

## EVALUASI DAN KARAKTERISASI KIT-KERING RADIOFARMAKA SIPROFLOKSASIN

Nurlaila Zainuddin, Eva Maria Widyasari

Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometri-BATAN, Jl.Tamansari No.71 Bandung 40132  
E-mail : nurlaila@yahoo.com

### ABSTRAK

**EVALUASI DAN KARAKTERISASI KIT-KERING RADIOFARMAKA SIPROFLOKSASIN.** Radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin tersedia dalam bentuk kit-kering yang dikemas dalam dua flakon terpisah, masing-masing berisi ligan siprofloksasin laktat dan reduktor Sn-tartrat. Penyiapan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin dilakukan dengan menambahkan radionuklida  $^{99m}\text{Tc}$  ke dalam larutan ligan siprofloksasin laktat diikuti dengan penambahan larutan reduktor Sn-tartrat. Untuk menjamin keberhasilan penyiapan dan penggunaan radiofarmaka ini diperlukan informasi tambahan bagi pengguna. Selain itu, penelitian ini dilakukan untuk memperoleh beberapa sifat fisikokimia dan biologis  $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin yang dibuat dari kit-kering radiofarmaka siprofloksasin laktat. Pengujian kemurnian radiokimia dilakukan dengan cara instant kromatografi lapisan tipis (ITLC-SG) menggunakan aseton dan larutan diklorometan : metanol : amonium hidroksida : asetonitril (4:4:2:1) sebagai fase gerak. Ikatan protein plasma ditentukan secara in-vitro dengan metode pengendapan menggunakan larutan asam trikloro asetat (TCA) 5% dan lipofilisitas (P)  $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin diketahui dengan menentukan koefisien partisinya dalam pelarut organik-air. Di samping itu, dilakukan juga pengujian pengaruh besarnya volume larutan  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$  terhadap kemurnian radiokimia  $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin. Dari hasil percobaan diperoleh bahwa sediaan  $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin mempunyai kemurnian radiokimia  $95,85 \pm 2,10$  %, ikatan protein plasma sebesar  $58,35 \pm 2,05$  % dan lipofilisitas  $P = 0,024 \pm 0,005$ . Pemakaian larutan  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$  dengan volume lebih besar dari 2 mL memberikan kemurnian radiokimia lebih kecil dari 90 %. Dari hasil penyaringan  $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin diperoleh rendemen penandaan sebesar 44,79 %. Penentuan stabilitas  $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin dan kit-kering siprofloksasin dilakukan dengan melihat kemurnian radiokimianya. Radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin masih dapat digunakan sampai 4 jam setelah penambahan teknesium-99m dengan kemurnian radiokimia  $91,61 \pm 1,60$  %. Uji stabilitas kit kering siprofloksasin menunjukkan bahwa kit-kering tetap stabil sampai 5 bulan penyimpanan pada temperatur  $\pm 4$  °C.

**Kata kunci :** kit-kering, karakterisasi, radiofarmaka, siprofloksasin,  $^{99m}\text{Tc}$ , infeksi

### ABSTRACT

**EVALUATION AND CHARACTERIZATION OF THE RADIOPHARMA-CEUTICAL LYOPHILIZED-KIT OF CIPROFLOXACIN.** The  $^{99m}\text{Tc}$ -ciprofloxacin radiopharmaceutical is available in the lyophilized-kit which is separately packed in two vials, ciprofloxacin lactate and Sn-tartrate, respectively. Preparation of  $^{99m}\text{Tc}$ -ciprofloxacin was performed by adding  $^{99m}\text{Tc}$  radionuclide into ciprofloxacin lactate solution, followed by addition of Sn-tartrate solution. The complement information was needed by user in order to assure the successful preparation and utilization of this radiopharmaceutical. Meanwhile, this investigation was performed to obtain the several physicochemical and biological characters of  $^{99m}\text{Tc}$ -ciprofloxacin prepared from the radiopharmaceutical lyophilized-kit of ciprofloxacin lactate. The radiochemical purity was determined with instant thin layer chromatography (ITLC-SG) using acetone and solution of dichloromethane : methanol : ammonium hydroxide : acetonitrile : (4:4:2:1) as a mobile phases. The plasma binding protein of  $^{99m}\text{Tc}$ -ciprofloxacin was investigated in-vitro by precipitation method using 5% of trichloro acetic acid solution, whereas the lipophilicity (P) was obtained by determination of octanol-water

