

99mTc-GEL GENERATOR PEMBUATAN DAN KEMUNGKINAN PERKEMBANGANNYA DI INDONESIA

A. Hanafiah Ws, Nanny K., Iswandi I., Duyeh S., Kustiwa, Epy Isabela
Pusat Penelitian Teknik Nuklir - Badan Tenaga Atom Nasional.

ABSTRAK

^{99m}Tc-GEL GENERATOR PEMBUATAN DAN KEMUNGKINAN PERKEMBANGANNYA DI INDONESIA. Telah dikembangkan suatu teknik baru untuk memisahkan nuklida teknesium-99m dari nuklida molibdenum-99 dengan sistem kromatografi Gel. Matriks gel terbuat dari campuran zirkonium molibdat dalam bentuk kristal amorf. Faktor sasaran yang digunakan, pH, dan suhu pengeringan, merupakan parameter penting yang mempengaruhi hasil elusi. Dengan kemampuan reaktor TRIGA MARK II Bandung pada daya 700 kW serta iradiasi pada fluks neutron 2×10^{13} n./cm².detik selama 7-9 hari, diperoleh aktivitas sebesar 200-250 mCi molibdat gel per perangkat generator. Elusi dengan larutan NaCl fisiologis memberikan efisiensi sebesar 80-90 %. Sebagai studi tambahan, data penandaan serta percobaan klinis baik terhadap hewan maupun pada pasien volunteer, teknesium-99m hasil elusi dari gel generator tidak menunjukkan penyimpangan dibandingkan dengan penggunaan teknesium hasil produksi rutin PPTN. Diharapkan ^{99m}Tc- Gel Generator di masa datang menjadi penunjang bagi perkembangan kedokteran nuklir di negara berkembang khususnya di Indonesia terutama dalam menghindari ketergantungan pada reaktor berdaya tinggi.

ABSTRACT

PREPARATION AND PROSPECTS OF ^{99m}Tc-GEL GENERATOR IN INDONESIA. A new technique for the separation of technetium-99m from low specific activity of molybdenum-99 through Gel Chromatography system has been developed. The elution yields by using physiological saline is about 80-90%. In addition, the radiopharmaceuticals prepared from the eluted pertechnetate and the biological test were similar to those prepared by using pertechnetate from routine product. It is expected that in the future the ^{99m}Tc Gel Generator will minimally support the development of nuclear medicine in the developing countries especially in Indonesia and is being independent on high flux reactors.

PENDAHULUAN

Teknesium-99m yang merupakan nuklida anak dari molibdenum-99 adalah nuklida ideal yang penggunaannya sangat pesat berkembang dalam bidang kedokteran nuklir. Namun mengingat waktu paruhnya yang cukup singkat, pengadaan nuklida ini menghadapi beberapa kendala terutama ditinjau dari masalah produksi dan distribusinya di negara berkembang.

Di negara yang memiliki reaktor berdaya rendah seperti halnya reaktor TRIGA MARK II di Bandung saat ini, pemisahan teknesium-99m dari molibdenum pada umumnya dilakukan dengan sistem ekstraksi. Sistem ini sederhana dan memberikan efisiensi yang cukup tinggi. Walaupun demikian, pada sistem ekstraksi masih ditemukan beberapa kelemahan yaitu a.l. dibutuhkan tenaga operator yang terampil, residu metil etil keton selain membentuk hasil urai yang toksis, juga berpengaruh pada penandaan beberapa sediaan radiofarmaka (1). Di samping itu, masalah distribusi

untuk konsumen yang jaraknya jauh dari pusat produksi, masih tetap belum teratasi.

Generator kromatografi yang pertama kali dikembangkan di Brookhaven National Laboratory, hanya mungkin dibuat bila molibdenum diperoleh dari hasil fisi (2). Cara ini membutuhkan metode yang cukup rumit dan membutuhkan biaya yang mahal.

Metode sublimasi yang dikemukakan beberapa peneliti (3,4,5), masih belum memuaskan dalam efisiensi hasilnya.

Mengingat pentingnya kegunaan teknesium-99m serta semakin meningkatnya permintaan konsumen akhir-akhir ini, masalah pengadaan nuklida teknesium perlu mendapat perhatian khusus. Di samping kelancaran pengadaan, cara pemisahan dituntut sederhana, sistem alat harus kompak dan *transportable* untuk memudahkan penggunaannya di fasilitas kedokteran nuklir.

