

Urania

Jurnal Ilmiah Daur Bahan Bakar Nuklir

Beranda jurnal: <http://jurnal.batan.go.id/index.php/urania/>



PEMBUATAN SENYAWA BERTANDA ^{131}I -MIBG DENGAN PENINGKATAN DOSIS TERAPI

Maskur¹, Chairuman¹, Yono Sugiharto¹, Khoirunnisa Fauziah Asyikin¹,
Triningsih¹, Sulaiman¹

¹ Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka – BATAN
Kawasan Puspiptek Gd. 11, Tangerang Selatan, Banten 15314
e-mail: maskur@batan.go.id

(Naskah diterima: 08–01–2021, Naskah direvisi: 12–02–2021, Naskah disetujui: 26–02–2021)

ABSTRAK

PEMBUATAN SENYAWA BERTANDA ^{131}I -MIBG DENGAN PENINGKATAN DOSIS TERAPI.

Senyawa bertanda ^{131}I -MIBG telah berhasil diproduksi di Indonesia. Namun, konsentrasi radioaktivitas dan dosis radioaktivitas per botol masih kecil jika dibandingkan dengan produk komersial dari luar negeri yang beredar di pasaran. Saat ini, dosis radioaktivitas = 25 mCi/vial dan konsentrasi = 5 mCi/mL. Permasalahan yang dihadapi jika konsentrasi radioaktivitas dan dosis radioaktivitas per vial ditingkatkan maka produk menjadi tidak stabil dan terurai karena dampak radiolisis. Produk komersial global umumnya dosis radioaktivitas = 100 mCi/vial dan konsentrasi 10 mCi/mL. Pada penelitian ini telah dilakukan upaya peningkatan (*scale up*) konsentrasi dan dosis radioaktivitas per vial. Metode yang digunakan yaitu dengan meningkatkan jumlah benzyl alkohol dari 9 $\mu\text{L}/\text{mL}$ menjadi 10 $\mu\text{L}/\text{mL}$ larutan ^{131}I -MIBG. Selain itu, penambahan buffer fosfat yang semula penambahannya dilakukan sebelum proses pemurnian dirubah menjadi setelah proses pemurnian. Hasil penandaan diperoleh ^{131}I -MIBG sebanyak 153 – 254 mCi dengan randemen proses antara 33,60 - 51,94 %. Konsentrasi radioaktivitas cukup besar, yaitu antara 9,80 hingga 25,40 mCi/mL dengan dosis radioaktivitas 100 hingga 222 mCi/vial. Untuk menyesuaikan kebutuhan pasar maka ^{131}I -MIBG produk BATAN dikemas dalam 100 mCi/vial dan konsentrasi 5-13 mCi/mL. Hal ini menunjukkan bahwa pembuatan senyawa bertanda ^{131}I -MIBG dengan peningkatan dosis terapi telah berhasil dilakukan dengan baik.

Kata kunci: Senyawa bertanda ^{131}I -MIBG, konsentrasi radioaktivitas, dosis terapi.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF LABELED COMPOUND OF ^{131}I -MIBG FOR INCREASING THERAPEUTIC DOSES. Nowadays, the labeled compound of ^{131}I -MIBG has been successfully produced in Indonesia. However, the concentration of radioactivity and dose of radioactivity per vial is still small when compared to commercial products from abroad available in the market. Currently, the dose of radioactivity achieved is 25 mCi/vial with a concentration of 5 mCi/mL. Problems arise if the radioactivity and dose of radioactivity per bottle are enlarged, where the product becomes unstable and breaks down because of the effects of radiolysis. The generally global commercial products contain a dose of radioactivity = 100 mCi/vial with a concentration of 10 mCi/mL. By this research efforts have been made to increase the concentration and dose of radioactivity per bottle. The method used was by increasing the amount of benzyl alcohol from 9 μL / mL to 10 μL / mL of ^{131}I -MIBG solution. Other than that, the addition of phosphate buffer which was originally added before the purification process was switched to after the purification process. The result of labeling was ^{131}I -MIBG 153 - 254 mCi with process yield between 33.60 and 51.94%. The radioactivity concentration was quite large, i.e., between 9.80 to 25.40 mCi / mL with radioactivity doses ranging from 100 to 222 mCi/vial. However, to adjust to market needs, the I-MIBG of Batan product was then packaged in 100 mCi/vial with a concentration of 5-13 mCi/mL. This workaround shows that the synthesis of labeled compound of ^{131}I -MIBG for scale up therapeutic dose has been successfully carried out.

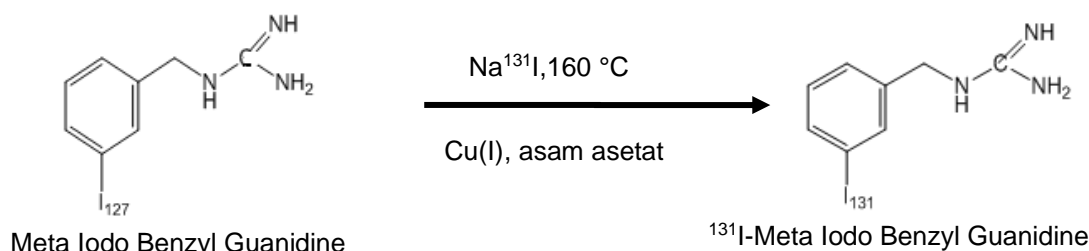
Keywords: Labeled compounds of ^{131}I -MIBG, radioactivity concentration, therapeutic doses.

