

EVALUASI PENANDAAN ^{131}I -MIBG RADIOFARMAKA DIAGNOSA DAN TERAPI NEUROBLASTOMA

Laksmi Andri A, Purwoko, , Sri Setyowati, Maskur,
Cahaya Nova Ardianto, Adang Hardi G.
Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka BATAN

ABSTRAK

EVALUASI PEMBUATAN ^{131}I -MIBG SEBAGAI RADIOFARMAKA DIAGNOSA DAN TERAPI NEUROBLASTOMA. Telah dilakukan evaluasi pembuatan ^{131}I -MIBG sebagai radiofarmaka diagnosa dan terapi Neuroblastoma, Preparasi ^{131}I -MIBG dilakukan dengan cara menandai MIBG hasil sintesa dengan radionuklida ^{131}I , hasil penandaan dianalisis dengan kromatografi lapis tipis/kromatografi kertas untuk mengetahui kemurnian radiokimianya. Uji stabilitas ^{131}I -MIBG meliputi uji stabilitas sediaan pada plasma darah manusia, pada suhu kamar, serta pada suhu pendingin (8°C). Hasil sintesis MIBG yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan kemurnian kimia $> 95\%$, penandaan MIBG dengan I-131 telah dilakukan dengan kemurnian radiokimia $> 95\%$. Hasil pengamatan uji stabilitas ^{131}I -MIBG pada suhu kamar menunjukkan bahwa sediaan stabil pada suhu kamar sampai 120 jam. pada plasma darah manusia stabil sampai 141 jam, sedangkan suhu pendingin kulkas (8°C) sediaan stabil 141 jam. Hasil penandaan dari tahun 2010-2012 menunjukkan bahwa sediaan radiofarmaka ^{131}I -MIBG berupa larutan jernih tak berwarna, pH antara 5,5-7,0, steril dan bebas pirogen, kemurnian radiokimia $> 95\%$, dan telah memenuhi persyaratan sebagai sediaan injeksi untuk digunakan diagnosa maupun terapi neuroblastoma di Rumah Sakit.

Kata kunci : radiofarmaka, I-131, MIBG, neuroblastoma, uji stabilitas.

ABSTRACT

EVALUATION FOR PREPARATION OF I-131-MIBG FOR DIAGNOSIS AND THERAPY NEUROBLASTOMA. Evaluation for preparation of ^{131}I -MIBG have been carried out. Production/preparation of ^{131}I -MIBG was carried out by labeling MIBG with I-131, the radiochemical purity of ^{131}I -MIBG was analysed using TLC/paper chromatography. The stability in the human body by using fresh human plasma, at room temperature and at 8°C was carried out. The chemical purity of synthesized MIBG was found to be $> 95\%$, the labeled MIBG with I-131 was analysed using TLC/paper chromatography. The radiochemical purity of ^{131}I -MIBG was obtained at higher than 95%. The stability of labeled MIBG in fresh human plasma and at 8°C was stable up to 141 hours, while at room temperature was stable up to 120 hours. The results of labeling of ^{131}I -MIBG from 2010 -2012 showed that these products were colorless clear solution with pH between 5.5-7.0, sterile and pyrogen-free, radiochemical purity $> 95\%$. The quality control results were found to be met with the requirements of ^{131}I -MIBG injection solution used for diagnosis and therapy of neuroblastoma in Hospital.

Key words: radiopharmaceutical, MIBG, I-131, neuroblastoma, stability test.

PENDAHULUAN

Neuroblastoma merupakan tumor embrional system saraf simpatis pada bayi dan anak yang berasal dari sel krista neural primordial dimana secara normal dapat mempengaruhi fungsi medulla adrenal dan ganglia simpatis, merupakan tumor ganas tersering pada anak setelah leukemia, tumor otak, dan limfoma maligna [1,2]

Neuroblastoma merupakan proses keganasan pada anak, sekitar 500-525 kasus terdiagnosa setiap tahunnya. Kira-kira 8-10% dari seluruh kasus keganasan pada anak di dunia. Insiden tahunan terjadi pada 10 per 1 juta kelahiran hidup, Neuroblastoma lebih sering terjadi pada anak laki-laki dibanding anak perempuan dengan perbandingan 1m2:1. Etiologi pasti neuroblastoma

belum diketahui secara pasti, dikatakan berhubungan dengan faktor genetic dan faktor lingkungan[2,3]

Meta-Iodobenzilguanidin atau MIBG adalah senyawa obat yang memiliki kemiripan struktur dengan norepinephrin atau noradrenalin yang selektif terakumulasi didalam kelenjar adrenal sehingga apabila ditandai dengan I-131 radioaktif maka akan dapat digunakan untuk diagnosa ataupun radioterapi tertuju pada tumor atau kanker kelenjar adrenal seperti neuroblastoma [3,4]. Radioisotop Iodium-131 merupakan radioisotop pemancar partikel beta dengan energi maksimum 610 KeV dan juga pemancar gamma pada energi 364 KeV(81 %) dengan umur paro 8,04 hari sehingga dapat digunakan untuk keperluan diagnosa maupun terapi.