Di dalam makalah ini, diungkapkan suatu teknik baru pemisahan nuklida teknesium dari induknya dengan memodifikasi sistem kromatografi alumina dengan sistem Gel serta memanfaatkan reaktor berdaya rendah. Di samping itu dibahas pula beberapa parameter penting yang mempengaruhi pengadaan serta uji kualitas sediaan sesuai dengan persyaratan yang telah ditetapkan.

BAHAN DAN PERALATAN

Fasilitas iradiasi

Fasilitas iradiasi yang digunakan adalah *centre thimble* pada reaktor TRIGA MARK II Bandung dengan fluks sebesar $2 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{detik}$ pada daya 700 kW.

Bahan

Bahan yang digunakan pada umumnya bahan kimia berderajat untuk analisis (p.a.) buatan E. Merck, kecuali zirkonium nitrat teknis dari BDH.

Pembuatan matriks gel

Matriks gel dibuat dengan menambahkan larutan molibdat pH 4-5, tetes demi tetes ke dalam larutan zirkonium nitrat/ oksinitrat pada suhu $\pm 80^\circ\text{C}$ sambil dilakukan pengocokan. pH campuran kemudian dinaikkan menjadi 5-6 dengan penambahan larutan Na- karbonat 1M

Pembentukan gel dibiarkan sempurna dan filtratnya diperiksa terhadap kandungan Mo dengan pereaksi tiosianat. Gel kemudian disaring dan segera dikeringkan pada suhu $80-90^\circ\text{C}$ selama 7-8 jam. Gel kering diukur aktivitasnya dan setelah digerus pada kehalusan 100-200 mesh kemudian dimasukkan ke dalam kolom yang telah disiapkan.

Elusi

Elusi gel dilakukan dengan melakukan larutan NaCl 0,9% ke dalam kolom di atas. Profil serta efisiensi elusi ditentukan dari jumlah aktivitas yang tercacah per satuan volume eluat.

Pengaruh kolom

Ukuran kolom yang digunakan sangat berpengaruh pada profil elusi generator. Pada percobaan ini dipelajari pengaruh diameter serta jumlah gel yang dimasukkan ke dalam kolom.

Evaluasi ^{99m}Tc -Gel Generator

Aktivitas molibdenum-99 di dalam kolom diukur dengan peralatan *dose calibrator* pada hari pertama dan dihitung pada hari berikutnya dengan menggunakan faktor peluruhan.

Efisiensi elusi dihitung dengan membandingkannya terhadap kandungan teknesium-99m yang berada di dalam induk molibdenum-99.

Kandungan molibdenum dalam eluat ditentukan dengan reaksi warna tiosianat, sedangkan kandungan zirkonium ditentukan dengan pereaksi alizarin.

Kemurnian radionuklida diperiksa dengan pencacah saluran ganda (MCA), sedangkan kemurnian radiokimianya ditentukan dengan cara kromatografi kertas Whatman I menggunakan metanol 85% sebagai fase gerak.

Sterilisasi dapat dilakukan dengan pemanasan dalam otoklaf atau menggunakan penyaring bakteri.

Studi biodistribusi dilakukan dengan menandakan eluat ^{99m}Tc -gel generator pada KIT radiofarmaka dan menyuntikkannya pada hewan percobaan untuk kemudian dilakukan *sintigrafi*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Telah dilakukan pembuatan sistem ^{99m}Tc Gel Generator untuk memisahkan teknesium dari molibdenum dengan memungkinkan penggunaan reaktor penelitian berdaya rendah.

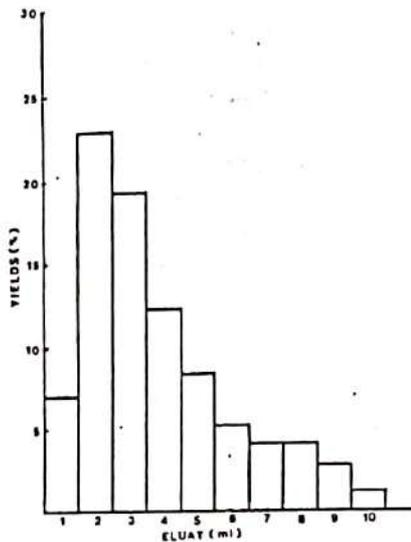
Matriks gel dibuat dari campuran zirkonium nitrat atau oksinitrat dengan larutan molibdat. Zirkonium oksinitrat yang diperoleh dari Aldrich memiliki sifat kelarutan yang kurang sempurna sehingga tidak dapat digunakan untuk percobaan lebih lanjut.