PENDAHULUAN

Meta Iodo Benzyl Guanidine (MIBG) adalah senyawa obat yang memiliki kemiripan struktur dengan norphineprine yang berada di kelenjar adrenal [1]-[5]. Sintesis MIBG pertama kali dilakukan pada tahun 1980 oleh Wieland MD [6]-[10], MIBG yang ditandai I-123 dan I-131 dapat digunakan untuk diagnosis dan terapi kanker neuroendokrin seperti pheochromocytoma, paraganglioma dan neuroblastoma [2],[11]-[16]. MIBG merupakan senyawa yang *targeted*, yaitu ketika masuk ke

pembuluh darah maka senyawa tersebut akan spesifik menuju organ neuroendokrin [3],[9],[16]-[19]. Senyawa bertanda ¹³¹I-MIBG digunakan untuk diagnosis neuroblastoma dan sejak tahun 1994 telah disetujui oleh *Food Drug of America* (FDA) [16],[19],[20].

Pembuatan senyawa bertanda ¹³¹I-MIBG menggunakan proses pertukaran isotop antara I-127 yang ada dalam senyawa MIBG dengan radioisotop I-131 dan reaksi selengkapnya ditunjukkan pada Gambar 1 berikut ini.



Gambar 1. Reaksi pertukaran isotop penandaan ¹³¹I-MIBG [1].

Pada Gambar 1 ditunjukkan reaksi pertukaran isotop antara I-127 non radioaktif dan I-131 radioaktif. Pertukaran isotop dilakukan pada temperatur 160 °C, Cu(I) berfungsi sebagai katalis radioiodinasi pertukaran isotop [21]. Atom I-131 merupakan radioisotop pemancar partikel beta dan sinar gama. Energi maksimum partikel beta pada 610 keV dan energi sinar gammanya pada 364 keV dengan yield 81 % dengan umur paro 8,04 hari sehingga memenuhi digunakan untuk keperluan diagnosis maupun terapi [22]. Radiofarmaka meta-iodobenzil guanidin bertanda radioisotop ¹³¹I atau ¹³¹I-MIBG adalah radiofarmaka yang telah dikenal dan digunakan secara rutin di berbagai negara di dunia karena spesifik untuk diagnosa maupun terapi kanker neuroblastoma serta jenis kanker neuro endokrin lainnya seperti *pheochromocytoma*, *paraganglioma* [2],[16].

Senyawa ¹³¹I-MIBG terapi dapat terurai akibat radiolisis sehingga I-131 yang terikat MIBG dapat terlepas menjadi I-131 bebas akibat radiolysis [23]. Peruraian ini mengakibatkan penurunan kemurnian radiokimia, dan berdasarkan Farmakope Eropa 8.0 disebutkan batas kemurnian radiokimia ¹³¹I-MIBG untuk terapi tidak boleh kurang dari 92% [11]. Oleh karena itu, pada penelitian ini perlu dilakukan uji stabilitas untuk mempelajari penurunan radiokimia akibat radiolisis. Upaya peningkatan stabilitas dilakukan dengan menambahkan benzyl alkohol yang dapat menghambat masuknya

oksigen dari udara yang bersifat oksidator agar tidak masuk ke dalam larutan. Berdasarkan brosur produk komersial Medhy Physic U.S.A. formula ¹³¹I-MIBG mengandung 1 % V/V benzyl alkohol [24].

Saat ini, formula ¹³¹I-MIBG produk BATAN mengandung benzyl alkohol sebesar 9 µL/mL dan dilakukan penambahan buffer phosphate dengan pH 7,2 sebelum pemurnian dan hasilnya mempunyai spesifikasi dosis radioaktivitas 25 mCi/vial dan konsentrasi 5 mCi/mL [23]. Hasil ini masih di bawah spesifikasi produk impor. Tujuan dari penelitian ini adalah melakukan peningkatan (*scale up*) dosis radioaktivitas per vial dan konsentrasi radioaktivitas agar spesifikasi produk ¹³¹I-MIBG dari BATAN bisa bersaing dengan produk komersial luar negeri, yang umumnya mempunyai dosis radioaktivitas 100 mCi/vial dan konsentrasi radioaktivitas 10 mCi/mL dengan cara meningkatkan jumlah pengawet benzyl alkohol, asam askorbit serta perubahan penambahan buffer phosphate dilakukan setelah proses pemurnian.

