS OF $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ LABELLED COMPOUND. Bone pain is a common complication for patient with bone metastases from breasts, prostate and lung cancers. The derivative of phosphonate groups, i.e. diphosphonate as well as polyphosphonate ligands e.g. EDTMP have high affinity in bone matrix. The labelled compound of $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ can be used as an alternative radiopharmaceutical for bone pain palliation. The compound of $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ can be produced by labelling of ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid (EDTMP) with iterbium-175 ($^{175}\text{YbCl}_3$). Before $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ is used for bone pain palliation in nuclear medicine, the compound have to be characterized to fulfill the criteria of the good radiopharmaceutical. The physical and chemical characteristics of $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ had been studied. It consists of : pH, solution clarity, the radiochemical purity that was determined by paper chromatography and paper electrophoresis techniques, electricity charge was determined by paper electrophoresis, stability, lipophilicity of $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ was obtained by determination of octanol-water partition and the plasma binding protein was *in-vitro* investigated with precipitation method using 5% of trichloroacetic acid solution, and the binding to hydroxyapatite. From the experiment, it was obtained that the $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ solution has the pH of 7, clear, the radiochemical purity of $98.66 \pm 0.53\%$, and the negative electric charge. The compound of $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ has lipophilicity (P) of $0.0135 \pm$

0.003%, the human plasma binding protein of $8.94 \pm 0.66\%$, and the hydroxyapatite binding of $94.78 \pm 2.16\%$. Stability evaluation indicated that ^{175}Yb -EDTMP solution was still stable for nine days at room temperature with the radiochemical purity more than 95% ($98.62 \pm 0.83\%$). This study expects that ^{175}Yb -EDTMP compound can fulfill the requirement as radiopharmaceutical for use in palliative treatment of painful bone metastases and supports the development of nuclear medicine in Indonesia.

Key words : radiopharmaceutical, ^{175}Yb -EDTMP, palliative, characterization

1. PENDAHULUAN

Kebanyakan pasien yang menderita kanker payudara, kanker prostat dan kanker paru-paru mempunyai kecenderungan untuk menderita metastase kanker ke tulang. Kanker ini dapat menyebabkan rasa nyeri yang sangat kuat sehingga dapat menurunkan kualitas hidup pasien (1-4).

Radiofarmaka untuk keperluan terapi yang ditandai dengan radioisotop pemancar- β , seperti $^{89}\text{SrCl}_2$, ^{153}Sm -EDTMP, ^{186}Re -HEDP, $^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA, ^{166}Ho -EDTMP dan ^{177}Lu -EDTMP sudah digunakan di bidang kedokteran nuklir sebagai radiofarmaka penghilang rasa sakit akibat metastase kanker ke tulang (4-10). Akan tetapi, beberapa radiofarmaka untuk metastase kanker ke tulang tersebut mulai ditinggalkan oleh bidang kedokteran nuklir karena energi partikel- β yang dimiliki oleh radionuklida pembentuk radiofarmaka tersebut cukup besar seperti pada $^{89}\text{SrCl}_3$ dan ^{166}Ho -EDTMP, di mana kedua radionuklida tersebut masing-masing memiliki E_β maksimum sebesar 1,49 dan 1,85 MeV. Energi partikel- β yang cukup besar ini dapat memberikan dosis yang tinggi pada sumsum tulang, sehingga dapat menekan pembentukan sel-sel darah (1,11-13). Itrbium-175 (^{175}Yb) merupakan radionuklida pemancar- β yang memiliki E_β maksimum

yang lebih rendah yaitu sebesar 480 keV, sehingga dosis yang diberikan radionuklida tersebut pada sumsum tulang akan lebih rendah.

Pada penelitian terdahulu telah berhasil dilakukan penandaan ligan etilendiamintetrametilen fosfonat (EDTMP) dengan radionuklida ^{175}Yb menghasilkan senyawa bertanda ^{175}Yb -EDTMP (13-14). Senyawa bertanda ^{175}Yb -EDTMP tersebut dapat digunakan sebagai radiofarmaka alternatif penghilang rasa sakit (paliatif) akibat metastase kanker ke tulang (13). Untuk menjamin bahwa radiofarmaka ^{175}Yb -EDTMP dapat digunakan di bidang kedokteran nuklir, maka radiofarmaka tersebut harus mempunyai karakteristik yang memenuhi syarat sebagai sediaan radiofarmasi, baik karakteristik fisiko-kimia maupun karakteristik biologisnya. Dalam makalah ini dikemukakan karakterisasi fisiko-kimia radiofarmaka ^{175}Yb -EDTMP meliputi: pH, kejernihan, kemurnian radiokimia, muatan listrik, kestabilan senyawa selama penyimpanan, lipofilisitas, ikatan dengan protein plasma dan ikatan dengan hidroksiapatit.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik fisiko-kimia senyawa bertanda ^{175}Yb -EDTMP. Senyawa bertanda yang diperoleh diharapkan

memenuhi persyaratan sebagai radiofarmaka untuk tujuan paliatif akibat metastase kanker ke tulang, sehingga memungkinkan untuk dapat digunakan sebagai radiofarmaka alternatif dalam rangka menunjang perkembangan kedokteran nuklir di Indonesia.

