

## STABILITAS RADIOKIMIA NANOPARTIKEL PERAK TERLABEL IODIUM-131 (AgNP-<sup>131</sup>I)

### *RADIOCHEMICAL STABILITY OF SILVER NANOPARTICLE LABELLED IODINE-131 (AgNP-<sup>131</sup>I)*

Endang Sarmini, Enny Lestari, Abidin, Sriyono, Umi Nur Sholikhah,  
Triani Widyaningrum

Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka (PTRR) Badan Tenaga Nuklir Nasional  
(Batan)

E-mail: endang.sarmini@batan.go.id

#### **Abstrak**

Kestabilan merupakan faktor yang harus diperhatikan dalam membuat formulasi suatu sediaan farmasi. Oleh karena itu, stabilitas radiokimia nanopartikel perak (AgNP) berlabel Iodium-131 (<sup>131</sup>I) merupakan parameter sangat penting sebelum digunakan untuk radioterapi. Pembuatan AgNP-<sup>131</sup>I dapat dilakukan dengan metode reduksi dimana dalam penelitian ini AgNP yang akan dilabel dengan <sup>131</sup>I dibuat dengan 3 metode yang berbeda. Ketiga variasi metode tersebut meliputi sintesis AgNP tanpa sentrifugasi (Sampel 1), dengan sentrifugasi 12.210 rpm 30 menit, 4 °C (Sampel 2), dan sampel 3 dari sampel 2 di lakukan resentrifugasi (8000 rpm, 15 menit, 4 °C). Larutan AgNP-<sup>131</sup>I yang terbentuk dari 3 metode tersebut diuji stabilitas radiokimia pada hari ke 1, 2, 5 dan 12 menggunakan metode kromatografi kertas dan menggunakan alat Autoradiografi. Hasil pengujian stabilitas menunjukkan kemurnian radionuklida AgNP-<sup>131</sup>I sebesar 100% dan kemurnian radiokimia diatas 95% untuk ketiga metode tersebut. Sedangkan hasil pengujian stabilitas pada hari ke-12, kestabilan radiokimia AgNP-<sup>131</sup>I masih memenuhi parameter stabilitas radiokimia yaitu diatas 95%.

**Kata kunci:** stabilitas, radiokimia, Iodium-131, *Autoradiografi Scanner*, radiolabeling, nanopartikel perak

#### **Abstract**

*Stabilities is an important factor during pharmaceutical preparations. Therefore, the radiochemical stability of silver nanoparticles (AgNP) labeled Iodine-131 (<sup>131</sup>I) is a very important parameter before being used for radiotherapy. Preparation of AgNP-<sup>131</sup>I can be done by reduction method, AgNP was labeled with <sup>131</sup>I was made in 3 different methods. The three variations of the method include the non-centrifugation of AgNP synthesis (Sample 1), with centrifugation at 12,210 rpm, 30 min, 4 °C (Sample 2), and sample 3 from sample 2 which was recentrifuged (8000 rpm, 15 min, 4 °C). All AgNP-<sup>131</sup>I solution were tested for radiochemical stability on days 1<sup>th</sup>, 2<sup>nd</sup>, 5<sup>th</sup> and 12<sup>nd</sup> using paper chromatography method and analyzed by using an Autoradiography instrument. The stability test results showed 100% radionuclide purity of AgNP-<sup>131</sup>I and radiochemical purity above 95% for all methods. While the stability test results on the 12<sup>nd</sup> day, the radiochemical stability of AgNP-<sup>131</sup>I was still meet the parameters of radiochemical stability which is above 95%.*

#### **PENDAHULUAN**

Perkembangan *nanomedicine* semakin penting karena kemampuannya baik sebagai terapi maupun diagnosa penyakit atau kanker. Kelebihan menggunakan nanopartikel yaitu cepat mendeteksi sel tumor, tepat sasaran dan meminimalkan

dampak pada sel normal [1,2]. Salah satu nanopartikel perak (AgNP) yang dapat digunakan untuk terapi dan diagnosa kanker adalah AgNP yang dilabel dengan radionuklida Iodium-131 (<sup>131</sup>I) dalam bentuk sediaan radiofarmaka AgNP-<sup>131</sup>I [3]. Diagnosa dapat dilakukan menggunakan

SPECT (*Single-Photon Emission Computed Tomography*) [4].