METODOLOGI

a. Preparasi kolom penukar anion

Resin penukar anion AG1X8 diaktivasi menggunakan 50 mL HCl 0,1 N kemudian diaduk dan selanjutnya didekantasi selama 1 jam. Setelah itu, dibilas dengan air hingga pH menjadi netral. Disiapkan kolom dari syring 3 mL yang pada bagian bawah diberi glass wool, kemudian ditambahkan 100 mg

resin yang telah diaktivasi. Kolom dibilas dengan aquabidest, dan kolom siap dirangkai dalam sistem untuk proses pemurnian senyawa bertanda ^{131}I -MIBG

b. Pembuatan senyawa bertanda ^{131}I -MIBG terapi

Pembuatan senyawa bertanda dilakukan dengan mereaksikan 2 mg MIBG sulfat dan 300-900 mCi Na^{131}I ditambah $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ sebagai katalis dan 4 mg Sodium bisulfit sebagai reduktor dan pH reaksi diatur 3-4 dengan menambahkan asam asetat glasial. Semua bahan direfluk pada temperatur 160 °C dan setelah 60 menit, proses pemanasan dihentikan, dan dibiarkan dingin pada temperatur kamar. Selanjutnya, ditambahkan aquabidest dan dikocok hingga larut sempurna serta pH diatur menjadi 6 – 7,5 menggunakan larutan NaOH.

c. Proses pemurnian

Senyawa bertanda yang dihasilkan belum murni, masih mengandung pengotor I-131 bebas, dan untuk menghilangkan pengotor maka perlu dilakukan pemurnian. Proses pemurnian dilakukan dengan melewati larutan senyawa bertanda ke dalam kolom penukar anion yang berisi resin Dowex AG1X8 yang telah dipersiapkan. Filtrat yang lolos ditampung sebagai produk senyawa bertanda yang murni.

d. Penambahan bahan pengawet

Paska pemurnian, dilakukan penambahan bahan pengawet berupa benzyl alkohol dan asam askorbit. Penambahan benzyl alkohol sebesar 9 dan 10 $\mu\text{L}/\text{mL}$ produk, kemudian dianalisis dampak stabilitasnya. Penambahan asam askorbit divariasi 0, 0,1, dan 1 mg/mL produk. Selanjutnya dianalisis dampak stabilitasnya.

e. Proses dispensing

Paska pemurnian, produk yang dihasilkan di ukur radioaktivitasnya menggunakan *dose calibrator*. Selanjutnya dilakukan pengenceran dengan aquabidest dan buffer fosfat dengan perbandingan 1:1, jumlah pengencer diatur sedemikian rupa sehingga konsentrasi produk senyawa bertanda ^{131}I -MIBG berkisar 10 – 25 mCi/mL. Selanjutnya ditambahkan benzyl alkohol 10 $\mu\text{L}/\text{mL}$ larutan senyawa bertanda. Asam askorbit ditambahkan sebesar 0,1 mg/1 mL larutan senyawa bertanda ^{131}I -MIBG. Setelah itu disaring dengan filter 0,22 μm di ruang bersih mini cell, kemudian di *dispensing* 100 sampai 130 mCi/vial dan

selanjutnya ditutup septa dan seal aluminium dan dikrimping.

f. Proses sterilisasi

Proses sterilisasi senyawa bertanda ^{131}I -MIBG dilakukan dengan memanaskan vial yang berisi larutan senyawa bertanda ke dalam *autoclave*, temperatur disetting 121 °C dan dipanaskan selama 30 menit. Sebelum dimasukkan ke dalam autoclave, vial tersebut diberi label kertas indikator autoclave. Secara bersamaan dengan vial yang berisi senyawa bertanda juga dimasukkan indikator biologi ke dalam *autoclave*.

g. Uji stabilitas

Uji stabilitas dilakukan pada senyawa bertanda ^{131}I -MIBG terapi yang telah didispensing sekitar 100 mCi/vial dengan konsentrasi radioaktivitas 10 mCi/mL. Senyawa bertanda tersebut masing masing disimpan pada *refrigerator* (2 – 8 °C), dan *freezer* (-15 sampai -20 °C). Indikator stabilitas produk diamati dengan mengukur kemurnian radiokimia secara berkala, produk dinyatakan telah rusak (*expired*) jika kemurnian radiokimianya <92%.

h. Penentuan kemurnian radiokimia

Uji kemurnian radiokimia senyawa bertanda ^{131}I -MIBG dilakukan dengan metode kromatografi. Sebagai fasa diam digunakan kertas Whatman nomer 1 dan fasa gerak berupa campuran larutan n-Butanol : asam asetat : air = 5:2:1. Setelah dilakukan pemisahan secara kromatografi, selanjutnya discan menggunakan TLC Scanner sehingga kemurnian radiokimia dapat diketahui[24].