2. BAHAN DAN TATA KERJA

Bahan utama yang digunakan adalah $^{175}\text{YbCl}_3$ dan $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ dibuat menggunakan metode PTNBR–BATAN Bandung, plasma darah manusia diperoleh dari PMI, dinatrium hidrogen fosfat, natrium dihidrogen fosfat, n-oktanol, asam trikloroasetat, serta pereaksi-pereaksi lain buatan E.Merck, hidroksiapatit buatan Aldrich, akuabides steril dan NaCl fisiologis steril (0,9%) buatan IPHA, serta kertas kromatografi Whatman 3MM.

Peralatan yang digunakan terdiri dari timbangan analitis, sentrifuga, seperangkat alat kromatografi kertas, pipet endorf, pencacah saluran tunggal (SCA), peralatan gelas, pengaduk vortex, *dose calibrator* dan seperangkat alat elektroforesis kertas (Bijou-ADCO).

2.1. Penentuan pH senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$

Senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ (14-15) pHnya ditentukan dengan menggunakan kertas indikator pH. Senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ ditetaskan 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.

2.2. Penentuan kejernihan senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$

Kejernihan senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ ditentukan dengan meletakkan senyawa tersebut di depan lampu yang terang dengan latar belakang gelap. Pengamatan dilakukan secara visual untuk melihat apakah senyawa bertanda tersebut mengandung partikel atau tidak.

2.3. Pengujian kemurnian radiokimia senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$

Kemurnian radiokimia senyawa $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ ditentukan dengan metode kromatografi kertas dengan menggunakan kertas Whatman 3 MM (2 x 17 cm) sebagai fase diam dan NaCl fisiologis (0,9%) sebagai fase gerak. Metode elektroforesis kertas dilakukan dengan pelat pendukung kertas kromatografi Whatman 3 MM (2 x 38 cm) dan larutan Na_2HPO_4 0,025 M pH 7,5 sebagai larutan elektrolitnya, pemisahan dilakukan selama 1 jam pada tegangan 300 Volt. Kertas kromatografi dan kertas elektroforesis kemudian dikeringkan, dipotong-potong sepanjang 1 cm dan dicacah dengan alat pencacah saluran tunggal (SCA).

2.4. Penentuan muatan listrik senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$

Muatan listrik senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ ditentukan dengan cara elektroforesis kertas seperti dilakukan pada bagian 2.3.

2.5. Pengujian stabilitas senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$

Stabilitas senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ ditentukan dengan melihat

kemurnian radiokimia dari senyawa bertanda tersebut setiap hari selama sembilan hari setelah penandaan dengan radionuklida ^{175}Yb . Pengujian kemurnian radiokimia dilakukan dengan cara kromatografi kertas dan elektroforesis kertas seperti dilakukan pada bagian 2.3. Di samping itu, juga diamati pH dan kejernihannya setiap hari selama sembilan hari setelah penandaan dengan radionuklida ^{175}Yb .

2.6. Penentuan lipofilisitas senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$

Lipofilisitas (P) senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ diketahui dengan cara menentukan nilai koefisien partisinya dalam campuran pelarut n-oktanol-NaCl fisiologis. Sebanyak 20 -100 μL senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ dimasukkan ke dalam tabung sentrifuga yang telah berisi 0,5 mL n-oktanol dan 0,5 mL larutan NaCl fisiologis. Campuran dikocok dengan menggunakan pengaduk *vortex* selama 1 menit, lalu didiamkan sampai fase oktanol dan NaCl terpisah. Sebanyak 50 μL dari masing-masing fase tersebut diambil dan dicacah dengan alat pencacah saluran tunggal (SCA). Sisa larutan oktanol yang ada di dalam tabung sentrifuga dipindahkan ke dalam tabung lain yang telah berisi larutan NaCl fisiologis dengan volume yang sama. Setelah campuran dikocok dengan pengaduk *vortex* dan didiamkan sampai kedua fase tersebut terpisah, sebanyak 50 μL masing-masing fase diambil dan dicacah. Pekerjaan ini diulangi sampai diperoleh nilai koefisien partisi yang relatif konstan. Lipofilisitas dinyatakan sebagai koefisien

partisi yang dihitung dengan cara sebagai berikut :

$$\text{Lipofilisitas} = \text{Koefisien Partisi (P)} = \frac{\text{cacahan fase oktanol}}{\text{cacahan fase NaCl fisiologis}} \dots\dots\dots(1)$$