Penggunaan radionuklida  $^{131}\text{I}$  pada proses pelabelan AgNP disebabkan radionuklida tersebut merupakan pemancar gamma dan beta dengan energi emisi gamma 364 keV (79%) dan energi maksimum emisi beta 610 keV (87,2%). Waktu paruh radionuklida  $^{131}\text{I}$  adalah 8,02 hari [5]. Selain itu, teknologi pembuatan radionuklida  $^{131}\text{I}$  dari Tellurium Oksida ( $\text{TeO}_2$ ) alam sudah dikuasai Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka (PTRR)-Batan sebagai Institusi yang mempunyai tugas dan fungsi dalam Bidang Pengembangan Radioisotop dan Radiofarmaka. Pembuatan AgNP- $^{131}\text{I}$  dapat dilakukan dengan membuat AgNP terlebih dahulu. Nanopartikel perak dibuat dari Perak nitrat yang direduksi menggunakan Natrium Borohidrat. Natrium Borohidrat atau dimetil formamide merupakan pereduksi kuat yang digunakan untuk memproduksi AgNP [6]. Selanjutnya AgNP yang terbentuk direaksikan dengan dengan radionuklida  $^{131}\text{I}$  sebagai sediaan radiofarmaka AgNP- $^{131}\text{I}$ . Sediaan radiofarmaka tersebut diuji kestabilan radiokimia menggunakan metode kromatografi. Metode ini dilakukan untuk menentukan kualitas, keamanan dan efikasi produk farmasi maupun radiofarmasi yaitu kemurnian dan stabilitas radiokimia [7].

Kemurnian radiokimia senyawa radiofarmaka harus dimonitor sebelum digunakan oleh pasien. Beberapa metode analitik dapat digunakan untuk mendeteksi dan menentukan pengotor radiokimia dalam sediaan radiofarmaka. Metode yang dapat digunakan yaitu presipitasi [8], kromatografi lapis tipis [9] dan gel [10], elektroforesis kertas [11], penukar ion [12], *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) [13] dan distilasi [14]. Uji

kemurnian radiokimia yang paling mudah dan praktis dilakukan dengan metode kromatografi [15].

Pada penelitian ini dilakukan pengujian stabilitas AgNP- $^{131}\text{I}$  dari 3 metode pembuatan AgNP yang berbeda, diharapkan dari penelitian ini diketahui metode pembentukan AgNP yang paling stabil setelah dilabel dengan  $\text{Na}^{131}\text{I}$ .

## METODE PENELITIAN

### Peralatan dan Bahan

Bahan kimia yang digunakan yaitu Perak Nitrat ( $\text{AgNO}_3$ , E.Merck), Natrium Borohidrat ( $\text{NaBH}_4$ , Sigma Aldrich), Poli-vinil pirolidon (PVP, 360.000 wt, Sigma-Aldrich), Natrium Klorida ( $\text{NaCl}$ , Merck), Radionuklida Iodium-131 (PTRR Batan), Metanol (E.Merck), Aquabides Steril (IPHA), Buffer Fosfat pH 7 (E.Merck), *glass sphere* dan Indikator pH Universal (E.Merck). Peralatan yang digunakan diantaranya Pipet mikro (Eppendorf), Kertas Whatman No. 1, dan peralatan gelas. Instrumen yang digunakan yaitu Spektrofotometer UV-Vis (Lambda32, Perkin Elmer), Autoradiografi (Perkin Elmer), Neraca Analitik (Acculab), Mikrosentrifuge (Scanspeed Labogene), dan Spektrometer Gamma (Canberra)

### Cara Kerja

#### 1. Sintesis Nanopartikel Perak (AgNP)

Pada penelitian ini menggunakan 3 variasi sampel AgNP yaitu tanpa sentrifugasi, 1 kali proses sentrifugasi dan 2 kali proses sentrifugasi. Sampel 1 berasal dari hasil sintesis nanopartikel perak yang disintesis menggunakan metode Umi dkk [16]. Sampel AgNP pada Sampel 1 dilakukan variasi melalui proses sentrifugasi dengan kecepatan 12.210 rpm selama 30 menit pada temperatur  $4^\circ\text{C}$ . Supernatan diambil dan digunakan sebagai Sampel 2.