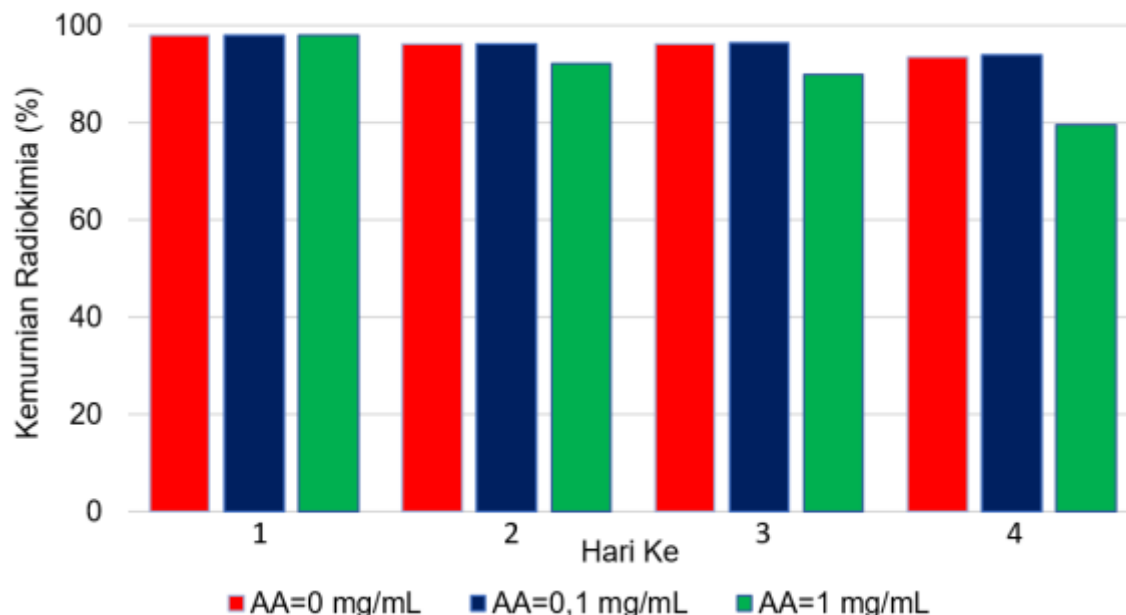
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil uji stabilitas terhadap senyawa bertanda ^{131}I -MIBG dengan konsentrasi radioaktivitas 10 mCi/mL, dosis radioaktivitas 55 mCi/vial, dengan kandungan benzyl alkohol 9 $\mu\text{L}/\text{mL}$ ditunjukkan pada Gambar 2.

Dari data pada Gambar 2 ditunjukkan bahwa jumlah asam askorbit pada formula sintesis senyawa bertanda ^{131}I -MIBG divariasi menjadi 3, yaitu 0; 0,1; 1 mg. Hal ini tidak sesuai dengan prediksi awal dimana semakin banyak kandungan asam askorbit (anti oksidan) maka semakin stabil, namun yang terjadi pada penambahan asam askorbit hingga 0,1 mg/mL, zat tersebut berfungsi sebagai anti oksidant dengan baik sehingga membuat larutan ^{131}I -MIBG menjadi stabil. Pada penambahan asam askorbit 1 mg/mL ternyata membuat larutan produk menjadi tidak stabil. Hal ini terjadi karena ketika

penambahan asam askorbat berlebih, dapat menurunkan pH larutan sehingga berdampak pada peruraian I-131 bebas dari senyawa ¹³¹I-MIBG. Oleh karena itu, dalam pembuatan

¹³¹I-MIBG terapi selanjutnya digunakan asam askorbat dengan 0,1 mg/mL, benzyl alkohol 9 µL/mL, dan hasilnya ditunjukkan pada Tabel 1.



Gambar 2. Pengaruh jumlah asam askorbat terhadap stabilitas kemurnian radiokimia.

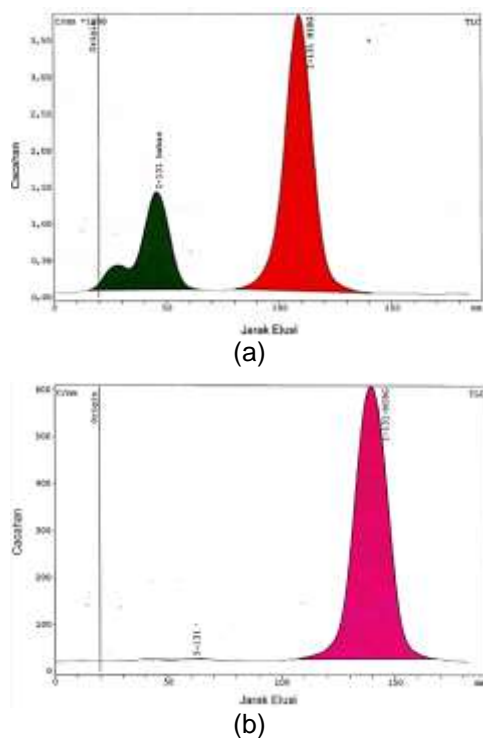
Tabel 1. Hasil pembuatan ¹³¹I-MIBG terapi

No	Radioaktivitas I-131 Bulk (mCi)	Radioaktivitas Produk ¹³¹ I-MIBG (mCi)	Randemen (%)	Kemurnian Radiokimia (%)		Konsentrasi Radioaktivitas Produk (mCi/mL)
				Sebelum pemurnian	Setelah pemurnian	
1	554	278	50,18	87,88	99,80	10,02
2	445	224	50,34	87,29	99,79	10,10
3	218	115	52,75	71,96	99,74	10,05

Pada Tabel 1 ditunjukkan bahwa telah berhasil dilakukan pembuatan senyawa bertanda ¹³¹I-MIBG terapi dengan kandungan zat anti oksidan asam askorbat 0,1 mg/mL dan bahan pengawet benzyl alkohol 9 µL/mL namun kemurnian radiokimia < 90%. Hal ini terjadi karena pertukaran antar atom sejenis (I-127 dalam senyawa MIBG dengan I-131) memiliki kebolehjadian yang tidak terlalu besar. Atom tersebut merupakan unsur yang sama, memiliki golongan atom yang sama, jumlah proton dan elektron yang sama sehingga memiliki sifat kimia yang mirip. Oleh karena itu, proses pertukaran isotop tidak dapat mencapai 100%, sehingga masih terdapat pengotor I-131 bebas[1],[11],[23]. Pengotor tersebut dapat dihilangkan dengan menggunakan resin penukar anion Dowex AG1X8 bentuk Cl⁻ sehingga pengotor I-131 dapat terikat bebas dengan resin sedangkan

I-131 MIBG murni dapat lolos sebagai efluen[23].