2.7. Penentuan ikatan protein plasma senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$

Sebanyak 10-50 μL senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ ditambahkan ke dalam tabung sentrifuga yang berisi 2 mL plasma darah manusia. Campuran diaduk dengan pengaduk *vortex* selama lebih kurang 1 menit, lalu diinkubasi pada temperatur 37°C selama 10 menit. Ke dalam campuran tersebut ditambahkan 1 mL larutan NaCl fisiologis dan 1 mL larutan asam trikloroasetat (TCA) 5%, diaduk dengan pengaduk *vortex*, disentrifuga selama 15 menit dengan kecepatan 3000 putaran per menit. Supernatan dipisahkan, kemudian ke dalam endapan ditambahkan 1 mL larutan NaCl fisiologis dan 1 mL larutan TCA 5% seperti di atas. Supernatan dipisahkan, selanjutnya endapan dan supernatan total dicacah dengan pencacah saluran tunggal. Percobaan dilakukan sebanyak 4 kali pengulangan. Persen ikatan protein plasma dihitung dengan cara sebagai berikut :

$$\text{Ikatan protein plasma (\%)} = \frac{\text{cacahan endapan}}{\text{cacahan endapan} + \text{cacahan supernatan}} \times 100\% \dots\dots\dots(2)$$

2.8. Penentuan ikatan senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ pada kristal hidroksiapatit

Untuk mendapatkan ikatan senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ dengan

hidroksiapatit yang memberikan persentase ikatan yang maksimal, maka dilakukan variasi beberapa parameter sebagai berikut :

2.8.1. Penentuan jumlah hidroksiapatit yang optimal

Sebanyak 10-50 µL senyawa bertanda ¹⁷⁵Yb-EDTMP ditambahkan ke dalam tabung sentrifuga yang berisi masing-masing 2 mL suspensi hidroksiapatit dengan berbagai variasi jumlah hidroksiapatit (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 dan 100 mg) yang dilarutkan dalam dapar fosfat 0,002M pH 7. Campuran diaduk dengan pengaduk *vortex* selama lebih kurang 1 menit, lalu diinkubasi pada temperatur 37⁰C selama 1 jam. Campuran diaduk kembali dengan pengaduk *vortex* selama lebih kurang 1 menit, lalu disentrifuga selama 15 menit dengan kecepatan 3000 putaran per menit. Supernatan dipisahkan, kemudian ke dalam endapan ditambahkan sebanyak 2 mL dapar fosfat 0,002 M pH 7. Campuran diaduk dengan pengaduk *vortex* seperti di atas, lalu fraksi supernatan dan endapan dipisahkan, kemudian masing-masing diukur aktivitasnya dengan alat pencacah saluran tunggal (SCA). Persentase ikatan dengan hidroksiapatit dihitung dengan cara sebagai berikut :

$$\text{Ikatan hidroksiapatit (\%)} = \frac{\text{cacahan endapan}}{\text{cacahan endapan} + \text{cacahan supernatan}} \times 100\% \dots\dots\dots(3)$$

2.8.2. Penentuan waktu inkubasi yang optimal

Sebanyak 10-50 µL senyawa bertanda ¹⁷⁵Yb-EDTMP ditambahkan ke

dalam tabung sentrifuga yang berisi 2 mL suspensi yang mengandung 100 mg hidroksiapatit, selanjutnya dilarutkan dalam dapar fosfat 0,002M pH 7,0. Campuran diaduk dengan pengaduk *vortex* selama lebih kurang 1 menit, lalu diinkubasi pada temperatur 37⁰C dengan variasi waktu selama 15, 30, 45, 60,120,180 menit, 24 jam dan 48 jam. Campuran diaduk kembali dengan pengaduk *vortex* selama lebih kurang 1 menit, lalu disentrifuga selama 15 menit dengan kecepatan 3000 putaran per menit. Supernatan dipisahkan, kemudian ke dalam endapan ditambahkan sebanyak 2 mL dapar fosfat 0,002 M pH 7. Campuran diaduk dengan pengaduk *vortex* seperti di atas, kemudian fraksi supernatan dan endapan dipisahkan dan masing-masing diukur aktivitasnya dengan alat pencacah gamma. Persen ikatan dengan hidroksiapatit dihitung dengan cara seperti pada persamaan 3.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa bertanda ¹⁷⁵Yb-EDTMP sejenis dengan senyawa bertanda ¹⁵³Sm-EDTMP yang sudah banyak digunakan sebagai radiofarmaka untuk tujuan paliatif di bidang kedokteran nuklir. Radiofarmaka tersebut berupa sediaan kit cair steril yang siap untuk digunakan di rumah sakit. Larutan injeksi ¹⁷⁵Yb-EDTMP harus memiliki karakteristik yang memenuhi syarat sebagai sediaan radiofarmasi, baik karakteristik fisiko-kimia maupun karakteristik biologisnya.