Pelet pada *tube* tersebut dilarutkan kembali dengan 400  $\mu\text{L}$  Buffer Fosfat pH 7, disentrifugasi kembali dengan kecepatan 8.000 rpm, selama 15 menit, temperatur 4°C. Supernatan diambil sebagai Sampel 3 dan pelet dibuang. Masing-masing sampel dianalisis menggunakan Spektrofotometer UV-Vis.

### 2. Pelabelan Nanopartikel Ag dengan Iodium-131

Sebanyak 1 mL Chloramine-T (N-chlorobenzenesulfonamide) sebagai oksidator direaksikan dengan 1 gram *glass sphere* sampai terendam selama 15 menit. Selanjutnya ditambah 2,36 mCi/1,5 mL larutan  $^{131}\text{I}$ . Campuran diinkubasi pada suhu ruang selama 10 menit. Ketiga sampel AgNP (1-3) dilabel menggunakan radionuklida  $^{131}\text{I}$  dilakukan pengulangan 2 kali sebagai sampel A dan B. Larutan  $^{131}\text{I}$  sebanyak 500  $\mu\text{L}$  ditambah 1 mL sampel AgNP (1-3), lalu didiamkan selama 30 menit. Selanjutnya dilakukan pengujian stabilitas radiokimia.

### 3. Proses Pengujian Stabilitas Radiokimia AgNP- $^{131}\text{I}$

Untuk evaluasi efisiensi pelabelan, radioaktivitas supernatan  $\text{Na}^{131}\text{I}$  sebelum dan setelah kontak dengan AgNP diukur dengan kromatografi kertas menggunakan Whatman no 1. Kertas Whatman No.1 diberi tanda dari -2 sampai 14 digunakan sebagai fasa diam. Sampel AgNP- $^{131}\text{I}$  (1-3) dicuplik 1  $\mu\text{L}$  ditotolkan pada angka "0" dibuat duplo lalu dikeringkan. Larutan pengelusi menggunakan metanol 75 % disiapkan dalam chamber dengan ketinggian larutan  $\pm 1$  cm. Kertas Whatman No. 1 (17 x 1 cm) yang sudah berisi sampel dimasukkan ke dalam chamber. Proses elusi sampai pada garis yang ditandai (10). Hasil elusi dikeringkan, dibungkus dengan isolasi untuk mencegah kontaminasi dan

dianalisis dengan Autoradiografi. Metode ini diulang pada hari ke-2, 5 dan 12.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil analisis menggunakan Spektrofotometer UV-Vis menunjukkan semua sampel merupakan nanopartikel Ag. Hal ini ditunjukkan adanya *Surface Plasmond Resonance* (SPR) pada panjang gelombang sekitar 400 nm pada sampel 1 sampai 3 seperti pada Gambar 1. *Surface Plasmond Resonance* (SPR) pada panjang gelombang sekitar 400 nm merupakan SPR karakteristik dari nanopartikel perak [17].

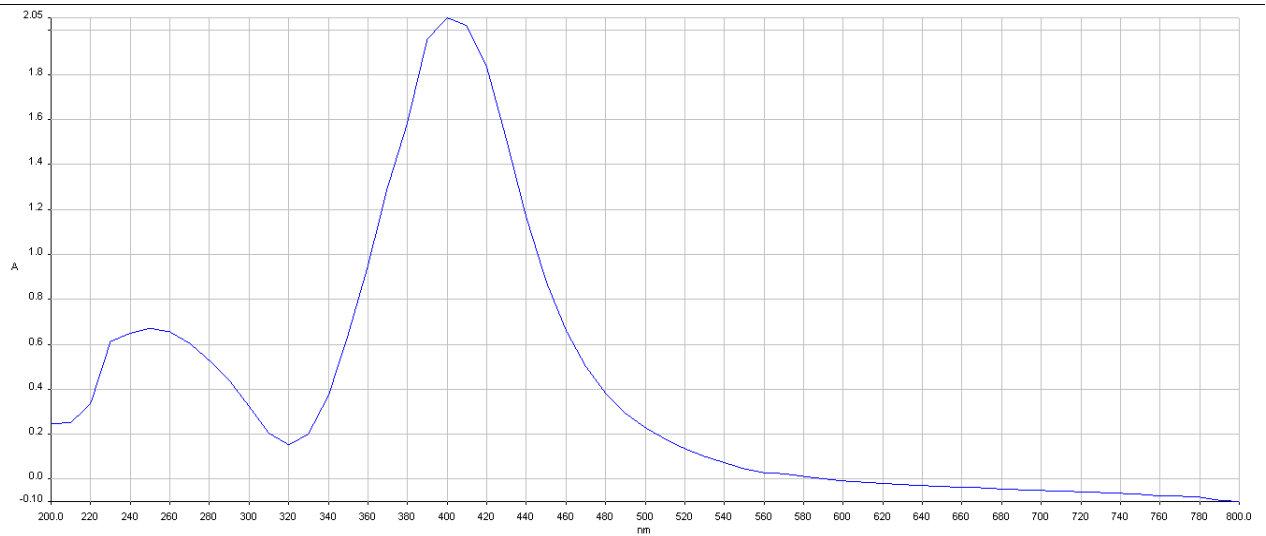
Nanopartikel perak dilabel dengan  $^{131}\text{I}$  dan dilakukan uji stabilitas hasil pelabelan AgNP dengan  $^{131}\text{I}$ . Berdasarkan hasil pengamatan pada Tabel 1 dan 2. Semua sampel AgNP mempunyai pH basa yaitu 12. Pada sampel 1 A dan B menunjukkan hasil warna merah dan terdapat endapan menunjukkan ketidakstabilan nanopartikel Ag. Hasil ini didukung dengan adanya penurunan kemurnian radiokimia terbesar sekitar 4% dibandingkan dengan sampel 2 dan 3 hanya sebesar 2 dan 1%.