Pada Tabel 1 ditunjukkan bahwa senyawa bertanda tersebut sebelum pemurnian mempunyai kemurnian radiokimia <90%, namun setelah pemurnian terjadi kenaikan signifikan menjadi 99%. Pemurnian ini berhasil meningkatkan kemurnian radiokimia secara signifikan sehingga produk menjadi murni, namun kendalanya randemen proses menjadi rendah menjadi sekitar 50% karena selain pengotor I-131 bebas ternyata ¹³¹I-MIBG juga menempel dipermukaan resin. Permasalahan ini belum terselesaikan dan perlu penelitian lanjutan terkait proses pemurnian. Hasil pengukuran senyawa bertanda ¹³¹I-MIBG sebelum dan sesudah pemurnian menggunakan TLC Scanner diperoleh radiokromatogram seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3.

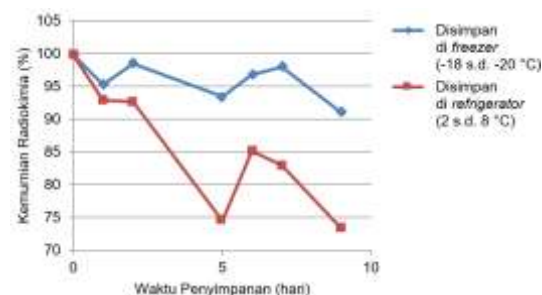


Gambar 3. Kromatogram (a) sebelum pemurnian, dan (b) setelah pemurnian.

Pada Gambar 3.a. ditunjukkan bahwa sebelum dilakukan pemurnian terdapat dua puncak kromatogram yaitu ^{131}I -MIBG pada Rf 0,6-0,8 dan pengotor I-131 bebas pada Rf 0 – 0,2 dengan jumlah pengotor cukup besar. Akan tetapi, pada Gambar 3.b. ditunjukkan bahwa setelah pemurnian pengotornya hampir semua hilang karena senyawa I-131 bebas telah terikat oleh resin. Resin Dowex AG1x8 yang mengandung ion Cl akan tersubstitusi oleh atom I bebas karena atom I memiliki reaktifitas lebih besar dibandingkan ion Cl sehingga dihasilkan produk ^{131}I -MIBG murni[25]. Kemurnian radiokimia ini merupakan hal penting karena jika ada pengotor ^{131}I bebas, maka sebagian akan terakumulasi di thyroid[11]. Hasil uji stabilitas pada senyawa bertanda ^{131}I -MIBG yang mengandung pengawet Benzyl alkohol 9 $\mu\text{L}/\text{mL}$, dosis radioaktivitas 55 mCi/vial dengan konsentrasi 10 mCi/mL yang disimpan pada refrigerator dengan temperatur 2°C sampai 8 °C dan freezer dengan temperatur -18 °C sampai -20 °C. Hasil uji stabilitas senyawa ^{131}I -MIBG dengan mengamati kemurnian radiokimianya ditunjukkan pada Gambar 4.

Pada Gambar 4 ditunjukkan bahwa senyawa bertanda ^{131}I -MIBG terapi yang mengandung Benzyl alkohol 9 $\mu\text{L}/\text{mL}$, yang disimpan di dalam freezer dapat stabil hingga

7 hari dan pada hari ke 9 sudah tidak memenuhi persyaratan karena mempunyai kemurnian <92%.



Gambar 4. Uji stabilitas senyawa bertanda ^{131}I -MIBG terapi.

Produk yang disimpan pada refrigerator dapat stabil hingga 2 hari, sedangkan pada hari ke 3 dan 4 tidak diamati, dan pada hari ke 5 kemurnian radiokimia turun drastis menjadi 75%. Penurunan kemurnian radiokimia tersebut disebabkan karena terjadi radiolisis, kompleks senyawa ^{131}I -MIBG sebagian terurai menjadi I-131 bebas seiring bertambahnya waktu penyimpanan[11],[26]. Pada hari ke 6, MIBG yang disimpan dalam refrigerator terjadi kenaikan radiokimia, namun kenaikannya tidak signifikan, masih dibawah standar keberterimaan (92%)[11]. Hasil tersebut menunjukkan bahwa formula ^{131}I -MIBG yang mengandung benzyl alkohol 9 $\mu\text{L}/\text{mL}$ lebih baik disimpan di dalam freezer. Semakin rendah temperatur penyimpanan, maka senyawa bertanda semakin stabil. Namun, dari data di atas menunjukkan produk masih kurang stabil dan untuk meningkatkan stabilitas maka kandungan benzyl alkohol perlu dinaikkan menjadi 10 $\mu\text{L}/\text{mL}$ dan hasilnya ditunjukkan pada Tabel 2.