Persyaratan radiofarmaka yang baik untuk tujuan paliatif akibat metastase kanker ke tulang antara lain ditentukan melalui

karakterisasi fisiko-kimia terhadap senyawa bertanda ^{175}Yb -EDTMP yang diperoleh.

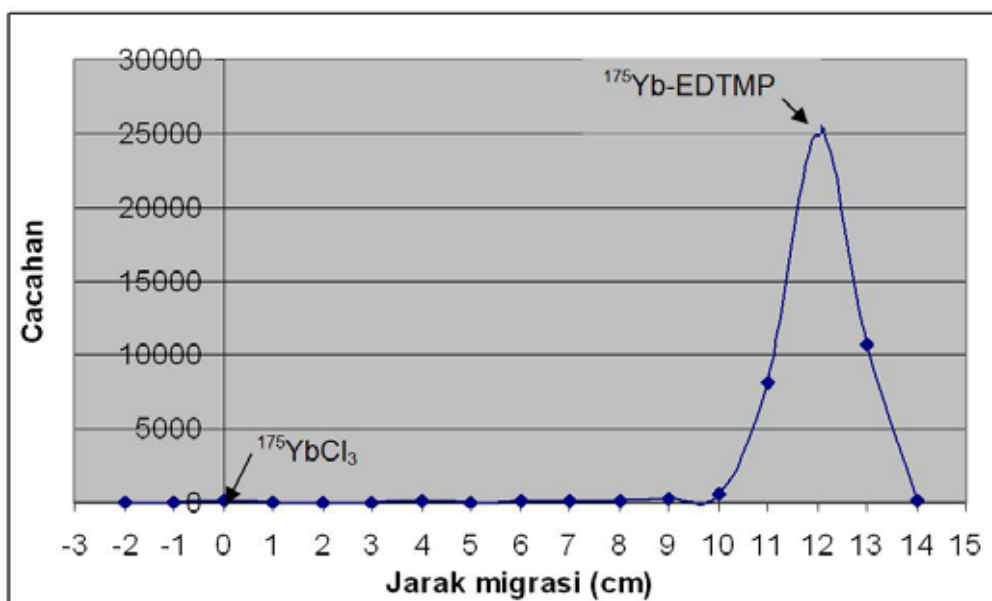
Salah satu karakteristik fisiko-kimia dari radiofarmaka yang perlu diketahui adalah pH sediaan harus optimal agar terjadi penandaan yang maksimal. Di samping itu, pH sediaan diharapkan mendekati pH darah. Dari hasil penelitian ini diperoleh bahwa senyawa bertanda ^{175}Yb -EDTMP memiliki pH 7 (mendekati pH darah) dan pada pH tersebut diperoleh senyawa bertanda ^{175}Yb -EDTMP dengan efisiensi penandaan yang tinggi (di atas 95%).

Suatu sediaan radiofarmaka untuk injeksi secara *intra vena* harus berupa larutan jernih. Hasil pemeriksaan kejernihan senyawa bertanda ^{175}Yb -EDTMP melalui pengamatan secara visual menunjukkan bahwa sediaan jernih (tidak ada partikel) sehingga memenuhi persyaratan untuk keperluan tersebut.

Persyaratan radiofarmaka yang baik

harus memiliki kemurnian radiokimia yang tinggi (di atas 95%). Hal ini untuk menjamin bahwa sediaan tersebut berada dalam bentuk senyawa kimia seperti yang diharapkan (senyawa ^{175}Yb -EDTMP) dengan jumlah yang memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan, sehingga dapat memperkecil terjadinya akumulasi / penimbunan pada organ lain (bukan organ sasaran). Kemurnian radiokimia senyawa bertanda ^{175}Yb -EDTMP ditentukan dengan metode kromatografi kertas dan elektroforesis kertas.

Hasil kromatografi kertas menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM sebagai fase diam dan NaCl fisiologis sebagai fase gerak diperoleh senyawa $^{175}\text{YbCl}_3$ tetap berada pada titik nol ($R_f=0$), sedangkan senyawa kompleks ^{175}Yb -EDTMP bergerak ke arah aliran fase gerak dengan $R_f=0,8-0,9$. Hasil kromatografi kertas terlihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Hasil kromatografi kertas senyawa kompleks ^{175}Yb -EDTMP dan senyawa $^{175}\text{YbCl}_3$ dengan menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM sebagai fase diam dan NaCl fisiologis sebagai fase gerak.