**Tabel 1.** Hasil Pengamatan Uji Stabilitas AgNP- $^{131}\text{I}$

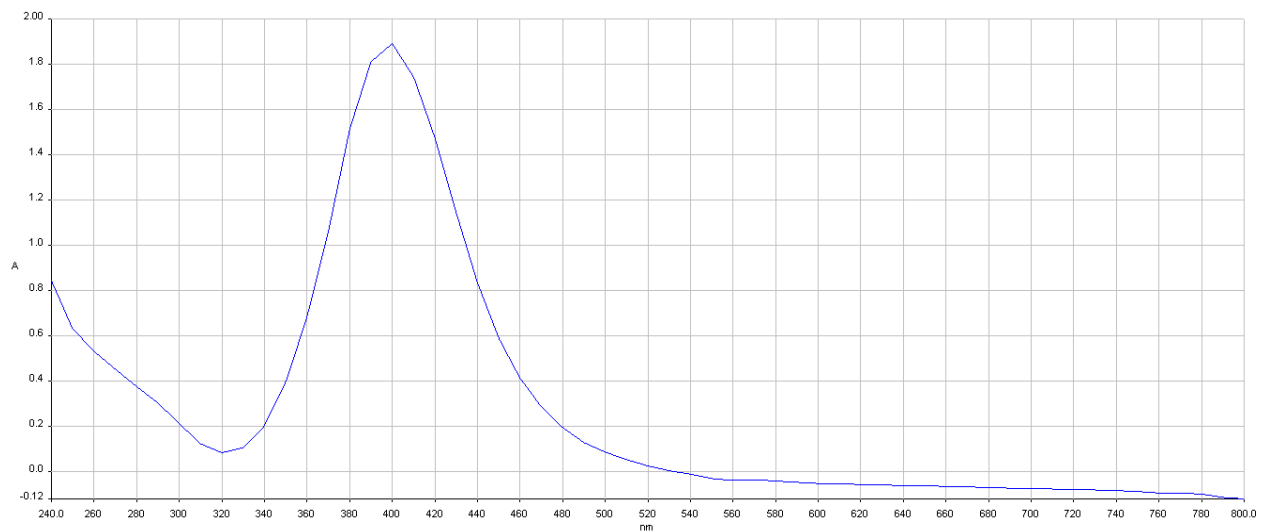
No	Sampel	Pengamatan	pH
1.	1.A	merah, ada endapan	12
	1.B	merah, ada endapan	12
2.	2.A	kuning terang, ada endapan	12
	2.B	kuning terang, ada endapan	12
3.	3.A	kuning terang	12
	3.B	kuning terang	12