Pada Tabel 2 ditunjukkan bahwa telah berhasil dilakukan pembuatan senyawa bertanda ^{131}I -MIBG terapi dengan beberapa kali pengulangan. Radioisotop bulk yang digunakan mulai dari 304 hingga 840 mCi. Radioaktivitas senyawa bertanda yang dihasilkan sebesar 153 hingga 392 mCi, randemen proses 30,24 hingga 51,94%. Randemen ini masih kurang besar sehingga kurang efisien, dan perlu dilakukan penelitian lanjutan. Kemurnian radiokimia yang dihasilkan sangat tinggi yaitu 95,45 hingga 99,82%, dan konsentrasi radioaktivitas 9,8 mCi/mL. hingga 25,4 mCi/mL. Hasil ini merupakan pengembangan formulasi penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh peneliti Yono, dkk (2020). Hasil penelitian pada saat itu hanya diperoleh ^{131}I -MIBG dengan dosis radioaktivitas 25 dan 50 mCi/vial dan konsentrasi radioaktivitas 5 mCi/mL [23].

Tabel 2. Hasil pembuatan senyawa bertanda ^{131}I -MIBG terapi.

No	Radioaktivitas I-131 Bulk	Radioaktivitas Produk ^{131}I -MIBG	Randemen (%)	Kemurnian Radiokimia (%)	Konsentrasi Radioaktivitas (mCi/mL)
1	412	214	51,94	99,82	10,24
2	500	168	33,60	95,45	9,88
3	492	222	45,12	99,24	14,8
4	827	392	47,40	99,15	9,8
5	304	153	50,33	99,19	11,77
6	840	254	30,24	99,22	25,4

Tabel 3. Hasil uji stabilitas senyawa bertanda ^{131}I -MIBG.

No	^{131}I -MIBG	Konsentrasi Radioaktivitas	Dosis Radioaktivitas per vial	Uji Stabilitas		
				Temperatur kamar (18 - 26 °C)	Temperatur refrigerator (2 - 8 °C)	Freezer (-18 sd -20 °C)
1	Diagnosis	10 mCi/mL	5 mCi	7 hari	Tidak diamati	Tidak diamati
2	Terapi	10 mCi/mL	100 mCi	7 jam	3 hari	30 hari

Senyawa bertanda ^{131}I -MIBG yang dihasilkan selanjutnya *dispensing* ke dalam vial dengan dosis 5 mCi/vial (untuk diagnosis) dan 100 mCi/vial (untuk terapi) kemudian dilakukan uji stabilitas. Hasil uji stabilitas senyawa ^{131}I -MIBG selengkapnya ditunjukkan pada Tabel 3.

Pada Tabel 3 ditunjukkan bahwa ^{131}I -MIBG diagnosis dengan konsentrasi 10 mCi/mL dan dosis radioaktivitas 5 mCi/vial disimpan pada temperatur kamar dapat stabil hingga 7 hari. Hal ini menunjukkan bahwa produk tersebut sangat stabil, terutama jika disimpan pada temperatur lebih rendah (refrigerator dan freezer). Pada kegiatan ini tidak dilakukan uji stabilitas ^{131}I -MIBG diagnosis yang disimpan pada refrigerator dan freezer karena pada umumnya senyawa bertanda I-131 MIBG diagnosis paling lama dalam waktu 3 hari paska produksi sudah habis digunakan di rumah sakit ditunjukkan bahwa ^{131}I -MIBG diagnosis dengan konsentrasi 10 mCi/mL dan dosis radioaktivitas 5 mCi/vial disimpan pada temperatur kamar dapat stabil hingga 7 hari. Hal ini menunjukkan bahwa produk tersebut sangat stabil, apalagi jika disimpan pada temperatur lebih rendah (refrigerator dan freezer), tetapi pada kegiatan ini tidak dilakukan uji stabilitas ^{131}I -MIBG diagnosis yang disimpan pada refrigerator dan Freezer karena pada umumnya senyawa bertanda I-131 MIBG diagnosis paling lama 3 hari paska produksi sudah habis digunakan di rumah sakit, sehingga disimpan pada temperatur kamar saja sudah aman apalagi jika disimpan pada refrigerator dan freezer. Senyawa bertanda ^{131}I -MIBG terapi dengan konsentrasi 10 mCi/mL dan dosis

radioaktivitas 100 mCi/vial disimpan pada temperatur kamar dapat stabil hanya 7 jam, sedangkan yang disimpan di refrigerator dapat stabil hingga 3 hari, dan yang disimpan di freezer ternyata sangat stabil hingga waktu 30 hari. Hal ini terjadi karena ketika senyawa bertanda ^{131}I -MIBG dengan dosis besar mudah mengalami peruraian sehingga radioisotop I-131 yang terikat pada ^{131}I -MIBG sebagian terurai menjadi I-131 bebas[21],[23]. Proses radiolisis tersebut dapat dihambat dengan melakukan penyimpanan pada temperatur rendah, semakin rendah temperatur penyimpanan maka produk akan semakin stabil.

Senyawa bertanda ^{131}I -MIBG terapi yang dihasilkan dari litbang ini sangat baik, bahkan konsentrasi radioaktivitas yang diperoleh cukup tinggi yaitu 25,4 mCi/mL. Namun, karena kebutuhan konsumen di rumah sakit konsentrasinya antara 5-10 mCi/mL, maka produk komersial BATAN dibuat dengan spesifikasi konsentrasi 5-13 mCi/mL dengan asumsi produk awal konsentrasi 13 mCi/mL, dan saat digunakan oleh konsumen berkisar 5-10 mCi/mL. Perbandingan ^{131}I -MIBG produk BATAN dan produk impor ditunjukkan pada Tabel 4.