*particion. Beside that, studies on the effect of volume of  $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$  solution to radiochemical purity of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ciprofloxacin has been carried out. From the experiment, it was obtained that  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ciprofloxacin has  $95.85 \pm 2.10$  % of radiochemical purity, the human plasma binding protein of  $58.35 \pm 2.05$  % and the lipophilicity ( $P$ ) =  $0.024 \pm 0.005$ . The volume more than 2 mL of  $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$  solution on the labelling of ciprofloxacin gave less than 90 % of radiochemical purity. The labelling efficiency of 44.79 % was obtained after filtration of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ciprofloxacin. The stability test on  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ciprofloxacin and ciprofloxacin lyophilized-kit were performed by determining their radiochemical purities. The  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ciprofloxacin was still able to be used until 4 hours after labelling with radiochemical purity of  $91.61 \pm 1.60$  %. The stability determination showed that the ciprofloxacin lyophilized-kit was remained stable 5 month of storage at  $4^\circ\text{C}$*

**Key words :** lyophilized-kit, characterization, radiopharmaceutical, ciprofloxacin,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , infection

## 1. PENDAHULUAN

Radiofarmaka bertanda radionuklida teknesium-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) dapat diformulasi dalam bentuk kit kering, yaitu sediaan yang dikemas secara terpisah dari radionuklidanya. Kit kering tersebut mengandung ligan tertentu yang diformulasi dengan bahan pembantu lainnya kemudian ditandai dengan radionuklida  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  sehingga menghasilkan senyawa kompleks  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ligan, yang secara selektif dapat terakumulasi pada organ tertentu di dalam tubuh sesuai dengan ligan yang digunakan [1].

Penyakit infeksi dapat disebabkan oleh berbagai bakteri yang dapat menyerang berbagai bagian tubuh seperti hati, tulang, kelenjar getah bening, saluran urogenital, persendian dan kelenjar tiroid. Teknik diagnosis dengan metode pencitraan (*imaging*) menggunakan beberapa peralatan, di antaranya *magnetic resonance imaging* (MRI), *ultrasonography* (USG), *computed tomography* (CT-Scan) atau cara lain, kadang-kadang tidak dapat diterapkan secara spesifik untuk lokasi infeksi yang terjadi pada bagian tubuh yang sangat dalam (*deep seated infection*), seperti dalam tulang dan persendian.

Kedokteran nuklir berupaya untuk dapat berperan dalam mendiagnosis penyakit infeksi secara lebih akurat. Untuk maksud ini diperlukan suatu radiofarmaka yang spesifik sehingga apabila disuntikkan ke dalam tubuh manusia, radiofarmaka tersebut akan terakumulasi di daerah terjadinya infeksi.

Radiofarmaka  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -siprofloksasin telah berhasil diteliti penandaannya yang merupakan senyawa berbentuk kompleks khelat dengan radionuklida  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  sebagai inti logamnya [2].

Radiofarmaka ini diharapkan dapat digunakan untuk tujuan diagnosis infeksi dengan teknik nuklir di bidang kedokteran terutama untuk infeksi yang letaknya jauh di

dalam tubuh manusia dan tidak terjangkau dengan metode konvensional.

Dalam penelitian terdahulu telah dilakukan pengembangan pembuatan kit-kering siprofloksasin menggunakan siprofloksasin laktat dalam bentuk larutan infus [3]. Adanya perubahan bentuk senyawa siprofloksasin yang digunakan dalam pembuatan kit-kering mungkin dapat menyebabkan terjadinya perubahan karakteristik radiofarmaka yang dihasilkan. Di samping itu, untuk menjamin keberhasilan dalam penyediaan dan aplikasinya dibutuhkan data teknis yang perlu diinformasikan kepada pengguna.

Untuk memenuhi kebutuhan tersebut, dalam penelitian ini akan dilakukan evaluasi kit-kering radiofarmaka siprofloksasin, meliputi pengaruh volume larutan perteknetat yang ditambahkan dalam peracikan, pengaruh penyaringan terhadap efisiensi penandaan. Pengujian lipofilisitas, ikatan protein plasma dan stabilitas radiofarmaka  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -siprofloksasin dalam plasma darah juga dilakukan dalam penelitian ini.