**Tabel 2.** Hasil Uji Stabilitas Kemurnian Radiokimia Sampel AgNP- $^{131}\text{I}$

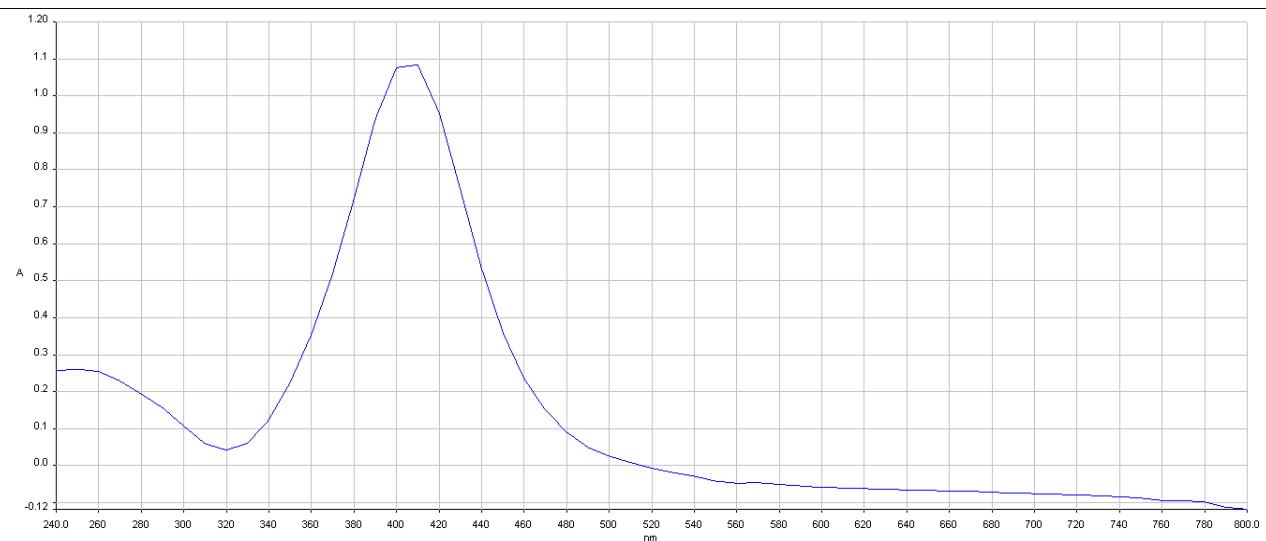
No	Sampel	Kemurnian Radiokimia (%)			
		Hari ke-			
		1	2	5	12
1.	1.A	99,60	99,20	99,85	95,15
	1.B	99,90	99,85	99,55	96,70
2.	2.A	99,80	99,85	99,80	97,65
	2.B	99,90	99,90	98,30	98,70
3.	3.A	99,65	99,85	99,90	98,55
	3.B	99,90	99,85	99,70	99,70



(a)



(b)



(c)

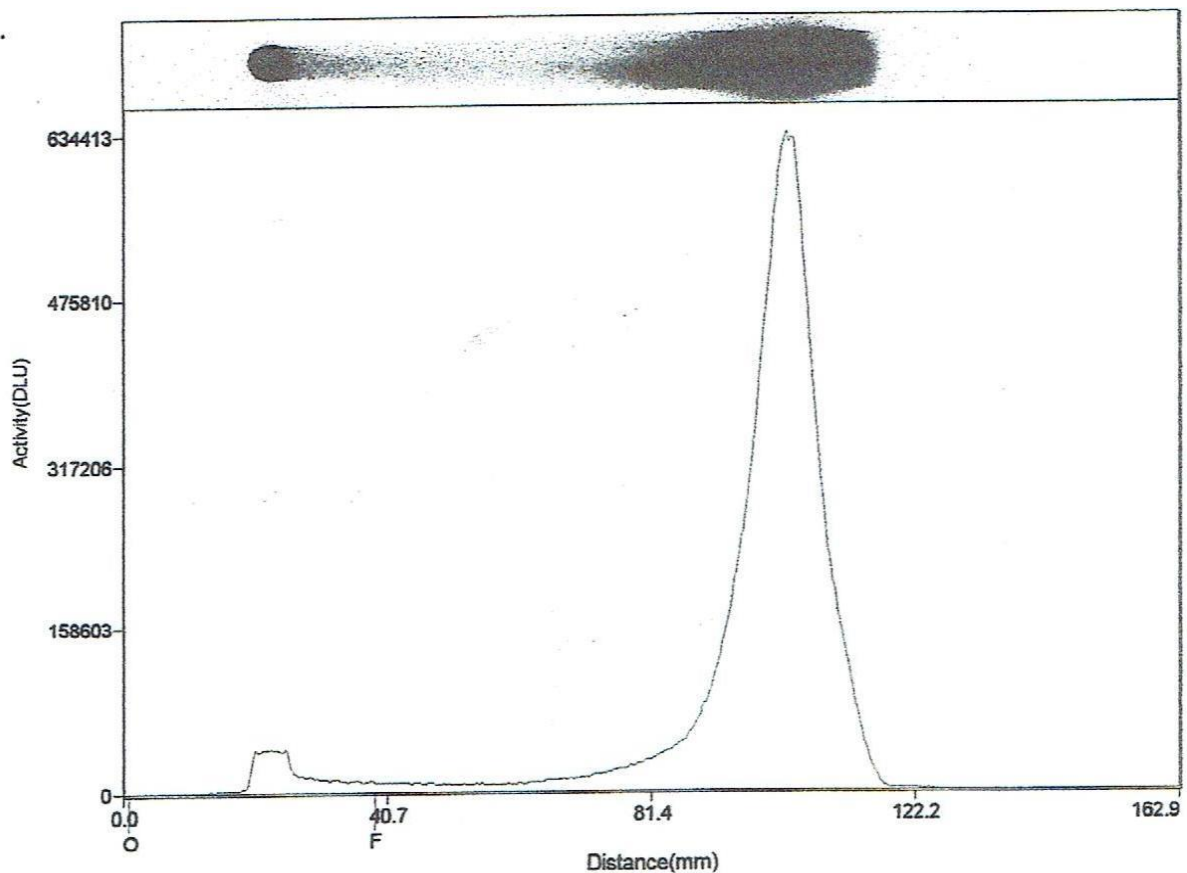
**Gambar 1.** Hasil Analisis AgNP Menggunakan Spektrofotometer UV-Vis: Sampel 1 (a), Sampel 2 (b), dan Sampel 3