Pada Tabel 4 ditunjukkan bahwa jika dibandingkan antara produk senyawa bertanda ^{131}I -MIBG komersial produk luar negeri seperti Iba (Perancis)[27], Polatom (Polandia)[28], BRIT (India)[29], IZOTOP (Hungaria)[30] dan hasil litbang PTRR. Data tersebut menunjukkan ternyata produk ^{131}I -MIBG komersial PTRR Batan jauh lebih stabil, dan ini merupakan kesuksesan yang membanggakan.

Tabel 4. Spesifikasi produk ¹³¹I-MIBG terapi komersial.

No	Produsen	Kemurnian Radiokimia (%)	Konsentrasi Radioaktivitas (mCi/mL)	Dosis Radioaktivitas /vial	Expired Date (Penyimpanan dalam freezer temperatur -15 sd -20 °C)
1	Iba, Francis	≥92%	10	50, 100, 150	7 hari
2	Polatom, Polandia	≥92%	10-20	100	9 hari
3	BRIT, India	≥94%	5-15	100	3 hari
4	IZOTOP	≥90%	9-11	100	5 hari
5	Hasil Litbang PTRR	≥92%	5-13	100	30 hari

SIMPULAN

Peningkatan konsentrasi dan dosis radioaktivitas dalam pembuatan senyawa bertanda ¹³¹I-MIBG dosis terapi telah berhasil dilakukan. Produk komersial PTRR yang terdaftar di NIE konsentrasi awalnya ≤5 mCi/mL telah berhasil ditingkatkan menjadi 5 - 13 mCi/mL, dan dosis radioaktivitas awalnya ≤25 mCi/vial telah ditingkatkan menjadi 100 mCi/vial. Hasil uji stabilitas ¹³¹I-MIBG terapi dosis ±100 mCi/vial dengan konsentrasi ±10 mCi/mL yang disimpan pada temperatur kamar (18 - 26 °C) stabil hingga 7 jam, bila disimpan di refrigerator (2 - 8 °C) stabil hingga 3 hari, dan yang disimpan di dalam freezer (-18 sampai -20 °C) stabil hingga 30 hari. Hal ini menunjukkan bahwa PTRR BATAN telah berhasil mengembangkan senyawa bertanda ¹³¹I-MIBG terapi dengan kualitas yang sama dari produk komersial luar negeri, dan bahkan lebih stabil dari produk komersial luar negeri. Peningkatan randemen penandaan masih relatif rendah antara 33,60% hingga 51,94% hal ini tidak ekonomis sehingga perlu dilakukan penelitian lanjutan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kami sampaikan kepada Dr. Rohadi Awaludin selaku Kepala PTRR yang telah mengizinkan dan mendukung kami melakukan kegiatan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] P. Purwoko, A.H. Gunawan, Maskur, and C. N. Ardianto. "Preparasi ¹³¹I-MIBG: Radiofarmaka diagnosis dan terapi neuroblastoma," *Jurnal Forum Nuklir*, vol. 6, no. 1, hal. 56–64, 2012.
- [2] D. Kayano, and S. Kinuya, "Current Consensus on I-131 MIBG therapy," *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 52, no. 4, pp. 254-265, 2018.
- [3] N. Pandit-taskar and S. Modak, "Norepinephrine transporter as a target for imaging and therapy," *J. Nucl. Med.*, vol. 58, no. 9, pp. 39–53, 2017.
- [4] S. G. Dubois, et al., "Evaluation of norepinephrine transporter expression and metaiodobenzylguanidine avidity in neuroblastoma: A Report from the children's oncology group," *International Journal of Molecular Imaging*, 2012.
- [5] H. Zhang, F. Xie, M. Cheng, and F. Peng, "Novel meta-iodobenzylguanidine-based copper thiosemicarbazide-1-guanidinomethylbenzyl anticancer compounds targeting norepinephrine transporter in neuroblastoma," *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 62, no. 15, 2019.
- [6] A. Agrawal, V. Rangarajan, and S. Shah, "Theranostics and precision medicine special feature: Review article MIBG (metaiodobenzylguanidine) theranostics in pediatric and adult malignancies," *British Journal of radiology*, vol. 91, 1091, 2018.
- [7] M. Schmidt, "I-131-mIBG therapy in neuroblastoma: established role and prospective applications," *Clin. Transl. Imaging*, vol. 4, no. 2, pp. 87-101, 2016.
- [8] A. T. Susan, E. S. Trout, B. D. Weiss, and M. J. Gelfand, "MIBG in neuroblastoma diagnostic imaging and therapy 1," *Radiographics*, vol. 36, no. 1 pp. 258–278, 2016.
- [9] P. Thomas and A. Piccardo, "Neuroblastoma: MIBG imaging and new tracers," *Nucl. Med.*, vol. 47, pp. 143–157, 2017.
- [10] A. Inaki, K. Yoshimura, T. Murayama, Y. Imai, Y. Kuribayashi, and T. Higuchi, "A phase I clinical trial for ¹³¹I meta-iodobenzylguanidine therapy in patients with refractory pheochromocytoma and paraganglioma: a study protocol," *J. Med. Investigation*, vol. 64, no. 3.4, pp 205-209, 2017.