Dari hasil penelitian ini diharapkan diperoleh data fisiko-kimia, biologis serta data teknis lainnya yang dapat diinformasikan kepada pengguna, untuk menunjang keberhasilan penggunaan kit-kering radiofarmaka siprofloksasin.

## 2. BAHAN DAN TATA KERJA

### 2.1. Bahan dan peralatan

Bahan-bahan kimia yang digunakan adalah teknesium-99m dalam bentuk  $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$  yang diperoleh dari generator  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  buatan PT BATAN Teknologi. Kit-kering radiofarmaka siprofloksasin yang terdiri dari 2 flakon (flakon

A berisi 2 mg siprofloksasin laktat dan flakon B berisi 1 mg reduktor Sn-tartrat) buatan PTNBR-BATAN. Larutan NaCl fisiologis dan akuabides steril produksi IPHA Laboratories, ITLC™-SG buatan PALL Life Sciences, asam klorida, aseton serta pereaksi lain produksi E.Merck dengan tingkat kemurnian pereaksi analisis.

Peralatan yang dipakai antara lain pencacah saluran tunggal (C.Schlumberger) dengan detektor NaI-Tl, timbangan analitis (Sauter), alat sentrifuga, alat pengering beku (*freeze-dryer*, Labconco), *dose calibrator*, pengaduk (Vortex) dan seperangkat alat kromatografi menaik.

## 2.2. Tata kerja

### 2.2.1. Penyiapan radiofarmaka <sup>99m</sup>Tc-siprofloksasin

Sebanyak 1 mL akuabides steril dimasukkan ke dalam masing-masing flakon A dan B, dikocok perlahan hingga larut sempurna. Ke dalam flakon A ditambahkan 0,5–1 mL larutan Na<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> (≈ 5-10 mCi) dan dengan segera ditambahkan 0,5 mL larutan dari flakon B. Campuran dikocok sebentar, diinkubasi selama 15 menit pada temperatur kamar kemudian ditentukan kemurnian radiokimianya menggunakan metode *instant* kromatografi lapis tipis. Selanjutnya dilakukan pengujian karakteristik fisiko-kimianya.

### 2.2.2. Penentuan kemurnian radiokimia <sup>99m</sup>Tc siprofloksasin

Senyawa bertanda <sup>99m</sup>Tc-siprofloksasin ditentukan kemurnian radiokimianya dengan cara *instant* kromatografi lapisan tipis [4]. Sebagai fase diam digunakan ITLC™-SG (1x10 cm) dan sebagai fase gerak digunakan 2 macam pelarut yaitu aseton dan pelarut campuran diklorometan : metanol : amonium hidroksida : asetonitril (4:4:2:1). Kromatogram dipotong-potong sepanjang 1 cm, kemudian dicacah dengan pencacah saluran tunggal dengan detektor NaI-Tl. Pengotor radiokimia dalam bentuk Tc-perteknetat (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>)<sup>-</sup> diperoleh dengan fase gerak aseton dengan harga Rf = 1,0, sedangkan dengan fase gerak campuran diklorometan : metanol : amonium hidroksida : asetonitril (4:4:2:1) dapat dihitung pengotor radiokimia dalam bentuk <sup>99m</sup>Tc-tereduksi (<sup>99m</sup>TcO<sub>2</sub>) dengan Rf = 0,0. Persentase masing-masing pengotor radiokimia dan persentase kemurnian radiokimia <sup>99m</sup>Tc-siprofloksasin

dihitung dengan persamaan (1).

$$\text{Pengotor radiokimia (\%)} = \frac{\text{Jml cacahan pd masing-masing Rf} - \text{LB}}{\text{Jml cacahan pd kromatogram} - \text{LB}} \times 100\% \quad (1)$$

dimana : LB = cacahan latar belakang

$$\text{Kemurnian radiokimia } ^{99m}\text{Tc-siprofloksasin (\%)} = 100\% - [^{99m}\text{TcO}_2 + (^{99m}\text{TcO}_4)] \%$$