Efisiensi elusi dari gel generator dengan menggunakan zirkonium nitrat atau oksinitrat dari produk lain, memberikan hasil yang mengembirakan (tabel 1).

Tabel 1. Efisiensi elusi teknesium-99m dari sasaran zirkonium nitrat dan zirkonium oksinitrat

Kolom Q	Sasaran	elusi (hari)	Efisiensi (%)	
			5 ml	10 ml
2 cm	Zr-nitrat	1	49,5	78,0
		3	56,0	83,5
		4	56,3	83,3
	Zr-oksi nitrat	1	52,8	74,0
		5	57,5	77,6
		6	60,0	77,4

Profil elusinya seperti yang tertera pada gambar 1.



Gambar 1. Profil elusi kolom generator Zr-Mo

Keterangan gambar

Ukuran kolom : 1,2 x 11 cm

Matriks : 6,5 gram

Kolom dasar : 1 gram

Ditinjau dari bobot molekul, penggunaan zirkonitrat lebih disukai karena jumlah gel yang diperoleh tidak voluminus. Namun mengingat kesulitan untuk mendapatkannya di pasaran, untuk percobaan selanjutnya digunakan zirkonium nitrat dari BDH.

pH eluat yang diperoleh berkisar pada 2,5 - 3,5, tetapi hal ini dapat diatasi dengan penambahan larutan natrium karbonat setelah gel terbentuk, atau dapat pula diatasi dengan melewati eluat pada adsorban zirkonium oksida yang telah dikondisikan dan diletakkan dibagian ujung kolom.

Diameter kolom serta jumlah gel sangat mempengaruhi profil elusi teknesium yang dihasilkan. Diameter yang agak besar serta jumlah gel diatas 5-6,5 gram menurunkan efisiensi elusi seperti tertera pada tabel 2 dan 3.

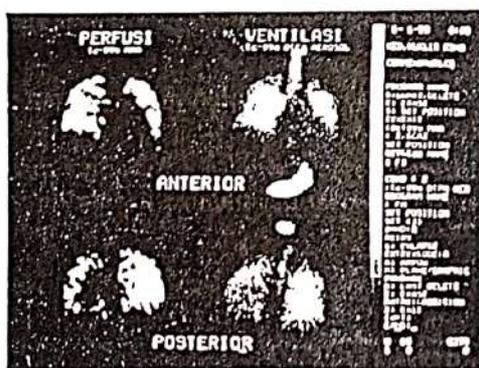
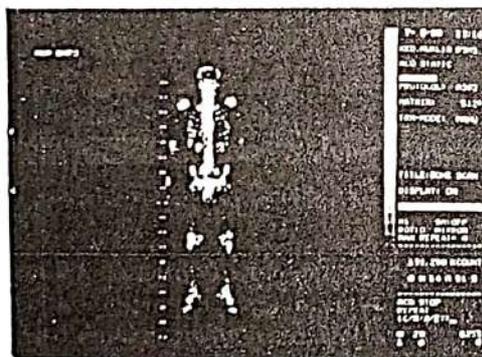
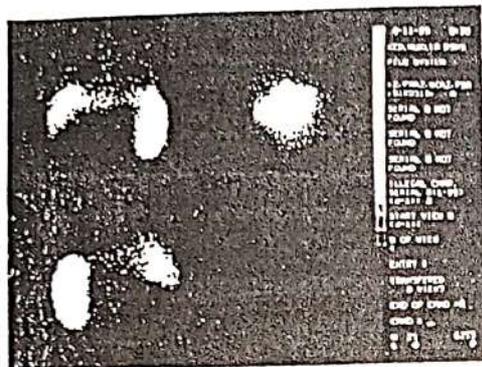
Tabel 2. Efisiensi elusi teknesium-99m dari pasaran Zirkonium nitrat pada perbedaan ukuran diameter kolom.

Diameter kolom (cm)	Elusi (hari)	Efisiensi (%)	
		5 ml	10 ml
2	1	49,5	78,0
	3	56,0	83,5
	4	56,3	83,3
1,25	1	74,7	92,9
	3	75,4	94,0
	4	75,9	94,8
0,8	1	81,6	89,1
	3	85,7	92,6
	4	86,2	94,3

Tabel 3. Elusi teknesium-99m berdasarkan perbedaan jumlah gel (diameter kolom 1,25 cm)

Jumlah gel (gram)	Elusi (hari)	Efisiensi (%)	
		5 ml	10 ml
2,5	1	70,0	80,0
	2	78,0	93,0
	3	78,0	93,5
	4	76,7	91,3
5,0	1	70,6	78,5
	2	81,4	91,0
	3	79,4	91,0
	4	77,0	86,8
6,5	1	76,5	86,0
	2	61,0	91,3
	3	66,5	92,6
	4	58,0	93,7
7,5	1	52,3	71,7
	2	61,8	84,0
	3	65,0	87,0
	4	58,8	82,0

Sebagai studi tambahan di samping uji kualitas yang disyaratkan, telah dicoba pula uji biologi dengan sintilasi pada hewan percobaan serta pasien volunter di rumah-sakit seperti tertera pada gambar 2.