Pada Tabel I juga terlihat pH larutan 12. Hal ini memberikan keuntungan yaitu Iodium-131 tidak menguap sehingga kontaminasi yang disebabkan radionuklida  $^{131}\text{I}$  dapat dihindari. Adapun pada Tabel 2 terlihat kemurnian radiokimia pada semua sampel masih di atas 95% setelah hari ke-12. Hal ini menunjukkan bahwa pada proses pelabelan tidak terjadi proses radiolisis yaitu proses dimana terjadi pemutusan ikatan kimia antara radionuklida dengan molekul atau unsur yang menyebabkan terjadinya penurunan kemurnian radiokimia.

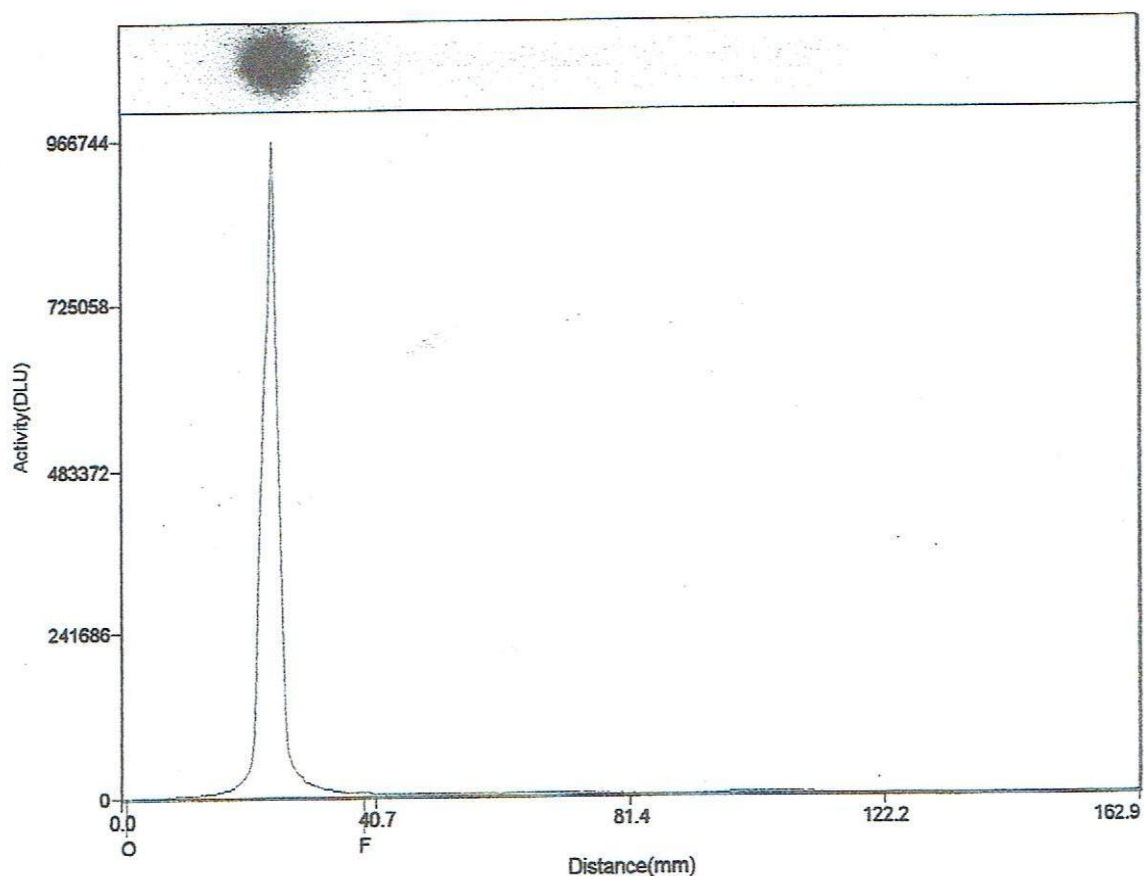
Metode uji kemurnian radiokimia didasarkan pada perbedaan migrasi senyawa-senyawa yang dipisahkan pada suatu sistim yang terdiri dari dari fasa diam dan fasa gerak. Kemurnian