### 2.2.3. Pengujian lipofilisitas radiofarmaka <sup>99m</sup>Tc-siprofloksasin

Lipofilisitas radiofarmaka <sup>99m</sup>Tc-siprofloksasin ditentukan dengan metode yang dikembangkan oleh Gano [5]. Ke dalam tabung sentrifuga yang telah berisi 2 mL n-oktanol dan 2 mL larutan NaCl fisiologis ditambahkan 10 – 50 µL (tergantung radioaktivitas) radiofarmaka <sup>99m</sup>Tc-siprofloksasin. Campuran diputar dengan pengaduk *vortex* selama 1 menit, kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3000 putaran per`menit selama 10 menit. Selanjutnya sebanyak 50 -100 µL masing-masing fraksi diambil dan dicacah. Seluruh lapisan n-oktanol dipindahkan ke dalam tabung lain, kemudian ditambahkan larutan NaCl fisiologis dengan volume yang sama, dicampur, disentrifugasi, selanjutnya sebanyak 50 – 100 µL masing-masing fraksi dicacah seperti di atas. Pengerjaan ini diulangi lagi sampai diperoleh nilai koefisien partisi yang relatif konstan. Koefisien partisi dinyatakan sebagai lipofilisitas, seperti persamaan (2).

$$\text{Koefisien partisi} = \text{Lipofilisitas (P)} = \frac{\text{Cacahan n-oktanol}}{\text{Cacahan NaCl fisiologis}} \quad (2)$$

### 2.2.4. Pengujian ikatan protein plasma radio-farmaka <sup>99m</sup>Tc-siprofloksasin

Ke dalam tabung sentrifuga yang berisi 2 mL plasma darah manusia ditambahkan 50 µL radiofarmaka <sup>99m</sup>Tc-siprofloksasin, kemudian dicampur dengan pengaduk *vortex* selama 1 menit. Campuran diinkubasi pada temperatur 37 °C selama 10 menit. Ke dalam campuran ditambahkan 1 mL larutan NaCl fisiologis dan 1 mL larutan asam trikloroasetat (TCA) 5%, diaduk dengan pengaduk *vortex*, disentrifugasi dengan kecepatan 3000 putaran per menit selama 15 menit, selanjutnya supernatan dan endapan dipisahkan. Ke dalam supernatan ditambahkan 1 mL larutan TCA 5%, proses pengendapan dan pemisahan diulangi kembali seperti percobaan di atas. Fraksi endapan dicuci

dengan 1 mL larutan NaCl fisiologis dengan mengocoknya memakai pangaduk *vortex*, disentrifugasi dan endapan dipisahkan dari supernatan. Masing-masing fraksi dicacah dengan alat pencacah saluran tunggal. Besarnya ikatan dengan protein plasma dapat dihitung dengan persamaan (3).

$$\% \text{ Ikatan dengan protein plasma} = \frac{\text{Cacahan endapan}}{\text{Cacahan (endapan + supernatan)}} \times 100\% \quad (3)$$

### 2.2.5. Pengaruh penyaringan $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin terhadap kemurnian radiokimia

Sejumlah tertentu senyawa bertanda  $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin yang diketahui radioaktivitasnya disaring melalui penyaring *millipore* 0,22  $\mu\text{m}$ , kemudian radioaktivitas hasil saringan diukur kembali menggunakan kalibrator dosis. Selanjutnya kemurnian radiokimia  $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin ditentukan dengan metode *instant* kromatografi lapis tipis.

### 2.2.6. Pengaruh volume larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ terhadap kemurnian radiofarmaka $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin

Ke dalam 4 buah flakon A, masing-masing ditambahkan 1 mL akuabides steril, kemudian ke dalam masing-masing flakon tersebut ditambahkan larutan  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$  (8-10 mCi) dengan volume yang bervariasi (1, 2, 3 dan 4 mL). Selanjutnya ke dalam masing-masing flakon tersebut segera ditambahkan 0,25 mL larutan dari flakon B ( flakon B dilarutkan dalam 1 mL akuabides steril). Campuran diinkubasi 10 menit pada temperatur kamar dan kemurnian radiokimianya ditentukan dengan metode *instant* kromatografi lapis tipis.

### 2.2.7. Pengujian stabilitas radiofarmaka $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin

Stabilitas radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin ditentukan dengan melihat kemurnian radiokimianya dari waktu ke waktu. Radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin yang disimpan pada temperatur kamar ditentukan kemurnian radiokimianya pada waktu 0, 1, 2, 3, 4 dan 5 jam menggunakan metode *instant* kromatografi lapis tipis.