Hasil elektroforesis kertas menggunakan pelat pendukung kertas kromatografi Whatman 3 MM (2x38 cm) dan larutan Na_2HPO_4 0,025 M pH 7,5 sebagai larutan elektrolitnya diperoleh senyawa $^{175}\text{YbCl}_3$ tidak bermuatan dan tetap berada pada titik nol ($R_f = 0$), sedangkan senyawa kompleks $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ bergerak ke arah anoda yang menunjukkan bahwa senyawa kompleks $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ tersebut bermuatan negatif dengan $R_f=0,3$. Hasil yang diperoleh sesuai dengan yang dikemukakan oleh peneliti sebelumnya (13). Gambar 2 memperlihatkan hasil elektroforesis kertas senyawa kompleks $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ dan senyawa $^{175}\text{YbCl}_3$.

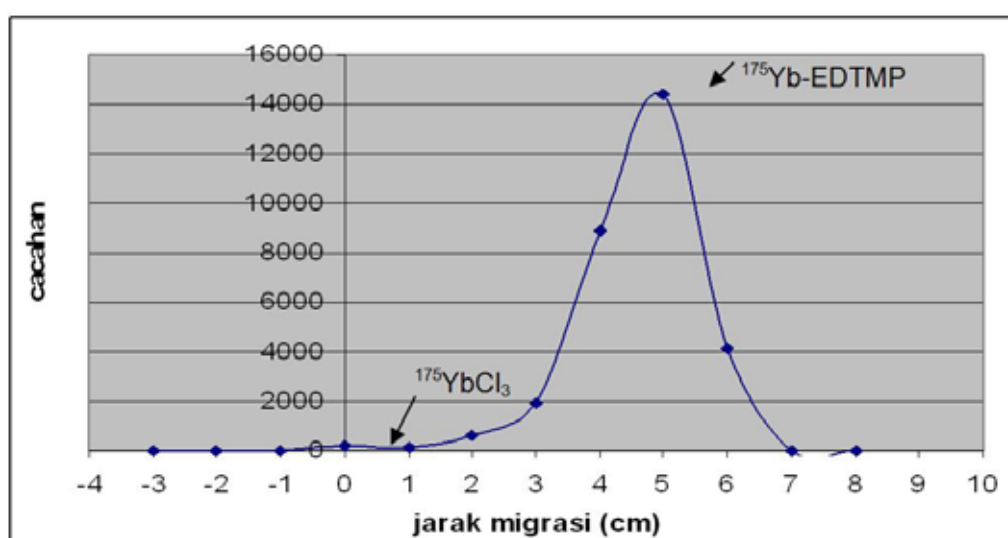
Hasil pengujian kemurnian radiokimia senyawa kompleks $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ berdasarkan kedua metode tersebut diperoleh kemurnian radiokimia yang tinggi, yaitu sebesar $98,66 \pm 0,53\%$.

Suatu radiofarmaka harus memiliki kestabilan yang tinggi selama penyimpanan. Senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ yang

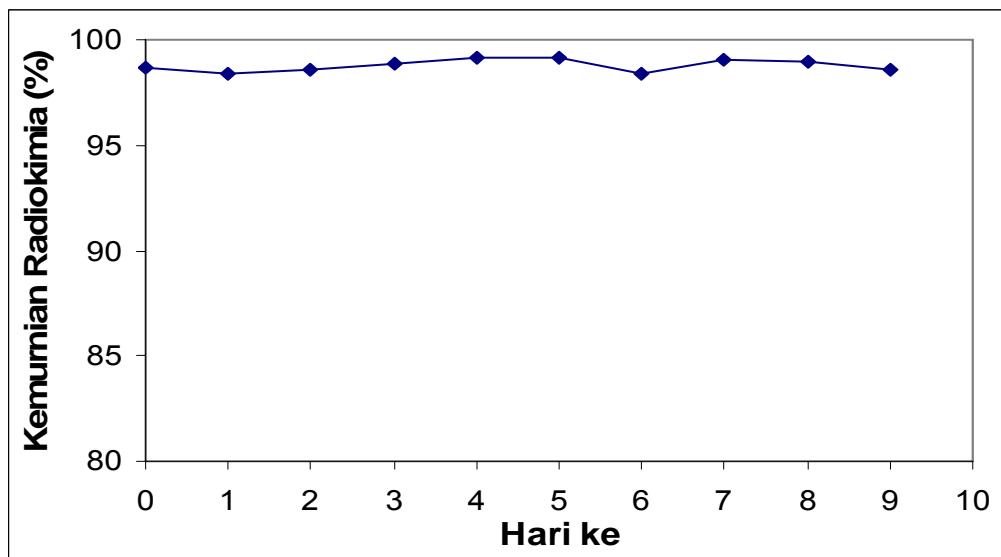
diperoleh terlihat masih stabil selama sembilan hari bila disimpan pada temperatur kamar dengan kemurnian radiokimia masih di atas 95% ($98,62 \pm 0,83\%$). Pengamatan kestabilan senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ dilakukan selama sembilan hari karena selama waktu tersebut radioaktivitas senyawa $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ masih memadai untuk dicacah. Selang waktu pengamatan kestabilan ini mendekati yang telah dilakukan oleh peneliti sebelumnya, yaitu selama 10 hari (13).