radiokimia perlu dievaluasi karena pengotor dapat menjadi pelacak utama yang beredar di aliran darah yang menyebabkan latar belakang tubuh berlebihan sehinggadapat menutupi hasil diagnostik penyakit dan meningkatkan dosis radiasi ke pasien.

Berdasarkan hasil Tabel 1 terlihat pelabelan pada Sampel 3A dan B lebih stabil daripada hasil pelabelan pada Sampel 1 (A dan B) dan 2 (A dan B). Stabilitas sampel 3 A dan B terlihat dari tidak terbentuk endapan dan larutan berwarna kuning jernih pada hasil pengamatan. Hasil ini didukung dengan hasil pengujian kemurnian radiokimia hingga hari ke-12 masih tinggi (>98%) sehingga sampel  $\text{AgNP}^{131}\text{I}$  stabil (Tabel 2).



**Gambar 2.** Hasil Pengukuran *Bulk*  $\text{Na}^{131}\text{I}$  Menggunakan Autoradiografi



**Gambar 3.** Hasil Pengukuran AgNP-<sup>131</sup>I Sampel 3A Menggunakan Autoradiografi

Hasil pengukuran dengan Autoradiografi pada Gambar 1, Menunjukkan Rf Na<sup>131</sup>I *bulk* sebesar  $\pm 0,8$  sedangkan Gambar 2 Rf hasil pelabelan AgNP dengan I-131 = 0,0 dengan kemurnian radiokimia > 95 %. Hasil evaluasi pelabelan dengan Na-<sup>131</sup>I kemurnian radiokimia yang dihasilkan masih diatas 95%.

### SIMPULAN

Berdasarkan pada kegiatan uji stabilitas AgNP-<sup>131</sup>I dapat disimpulkan bahwa hasil uji stabilitas AgNP-<sup>131</sup>I sampai hari ke-12 tidak terjadi perubahan yang signifikan dengan kemurnian radiokimia > 95 %.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Anung Pujiyanto, S.Si yang telah

memberikan arahan dalam penulisan publikasi ilmiah serta Kementerian Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi atas dibiayainya penelitian ini melalui DIPA BATAN tahun 2016.

### DAFTAR PUSTAKA

- [1] Arati Sharma, SubbaRao V. Madhunapantula and Gavin P. Robertson, (2012), Toxicological considerations when creating nanoparticle based drugs and drug delivery systems?, *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, January; 8(1): 47–69.  
doi:10.1517/17425255.2012.637916
- [2] Shanvi Sachin Gawli and Dipti Hiten Chirmade, (2016), A Review On Radiopharmaceuticals and Radiochemical Method In Analysis, *Indo American Journal of*