### 2.2.8. Pengujian stabilitas kit-kering radiofarmaka siprofloksasin

Stabilitas kit-kering radiofarmaka siprofloksasin ditentukan dengan melihat kemurnian radiokimianya pada waktu-waktu tertentu setelah kit-kering tersebut ditandai dengan radionuklida  $^{99m}\text{Tc}$ . Kemurnian radiokimianya ditentukan menggunakan metode *instant* kromatografi lapis tipis seperti yang telah diuraikan terdahulu.

## 3. PEMBAHASAN

Salah satu faktor yang sangat penting dalam keberhasilan klinis suatu radiofarmaka adalah kemurnian radiokimia. Radiofarmaka dengan hasil klinis yang baik umumnya mempunyai kemurnian radiokimia  $\geq 90\%$  karena diketahui bahwa jumlah pengotor radiokimia  $\leq 10\%$  tidak mengganggu keberhasilan proses penyidikan dengan kamera gamma[6].

Pengujian kemurnian radiokimia  $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin dilakukan dengan metode *instant* kromatografi lapisan tipis seperti yang dikembangkan oleh Siaens[4]. Penggunaan fase diam ITLC-SG dengan fase gerak aseton dapat memisahkan pengotor radiokimia dalam bentuk  $^{99m}\text{Tc}$ -perteknetat ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) dengan  $R_f = 1,0$ ; sedangkan pengotor radiokimia dalam bentuk  $^{99m}\text{Tc}$ -tereduksi ( $^{99m}\text{TcO}_2$ ) akan berimpit dengan  $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin dengan  $R_f = 0,0$ . Bila digunakan campuran diklorometan : metanol : amonium hidroksida : asetonitril (4:4:2:1) sebagai fase gerak dapat memisahkan pengotor radiokimia dalam bentuk tereduksi dengan  $R_f = 0,0$ ; sedangkan  $^{99m}\text{Tc}$ -perteknetat dan  $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin akan bermigrasi ke arah aliran fase gerak. Dengan menggunakan 2 macam fase gerak tersebut di atas dapat diketahui kemurnian radiokimia  $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin yang terbentuk. Pada penelitian terdahulu, metode kromatografi yang digunakan tidak dapat memisahkan pengotor radiokimia dalam bentuk  $^{99m}\text{Tc}$ -tereduksi, dan pengotor dalam bentuk ini dievaluasi secara biologis menggunakan hewan percobaan di mana tidak terjadi akumulasi pada hati [2]. Hasil pengujian kemurnian radiokimia yang dilakukan terhadap beberapa kit-kering radiofarmaka siprofloksasin disajikan pada Tabel 1 memberikan hasil sebesar  $95,85 \pm 2,10\%$ . Kemurnian radiokimia  $^{99m}\text{Tc}$ -siprofloksasin dari percobaan ini memberikan hasil yang hampir sama dengan harga yang diperoleh pada penelitian dari beberapa peneliti sebelum ini

dengan kemurnian radiokimia berkisar antara 92 – 95% [7-9], sedangkan kemurnian radiokimia yang diperoleh oleh Larikka [10,11] mempunyai rentang yang panjang antara 85 – 96 %, namun kemurnian radiokimia hingga 85% masih memberikan hasil klinis yang memuaskan.

**Tabel 1. Pengujian dan karakteristik hasil penandaan kit-kering siprofloksasin dengan radionuklida <sup>99m</sup>Tc**

Jenis pengujian	Hasil
Kemurnian radiokimia	95,85 ± 2,10 %
Ikatan dengan protein plasma	58,35 ± 2,05 %
Lipofilisitas	0,024 ± 0,005
Rendemen penyaringan	44,79 %
Kemurnian radiokimia :	
- sebelum disaring	96,95 %
- setelah disaring	95,36 %

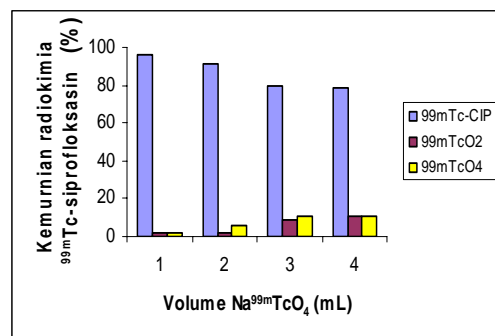
Pada Tabel 1 ditampilkan juga lipofilisitas radiofarmaka <sup>99m</sup>Tc-siprofloksasin, yang menggambarkan kemampuan radiofarmaka tersebut untuk berpenetrasi ke dalam membran lipid secara *in-vivo*. Besarnya lipofilisitas dapat diketahui secara *in-vitro* dengan jalan mengukur nilai koefisien partisinya dalam campuran pelarut organik-air. Dari hasil percobaan dengan lima kali pengulangan diperoleh nilai lipofilisitas P <sup>99m</sup>Tc-siprofloksasin yang cukup rendah (0,024 ± 0,005). Hal ini menunjukkan bahwa sediaan tersebut sangat hidrofilik sehingga sulit untuk melalui membran lipid dan ekskresinya yang terbesar akan melalui ginjal dan kecil kemungkinan melalui sistem hepatobilier.