Hasil pengujian stabilitas senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ selama penyimpanan terlihat pada Gambar 3. Disamping itu, larutan tersebut juga terlihat masih jernih dan memiliki pH yang stabil (pH 7).

Lipofilisitas merupakan afinitas suatu senyawa terhadap lipid yang menggambarkan kemampuan senyawa tersebut untuk berpenetrasi ke dalam membran lipid secara *in vivo*.



Gambar 2. Hasil elektroforesis kertas senyawa kompleks $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ dan senyawa $^{175}\text{YbCl}_3$



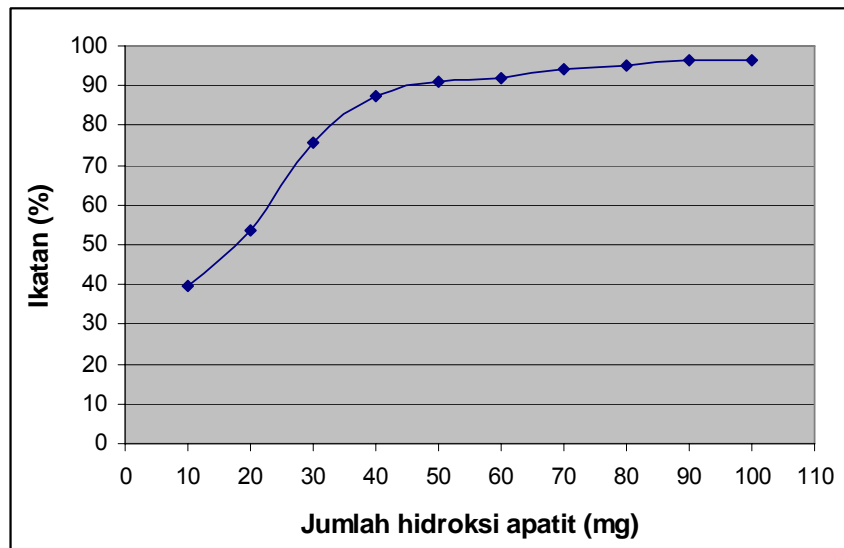
Gambar 3. Kestabilan senyawa bertanda ^{175}Yb -EDTMP selama penyimpanan pada temperatur kamar.

Besarnya lipofilisitas suatu radiofarmaka dapat diketahui secara *in vitro* dengan cara mengukur nilai koefisien partisinya dalam campuran pelarut oktanol-air yang dinyatakan dengan besaran P. Penentuan lipofilisitas terhadap senyawa bertanda ^{175}Yb -EDTMP diperoleh nilai koefisien partisi sebesar $P = 0,0135 \pm 0,003\%$. Nilai P (lipofilisitas) yang sangat kecil ini menunjukkan bahwa senyawa bertanda tersebut sangat hidrofilik.

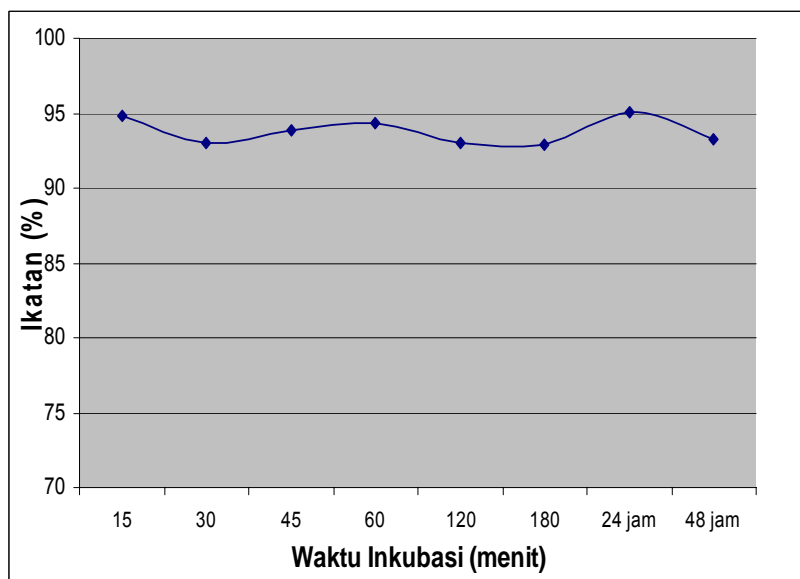
Besarnya ikatan radiofarmaka dengan protein plasma menunjukkan berapa banyak sediaan tersebut terikat dalam protein di dalam darah. Ikatan radiofarmaka dengan protein plasma sangat mempengaruhi distribusinya pada jaringan, *uptake* pada jaringan/organ sasaran serta pembersihan dari plasma (*plasma clearance*). Penentuan ikatan protein plasma senyawa bertanda ^{175}Yb -EDTMP