- [11] T. Betul and E. Kam, "Quality control of iodine-131-labeled metaiodobenzylguanidine," *Nucl. Med. Commun.*, vol. 35, pp. 95-98, 2014
- [12] M. N. Gaze, Y. Chang, G. D. Flux, R. J. Mairs, F. H. Saran, and S. T. Meller, "Feasibility of dosimetry-based high-dose 131 I-meta-iodobenzylguanidine with topotecan as a radiosensitizer in children with metastatic neuroblastoma," *J. Cancer Biother. adn Radiopharm.*, vol. 20, no. 2, pp. 195–199, 2005.
- [13] T. David and K. Pacak, "HHS Public Access," *Cell Tissue Res*, vol. 372, no. 2, pp. 393–401, 2020.
- [14] G. Sipka and Z. Besenyi, "Teranosztikumok 2020-ban: neuroendokrin tumorok," *Magy. Onkol.*, vol. 64, pp. 119–130, October, 2020.
- [15] J. Camilio, W. Erwin, and B. Chasen, "Targeted radionuclide therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: From low-specific-activity to high-specific-activity," *Cancers*, vol. 11, no. 7, pp.10-18, 2019.
- [16] P. M. Rubio, V. Galán, S. Rodado, D. Plaza, and L. Martínez, "MIBG therapy for neuroblastoma: Precision achieved with dosimetry and concern for false responders," *Front. Med.*, vol. 7, pp. 1–7, 2020.
- [17] A. Samim, *et al.*, "Nuclear medicine imaging in neuroblastoma: Current status and new developments," *J. Pers. Med.*, vol. 270, no. 11, pp. 1–22, 2021.
- [18] V. Gonzallo, B. Alejandro, M. Gustavo, J. A. Arantzazu, R. Manuel, and R. Maria, "New targeting agent in selective drug delivery nanocarriers for treating neuroblastoma," *J. Mater. Chem. B*, pp. 1–13, 2015.
- [19] Y. M. C. John, Christy S, "Clinical pharmacology and biopharmaceutics review," in NDA 22-290, Germany: Adre View, pp. 1–32, 2008.
- [20] T. Y. Luo, T.S. Liang, Y.H. Shih, dan W. J. Lin, "Automatic system for synthesizing ¹²³I-MIBG and automatic device for synthesizing and dispensing ¹²³I-MIBG comprising the same," U.S. Patent 9,221,029, issued December 29, 2015.
- [21] W. Amon, R. K. Monique, C, P, H. Cornelis, A, M. Robert, A, A, and B. Jos, H, "Synthesis, radiolabelling and stability of radioiodinated a review," *Appl. Radiat. Isot.*, vol. 45, no. 94, pp. 997–1007, 1994.
- [22] H. Sriyono, Maskur, Abidin, Triyanto, "Optimasi produksi radioiod-131 dari aktivasi neutron sasaran telurium dioksida alam optimation of production radioiodine-131 from neutron activated on natural tellurium dioxide target," *Risal. Fis.* vol. 1, no. 2 33-37, 2017.
- [23] Y. Sugiharto, Maskur dan Chairuman, "Validasi Pembuatan Senyawa Bertanda 131 I-MIBG di PTRR Batan Untuk Diagnosis dan Terapi Neuroblastoma," *Journal of Cis-Trans: Jurnal Kimia dan Terapannya*, vol. 4, no.1, pp. 1-7, 2020.
- [24] AdreView Healthcare, "Iobenguane I 123 injection," diakses Desember 2020 [Online] tersedia: <https://www.gehealthcare.com/-/media/db01c80118664bfb9608573c7528ff58.pdf?la=en-us>.
- [25] Wardiyah, "Kimia Organik," PUSDIK SDM Kesehatan, Jakarta, 2016.
- [26] S. Vallabhajosula, R. P. Killeen and J. R. Osborne, "Altered biodistribution of radiopharmaceuticals: Role of radiochemical/Pharmaceutical," *Nucl. Med. J.*, vol. 40, no. 4, pp. 220–241, 2010.
- [27] Iba Moleculer, product catalogue a complete palletete in nuclear medicine, diakses Desember 2020. [online]: <http://mareengroup.com/divisions/nuclear-medicine/iba/IBA-Products-Catalog.pdf>.
- [28] Polatom, Summary of product characteristic MIBG ¹³¹I for diagnostic use, diakses Desember 2020, [online]: <http://www.polatom.pl/en/production-and-services/products/radiopharmaceuticals-for-diagnostic-and-therapy/metaiodobenzylguanidine-131-mibg-131i-for-therapeutic-use-solution-for-injection/>
- [29] Board of Radiation and Isotope Technology, IOM-50 131 I-MIBG injection, 2004, diakses September 2020 [online]: http://164.100.236.46/docs/rph_ria_cat/RPH_INVIVO/IOM50.pdf.
- [30] Izotop Co.Ltd, I-131 MIBG for therapy, daikses Desember 2020, [online]: http://www.izotop.hu/pdf/ragyo/Radiopharmaceuticals_2018_07_small.pdf.

HALAMAN INI SENGAJA DIKOSONGKAN