Besarnya ikatan suatu radiofarmaka dengan protein plasma menunjukkan banyaknya sediaan tersebut terikat dalam protein di dalam darah. Besarnya nilai ikatan ini tidak mempunyai batasan yang spesifik, tetapi sangat tergantung dari sifat dan karakter sediaan tersebut. Ikatan protein plasma suatu sediaan memberikan efek distribusi pada jaringan dan uptake-nya oleh organ atau jaringan sasaran serta plasma clearance (keluaran plasma). Oleh karena itu, ikatan protein plasma untuk suatu radiofarmaka harus selalu ditentukan sebelum penggunaan klinis. Percobaan penentuan ikatan <sup>99m</sup>Tc-siprofloksasin dengan protein plasma yang dilakukan secara *in-vitro* dengan kondisi yang sama seperti di dalam tubuh menggunakan serum darah manusia pada temperatur 37 °C

memberikan ikatan protein plasma sebesar 58,35 ± 2,05 % (Tabel 1). Besarnya nilai ikatan protein plasma dari percobaan ini memberikan hasil yang hampir sama dengan nilai yang diperoleh peneliti terdahulu [5].

Dalam kondisi tertentu, kadang-kadang dilakukan penyaringan untuk memisahkan <sup>99m</sup>Tc-tereduksi (<sup>99m</sup>Tc-koloid) yang terjadi pada sediaan radiofarmaka. Penyaringan radiofarmaka <sup>99m</sup>Tc-siprofloksasin menggunakan penyaring *millipore* 0,22 µm memperlihatkan rendemen hasil yang rendah yaitu sebesar 44,79 % dengan kemurnian radiokimia yang hampir sama antara sebelum dan sesudah penyaringan masing-masing sebesar 96,95 % dan 95,36 % (Tabel 1)

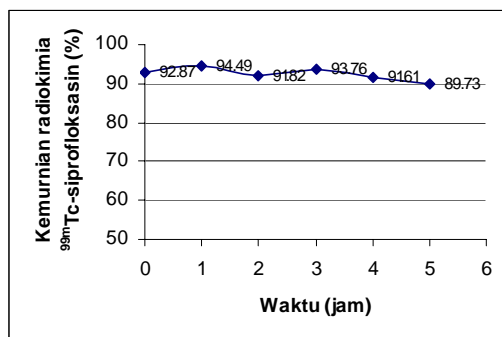
Dalam penggunaan kit-kering radiofarmaka di rumah sakit, bila radioaktivitas generator <sup>99</sup>Mo-<sup>99m</sup>Tc sudah menurun maka diperoleh radionuklida <sup>99m</sup>Tc dengan volume yang cukup besar. Secara teoritis, pemakaian volume yang cukup besar pada radiofarmaka dapat mempengaruhi kemurnian radiokimia yang disebabkan oleh penguraian akibat hidrolisis. Di samping itu, besarnya radioaktivitas memungkinkan terjadinya proses radiolisis, yang dengan adanya air akan membentuk H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Senyawa ini dapat mengoksidasi Sn(II) yang diperlukan untuk mereduksi <sup>99m</sup>Tc(VII) ke tingkat oksidasi yang lebih rendah, dengan berkurangnya daya reduksi ini mengakibatkan tingginya pengotor radiokimia dalam bentuk (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>)<sup>-</sup>. Di samping itu, dapat mengakibatkan terlepasnya <sup>99m</sup>Tc-tereduksi dari senyawa bertanda tersebut [6]. Pengujian pengaruh volume larutan Na<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> terhadap kemurnian radiokimia <sup>99m</sup>Tc-siprofloksasin ditampilkan pada Gambar 1.