dilakukan secara *in vitro* terhadap plasma darah manusia. Dari hasil percobaan diperoleh ikatan protein plasma dari senyawa bertanda ^{175}Yb -EDTMP sampai 48 jam setelah pencampuran berkisar antara 8 – 10% ($8,94 \pm 0,66\%$). Hal ini berarti bahwa sekitar 90% senyawa bertanda tersebut akan mengalami metabolisme dan diserap oleh organ target dan organ lainnya.

Hidroksiapatit merupakan salah satu komponen utama yang terdapat pada tulang. Senyawa tersebut berupa garam kalsium fosfat ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Senyawa-senyawa turunan fosfonat, baik berupa senyawa bifosfonat maupun polifosfonat seperti EDTMP dapat berikatan dengan komponen utama penyusun tulang tersebut (16,17). Besarnya ikatan senyawa bertanda ^{175}Yb -EDTMP dengan berbagai variasi jumlah hidroksiapatit secara *in-vitro* pada temperatur 37°C terlihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Hasil uji pengikatan senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ dengan berbagai variasi jumlah hidroksiapatit, waktu inkubasi selama 60 menit pada temperatur $37\text{ }^{\circ}\text{C}$.



Gambar 5. Hasil uji pengikatan senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ dengan 100 mg hidroksiapatit pada berbagai variasi waktu inkubasi dan temperatur $37\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Gambar 4 menunjukkan bahwa senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ mudah terikat dengan hidroksiapatit. Hasil uji pengikatan senyawa $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ dengan hidroksiapatit sehingga menghasilkan persentase ikatan di atas 95% diperoleh pada pengikatan $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ dengan 100 mg hidroksiapatit, yaitu sebesar 96,48%.

Besarnya ikatan senyawa bertanda

$^{175}\text{Yb-EDTMP}$ dengan hidroksiapatit secara *in-vitro* pada berbagai variasi waktu inkubasi terlihat pada Gambar 5.

Gambar 5 menunjukkan bahwa pada waktu inkubasi selama 15 menit, ikatan senyawa bertanda $^{175}\text{Yb-EDTMP}$ dengan hidroksiapatit sudah tinggi, yaitu sebesar $94,78 \pm 2,16\%$. Ikatan tersebut cukup stabil sampai 48 jam. Hal ini menunjukkan bahwa

senyawa ^{175}Yb -EDTMP terikat sangat kuat pada hidroksiapatit yang merupakan salah satu komponen utama yang terdapat pada tulang.

4. KESIMPULAN

Senyawa bertanda ^{175}Yb -EDTMP yang telah berhasil dibuat memiliki pH sekitar 7, berbentuk cairan, jernih, kemurnian radiokimia $98,66 \pm 0,53\%$, bermuatan listrik negatif, lipofilisitas (P) = $0,0135 \pm 0,003\%$, ikatan dengan protein plasma manusia sebesar $8,94 \pm 0,66\%$, dan ikatan dengan hidroksiapatit sebesar $94,78 \pm 2,16\%$. Senyawa bertanda ^{175}Yb -EDTMP masih stabil selama sembilan hari penyimpanan pada temperatur kamar dengan kemurnian radiokimia di atas 95% ($98,62 \pm 0,83\%$).

Berdasarkan hasil yang diperoleh, senyawa bertanda ^{175}Yb -EDTMP memiliki karakteristik fisiko-kimia yang memenuhi syarat untuk terapi paliatif akibat metastase kanker ke tulang. Untuk memastikan apakah senyawa bertanda tersebut dapat digunakan di bidang kedokteran nuklir, maka harus didukung dengan uji preklinis pada hewan percobaan dan uji klinis pada volunteer.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Sdr. Nana Suherman, Sdr. Titin Sri Mulyati dan Sdr. Uu Sumantri yang telah membantu penulis di dalam penelitian ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Sdr. Hotman Lubis dan Sdr. Abidin dari PRR-BATAN yang telah membantu dalam persiapan iradiasi target di reaktor Serba Guna - G.A. Siwabessy - Serpong.