- Pharmaceutical Research*, 6: 3,4808-4812.
- [3] Beatris Neacsu, Catalina Cimpanu, Catalina Barna, (2013), Radionuclidic Purity – An Essential Parameter in Quality Control of Radiopharmaceutical, *Romanian Reports in Physics*, Vol. 65, No. 1, 155–167.
- [4] Renata Behra, Laura Sigg, Martin J. D. Clift, Fabian Herzog, Matteo Minghetti, Blair Johnston, Alke Petri-Fink and Barbara Rothen-Rutishauser, (2013), Bioavailability of silver nanoparticles and ions: from a chemical and biochemical perspective, *Journal of the Royal Society Interface*: 20 :20130396,1-15.
- [5] Anna Wyszomirska., (2012), Iodine-131 for therapy of thyroid diseases, Physical and Biological Basis, *Nuclear Medicine Review* 15, 2: 120-123, ISSN 1506-9680.
- [6] Chrastina A. And Schnitzer, J., (2010), Iodine-125 Radiolabeling of Silver Nanoparticles for in vivo SPECT Imaging, *International Journal of Nanomedicine* 5 653-659.
- [7] Ghahramani MR, Garibov AA and Agayev TN, (2014), Determination of Radiochemical Purity of Radioactive Microspheres by Paper Chromatography, *J Chromatogr Sep Tech*, 6:1.
- [8] Sankha Chattopadhyay and Sujata Saha Das, (2009), A Simple and Rapid Technique for Radiochemical Separation of Iodine Radionuclides from Irradiated Tellurium Using An Activated Charcoal Column, *Applied Radiation and Isotopes* 67, 1748–1750.
- [9] D.P. Faria, C.A. Buchpiguel and F.L.N. Marques, (2015), Alternative Chromatographic System for The Quality Control of Lipophilic Technetium-99m Radiopharmaceuticals Such As [<sup>99m</sup>Tc(MIBI)6]<sup>+</sup>, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 48(10): 902–907.
- [10] Caroline M. Cunnane, Lesley M. O'Brien, Lynn A. Waight, and Alistair M. Millar, (2013) Determination of the Radiochemical Purity of <sup>99m</sup>Tc Medronate Injection by Thin Layer Chromatography on iTLC-SG: Effect of Medronate Concentration on The Value Measured, *J. Label Compd. Radiopharm.*, 56, 301–304.
- [11] Azmairit Aziz, Marlina, Muhammad Basit Febrian, (2010), Karakteristik Fisiko-Kimia Senyawa Bertanda <sup>175</sup>Yb-EDTMP, *Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia*, Vol. XI, No. 1, 45-56.
- [12] A. A. Larenkov, A. B. Bruskin, G. E. Kodina, (2015) Preparation of Highly Purified <sup>68</sup>Ga Solutions Via Ion Exchange in Hydrochloric Acid–Ethanol Mixtures, *J. Radioanal Nucl Chem*, Volume 305, 1, 147–160. DOI 10.1007/s10967-015-4089-2.
- [13] G. Luurtsema, H. H. Boersma, M. Schepers, A. M. T. de Vries, B. Maas, R. Zijlma, E. F. J. de Vries and P. H. Elsing, (2016), Improved GMP-compliant Multi-Dose Production and Quality Control of 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-DOPA, *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 1:7,
- [14] Emma Aneheim, Per Albertsson, Tom Bäck, Holger Jensen, Stig Palm and Sture Lindgren, (2015), Automated Astatination of Biomolecules – A Stepping Stone Towards Multicenter Clinical Trials, *Sci Rep.*, 5: 12025, 1-11.
- [15] Hossein Sadeghpour, Mehrosadat Alavi, Majid Shahedi, Seyed Mohammad Entezarmahdi, and

- Amirhossein Sakhteman, (2015), Evaluation of Radiochemical Purities of Some Radiopharmaceuticals in Shiraz Namazi Teaching Hospital, *Trends in Pharmaceutical Sciences*, 1(1): 15-19.
- [16] Umi Nur Sholikhah dkk, (2016), Stability of Silver Nanoparticles as Imaging Materials, *J. Pure App. Chem. Res.*, (3), 173-177, DOI: 10.21776/ub.jpacr.2016.005.03.295
- [17] Vincenzo Amendola, Osman M. Bakr and Francesco Stellacci, (2010) A Study of the Surface Plasmon Resonance of Silver Nanoparticles by the Discrete Dipole Approximation Method: Effect of Shape, Size, Structure, and Assembly, *Plasmonics*, 5:85–97.