**Gambar 1. Pengaruh volume larutan Na<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> terhadap kemurnian radiokimia <sup>99m</sup>Tc-siprofloksasin**

Dari hasil percobaan terlihat bahwa pemakaian volume larutan  $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$  sebanyak 1 hingga 2 mL memberikan kemurnian radiokimia  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -siprofloksasin di atas 90%. Penggunaan larutan  $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$  dengan volume lebih besar dari 2 mL akan terjadi peningkatan persentase pengotor radiokimia dalam bentuk  $(^{99\text{m}}\text{TcO}_4)^-$  dan  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tereduksi. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan volume larutan sampai dengan 2 mL tidak menyebabkan terjadinya penguraian yang dapat mempengaruhi kemurnian radiokimia radiofarmaka tersebut.

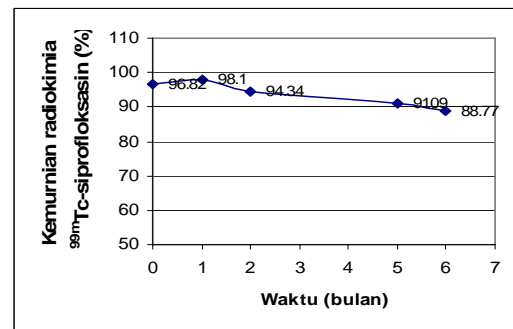
Stabilitas sediaan  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -siprofloksasin yang diperoleh dari penandaan kit-kering siprofloksasin dengan teknesium-99m ditentukan dengan melihat kemurnian radiokimianya. Hasil pengujian yang dilakukan dari waktu ke waktu pada sediaan yang disimpan pada temperatur kamar menunjukkan bahwa radiofarmaka tersebut masih mempunyai kemurnian radiokimia  $\geq 90\%$  hingga 4 jam setelah penandaan. Pengujian pada 5 jam setelah penandaan dengan  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  memberikan kemurnian radiokimia yang lebih rendah dari 90% (Gambar 2). Dari pengujian ini dapat dinyatakan bahwa radiofarmaka tersebut masih dapat digunakan sampai 4 jam setelah penambahan radionuklida  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .



Gambar 2. Stabilitas radiofarmaka  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -siprofloksasin.

Radiofarmaka siprofloksasin yang dibuat dalam bentuk kit-kering dapat disimpan dalam waktu yang relatif lama. Untuk mengetahui waktu kadaluwarsa kit tersebut, dilakukan pengujian stabilitas kit terhadap waktu penyimpanan. Pengujian dilakukan dengan melihat kemurnian radiokimia setelah kit-kering tersebut ditandai dengan radionuklida  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Selama periode pengujian, kit-kering siprofloksasin disimpan dalam lemari es dengan temperatur  $\pm 4^\circ\text{C}$ . Hasil pengujian ditampilkan pada Gambar 3. Dari hasil uji ini terlihat bahwa

setelah disimpan selama lima bulan, kit-kering siprofloksasin yang ditandai dengan radionuklida  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  masih mempunyai kemurnian radiokimia di atas 90 %, di mana harga ini masih memenuhi persyaratan kemurnian radiokimia suatu radiofarmaka yaitu 90 – 100 % [6, 12].



Gambar 3. Stabilitas kit-kering siprofloksasin yang disimpan pada temperatur  $4^\circ\text{C}$ .

#### 4. KESIMPULAN

Radiofarmaka  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -siprofloksasin yang diracik menggunakan kit-kering siprofloksasin dan Sn-tartrat mempunyai kemurnian radiokimia  $95,85 \pm 2,10\%$ , lipofilisitas  $0,024 \pm 0,005$  dan ikatan protein plasma sebesar  $58,35 \pm 2,05\%$ . Volume larutan  $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$  maksimal yang dapat digunakan untuk penandaan kit-kering siprofloksasin adalah 2 mL dengan kemurnian radiokimia  $\geq 90\%$ . Radiofarmaka  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -siprofloksasin masih dapat digunakan selama 4 jam setelah pencampuran dengan radionuklida  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Kit-kering siprofloksasin yang disimpan pada  $4^\circ\text{C}$  mempunyai waktu kadaluwarsa selama 5 bulan.

#### 5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Sdr. Rukmini Iljas yang telah banyak memberikan bantuan dalam pelaksanaan penelitian ini. Ucapan terima kasih disampaikan pula kepada Sdr. Rukruk Rukayah yang telah membantu dalam penyediaan plasma darah manusia.