6. DAFTAR PUSTAKA

1. Washiyama K, Amano R, Sasaki J, Kinuya S, Tonami N, Shiokawa Y et al. ^{227}Th -EDTMP. A potential therapeutic agent for bone metastasis. *J Nucl Med Biol* 2004;31(7):901-8.
2. Toegel S, Mien LK, Wadsak W, Eidherr H, Viernstein H, Kluger R, et al. In vitro evaluation of no carrier added, carrier added and cross-complexed ^{90}Y -EDTMP provides evidence for a novel "foreign carrier theory". *J Nucl Med Biol* 2006;33:95-9.
3. Uehara T, Jin ZL, Ogawa K, Akizawa H, Hashimoto K, Nakayama M, et al. Assessment of ^{186}Re chelate-conjugated bisphosphonate for the development of new radiopharmaceuticals for bones. *J Nucl Med Biol* 2007;34(1):79-87.
4. Taskar NP, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med* 2004;45(8):1358-65.
5. Unni PR, Kothari K, Pillai MRA. Radiochemical processing of radionuclides (^{105}Rh , ^{166}Ho , ^{153}Sm , ^{186}Re and ^{188}Re) for targeted radiotherapy. In: Therapeutic applications of radiopharmaceuticals. IAEA-TECDOC-1228. Proceedings of an International Seminar; 1999 Jan 18-22; Hyderabad, India. Vienna: IAEA; 2001. p. 90-8.
6. Fischer M. New aspects of radionuclide therapy of bone and joint diseases. In: Therapeutic applications of

- radiopharmaceuticals. IAEA-TECDOC-1228. Proceedings of an International Seminar; 1999 Jan 18-22; Hyderabad, India. Vienna: IAEA; 2001. p. 18-22.
7. Chakraborty S, Unni PR, Venkatesh M, Pillai MRA. Feasibility study for production of ¹⁷⁵Yb : A promising therapeutic radionuclide. *J Appl Radiat Isot* 2002;57:295-301.
 8. Neves M, Kling A, Lambrecht RM. Radionuclide production for therapy radiopharmaceuticals. *J Appl Radiat Isot* 2002;57(5):657-64.
 9. Rahman M. Radiopharmaceuticals of DTPA, DMSA and EDTA labelled with holmium-166. In: Therapeutic applications of radiopharmaceuticals. IAEA-TECDOC-1228. Proceedings of an International Seminar; 1999 Jan 18-22; Hyderabad, India. Vienna: IAEA; 2001. p. 118-24.
 10. Riccabona G, Naveda RM, Oberlandstatter M, Donnemiller E, Kendler D. Trial to optimize dosimetry for ¹⁵³Sm-EDTMP therapy to improve therapeutic effects. In: Therapeutic applications of radiopharmaceuticals. IAEA-TECDOC-1228. Proceedings of an International Seminar; 1999 Jan 18-22; Hyderabad, India. Vienna: IAEA; 2001. p. 112-7.
 11. Das T, Chakraborty S, Unni PR, Banarjee S, Samuel G, Sarma HD et al. ¹⁷⁷Lu-labeled cyclic polyaminophosphonates as potential agents for bone pain palliation. *J Appl Radiat Isot* 2002;57(2):177-84.
 12. Bayouth JE, Macey DJ, Kasi LP, Forsella FV. Dosimetry and toxicity of samarium-153-EDTMP administered for bone pain due to skeletal metastases. *J Nucl Med* 1994;35:63-9.
 13. Mathew B, Chakraborty S, Das T, Sarma HD, Banerjee S, Samuel G, et al. ¹⁷⁵Yb labeled polyaminophosphonates as potential agents for bone pain palliation. *J Appl Radiat Isot* 2004;60(5):635-42.
 14. Aziz A. Penandaan ligan etilendiamintetrametilen fosfonat (EDTMP) dengan radionuklida ¹⁷⁵Yb. *JSTNI* 2009;10(1):25-35.
 15. Aziz A. Pembuatan dan uji kualitas radioisotop iterbium-175 (¹⁷⁵Yb) untuk terapi melalui reaksi inti (n, γ) di reaktor TRIGA 2000 Bandung. *JSTNI* 2005;6(1):25-47.
 16. Gunawan AH, Mutalib A, Aguswarini S, Karyadi, Bagiawati S, Abidin. Evaluasi biologis radiofarmaka ¹⁸⁶Re-EDTMP sebagai alternatif bone pain palliative agent. Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknik Nuklir; 14-15 Juni 2005; P3TKN-BATAN Bandung; 46-52.
 17. Neves M, Gano L, Pereira N, Costa MC, Costa MR, Chandia M, et al. Synthesis, characterization and biodistribution of bisphosphonates Sm-153 complexes: correlation with molecular modeling interaction studies. *J Nucl Med Biol* 2002;29:329-38.