Gambar 2. Tatahan biologi dari berbagai macam radiofarmaka yang ditandai dengan ^{99m}Tc yang dielusi dari generator gel

Hasil yang diperoleh tidak menunjukkan penyimpangan dibandingkan terhadap penggunaan teknesium-99m hasil produksi rutin.

Kemungkinan Perkembangan ^{99m}Tc -Gel Generator di Indonesia.

Program permasyarakatan teknik nuklir untuk maksud damai di Indonesia, nampaknya mendapat tanggapan positif baik dari pemerintah maupun dari masyarakat sendiri.

Ditinjau dari sudut yang terkait dengan masalah yang diuraikan di atas yaitu bidang kedokteran nuklir, mengalirnya permintaan radioisotop telah menunjukkan kenaikan yang pesat dari tahun ke tahun.

Dari tabel 4. terlihat adanya lonjakan produksi teknesium-99m, molibdenum-99 serta iodium-131 yang keseluruhannya digunakan dalam kedokteran nuklir.

Tabel 4. Produksi radioisotop tahunan oleh PPTN selama PELITA IV.

Radioisotop	1984 (mCi)	1985 (mCi)	1986 (mCi)	1987 (mCi)	1988 (mCi)
Na^{24}	--	100	-	-	-
P^{32}	408	200	280	660	485
S^{35}	3.036	2.236	50	25	-
Cr^{51}	146	1.200	4.515	3.990	4.186
Zn^{65}	-	900	75	-	10
Br^{82}	12.620	10.744	4.869	-	-
Tc^{99m}	3.846	8.642	8.026	13.400	19.926
Mo^{99}	12.183	13.773	28.747	24.084	29.354
I^{131}	8.960	9.135	10.478	33.600	43.257
Ir^{192}	10.500	-	-	-	6.000
Au^{198}	-	-	2.000	-	600

Perlu pula dikemukakan bahwa ketiga jenis radioisotop inipun baru digunakan oleh fasilitas kedokteran nuklir yang ada di Bandung dan di Jakarta. Mengingat hal tersebut serta ditunjang pula dengan kendala seperti telah diuraikan di atas, perlu segera adanya pemikiran pengadaan radioisotop yang tepat jadwal dan siap digunakan.

Gel generator yang dibuat dengan kapasitas reaktor TRIGA MARK II saat ini dapat menghasilkan aktivitas gel sebesar 200-250 mCi per perangkat generator. Untuk sementara dapat diperkirakan bahwa kebutuhan teknesium per minggu per rumah-sakit dengan kapasitas tersebut dapat tercukupi.

Dengan penggunaan teknik baru dalam pengadaan teknesium-99m diharapkan kon-

tinuitas produksi ditinjau dari segi teknik ataupun dari segi ekonomi dapat berjalan dengan lancar.

Dari pertimbangan teknis-ekonomis, diharapkan pula sistem ^{99m}Tc -gel generator dapat berkembang dan mendapat tanggapan yang positif

DAFTAR PUSTAKA

1. BOYD R.E., Molybdenum-99 - technetium-99m Generator, *Radiochemica Acta* 30, 123-145 (1982).
2. TUCKER D., GREENE M.W., WEISS A.J., MURRENHOFF A. Methods of Preparation of Some Carrier Free Radioisotopes Involving Sorption on Alumina. BNL-3746 (1958)
3. PERRIER C., SEGRE E., Radioactive Isotopes of Element 43 *Nature* 140, 193 (1937)
4. ROBSON J., BOYD R.E., The Production of Technetium- 99m in : Radioisotope Production. Report of a Study Group Meeting on Radioisotope Production, sponsored by the IAEA, Lucas Heights, Australia, June 1968. IAEA-110, 187-189, 1969.
5. Hanafiah WS., Evaluation on the "Sublitech" Sublimation Technetium Generator. Report of a study group meeting on the Development of ^{99m}Tc Generators Using Low Power Research Reactors, Bandung-Indonesia, 27-30 Oct.1987.