#### 6. DAFTAR PUSTAKA

1. THEOBALD, A., "Radiopharmaceuticals Using Radioactive Compounds in

- Pharmaceutics and Medicine”, Ellis Horwood Limited, New York (1989) 28 – 57.
2. **HASAN BASRY, T., NURLAILA, Z., RUKMINI, I.**, Formulasi radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -siprifloksasin untuk diagnosis infeksi, Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknik Nuklir 2005, Puslitbang Teknik Nuklir, BATAN, Bandung, 14-15 Juni 2005.
  3. **NURLAILA Z., BASUKI HIDAYAT, RUKMINI I.**, Pengembangan dan aplikasi klinis kit-kering radiofarmaka siprifloksasin (dalam proses untuk dipublikasi)
  4. **SIAENS, R.H., RENNEN, H.J., BOERMAN, O.C., DIERCKX, R., SLEGERS, G.**, Synthesis and comparison of  $^{99m}\text{Tc}$ -enfrofloxacin and  $^{99m}\text{Tc}$ -ciprofloxacin, *J Nucl Med.*, **45**(12) (2004) 2088-2094.
  5. **GANO, L., PATRICIO, L., CANTIHO, G., PENA, H., MARTINS, T., MARQUES, E.**, Ciprofloxacin in imaging of infective versus sterile inflammation, IAEA-TecDoc 1029, Vienna, (1998) 213-220.
  6. **OWUNWANNE, A., PATEL, M., SADEK, S.**, “The Handbook of Radiopharmaceuticals” 1<sup>st</sup> ed., Chapman & Hall Medical, London (1995)20-28.
  7. **BRITTON, K.E., WAREHAM, D.W., DASS, S.S., SOLANKI, K.K., AMARAL, H., BHATNAGAR, A., KARTAMIHARDJA, A.H.S., MALAMITSI, J., MOUSTAFA, H.M., SOROA, V.E., SUNDRAM, F.X., PADHY, A.K.**, Imaging bacterial infection with  $^{99m}\text{Tc}$ -ciprofloxacin (Infecton), *J Clin Pathol.*, **55** (2002) 817-823.
  8. **SONMEZOGLU, K., SONMEZOGLU, M., HALAC, M., AKGUN, I., TURKMEN, C., ONSSEL, C., KANMAZ, B., SOLANKI, K., BRITTON, K.E., USLU, I.**, Usefulness of  $^{99m}\text{Tc}$ -ciprofloxacin (Infecton) scan in diagnosis of chronic orthopedic infections : Comparative study with  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO Leukocyte scintigraphy, *J Nucl Med.*, **42**(4) (2001) 567-574.
  9. **DE WINTER, F., VAN DE WIELE, C., DUMONT, F., VAN DURME, J., SOLANKI, K., BRITTON, K., SLEGERS, G., DIERCKX, R.A., THIERENS, H.**, Biodistribution and dosimetry of  $^{99m}\text{Tc}$ -ciprofloxacin, a promising agent for the diagnosis of bacterial infection, *Eur J Nucl Med.*, **28** (2001) 570 – 574.
  10. **LARIKKA, M.J., AHONEN, A.K., NIEMELA, O., PURONTO, O., JUNILA, J.A., HAMALAINEN, M.M., BRITTON, K., SYRJALA, H.P.**,  $^{99m}\text{Tc}$ -ciprofloxacin (Infecton) imaging in the diagnosis of knee prosthesis infections, *Nucl Med Comm.*, **23** (2002) 167 – 170.
  11. **LARIKKA, M.J., AHONEN, A.K., NIEMELA, O., JUNILA, J.A., HAMALAINEN, M.M., BRITTON, K., SYRJALA, H.P.**, Comparison of  $^{99m}\text{Tc}$ -ciprofloxacin,  $^{99m}\text{Tc}$  white blood cell and three-phase bone imaging in the diagnosis of hip prosthesis infections: improved diagnostic accuracy with extended imaging time, *Nucl Med Comm.*, **23** (2002) 655 – 661.
  12. **BRITTON, K.E., SOLANKI, K.K., WAREHAM, D.W., DASS, S.S.**, Analysis of infecton imaging for patients in the UK., IAEA Coordinated Research Programme, London, 1999.