Radiofarmaka meta-Iodobenzil guanidine bertanda radioisotop ^{131}I atau ^{131}I -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* dan *carcinoid medullary thyroid* [5]. Preparasi radiofarmaka ^{131}I -MIBG dimulai dari sintesa prekursor MIBG, penandaan dengan ^{131}I dan pengujian kualitas sebagai sediaan radiofarmaka ^{131}I -MIBG, yang kemudian dilanjutkan dengan peningkatan kapasitas produksi serta uji stabilitas ^{131}I -MIBG.

Dalam penelitian ini dilaporkan hasil evaluasi produksi ^{131}I -MIBG 2010-2012 uji stabilitas sediaan radiofarmaka ^{131}I -MIBG pada suhu kamar, hasil uji stabilitas sediaan radiofarmaka ^{131}I -MIBG pada suhu pendingin (kulkas), hasil uji stabilitas sediaan radiofarmaka ^{131}I -MIBG pada plasma darah manusia, untuk radiofarmaka diagnosa dan terapi kanker neuroblastoma.

Pengujian stabilitas ^{131}I -MIBG pada suhu kamar dilakukan antara lain untuk kepentingan pengiriman sediaan kerumah sakit yang ada di diluar kota, yang memerlukan waktu tempuh yang agak lama, dengan mengamati berapa lama sediaan mulai berkurang kemurnian radiokimianya maka kita bisa memperkirakan apakah sediaan tersebut masih bisa dipakai bila sudah sampai ke rumah sakit tujuan. Pengujian stabilitas ^{131}I -MIBG pada suhu pendingin (refrigerator) dilakukan untuk melihat berapa lama sediaan ini mulai berkurang kemurnian radiokimianya jika disimpan dalam lemari pendingin (refrigerator) yang kira kira mempunyai suhu 8°C , hal ini diperlukan jika misalnya sediaan sudah sampai ke rumah sakit tujuan tetapi pasien belum siap untuk di lakukan perlakuan diagnosa, dengan mendapatkan data stabilitas sediaan pada suhu penyimpanan kulkas ini akan mempermudah kita untuk memperkirakan apakah sediaan ini masih bisa dipakai kala pasien sudah siap untuk dilakukan perlakuan diagnosa, Pengujian ^{131}I -MIBG pada plasma darah diperlukan baik untuk tujuan dianosa maupun terapi, plasma darah adalah salah satu komponen yang penting pada tubuh manusia yang bisa disimulasikan kondisi tubuh manusia, pengujian stabilitas pada plasma darah dilakukan dengan menambahkan sediaan pada plasma darah manusia dan campuran ini di inkubasi pada suhu tubuh manususia yaitu 37°C dengan memasukkan pada inkubator, dan secara periodik campuran ini dilakukan pengujian radiokimia.

BAHAN DAN TATA KERJA

Bahan dan Peralatan.

Bahan yang dipakai adalah 3-Iodobenzilamin hidroklorida 97% (MIBAM) dan Sianamida 99% diperoleh dari Aldrich Bahan kimia lainnya seperti

NaHCO_3 , H_2SO_4 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, $\text{Cu(II)SO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$, asam asetat glasial, n-Butanol dan etanol diperoleh dari E.Merck dengan tingkat kemurnian pereaksi analisa. Resin penukar anion yang digunakan untuk pemurniana dalam jenis AG I x 8 dari Biorad, air pro-injeksi-akuabidest diperoleh dari IPHA dan larutan Na^{131}I diperoleh dari PT.Batek. Peralatan yang digunakan antara lain adalah peralatan gelas seperti gelas piala ukuran 50 ml, Vial ukuran 10 ml, syringe 3,0 ml, pipet endorf, penyaring bakteri $0,22 \mu\text{m}$, alat pemanas *hot-plate* dengan *stirer*, pengaduk magnet, penangas minyak, alat penyaring, alat penggetar *vortex*, termometer, alat pencacah *gamma Conter*, ruang steril serta LAF dan Mini TLC Scanner Bioscan AR-2000

TATA KERJA

Sintesa dan karakterisasi MIBG

Bahan baku senyawa MIBG (meta-Iodobenzil guanidin sulfat) disintesa dengan mereaksikan antara meta-iodobenzil amin hidroklorida (MIBAM) dengan sianamida. Hasil dari reaksi ini diubah ke bentuk garam karbonat dan sulfat dengan menambahkan berturut-turut kalium bikarbonat dan asam sulfat sehingga diperoleh kristal MIBG-meta-Iodobenzil guanidin sulfat, pemurnian dilakukan dengan cara rekristalisasi berulang dengan campuran pelarut etanol-air [4]. Identifikasi dan karakterisasi hasil sintesa MIBG dilakukan dengan HPLC dan spektrofotometri infra merah – FTIR.

Penandaan I-131(MIBG) dan pemurnian hasil penandaan

Penandaan I-131(MIBG) disiapkan pada suatu wadah vial kapasitas 10 ml berisi campuran dari 2 mgram prekursor MIBG sulfat, 100 μl larutan $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 40 mgram/ml, 30 μl larutan $\text{Cu SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 6.5 mgram/ml, 100 μl larutan CH_3COOH glasial dan NaI-131 15-20 mCi, larutan dikocok dan pH larutan antara 2.5 – 3.0. Reaksi penandaan dilakukan pada suhu 160°C selama 30 menit kemudian dikondisikan dalam larutan 0.2 M Natrium fosfat pH:7.5 untuk mengendapkan garam Cu-fosfat. Pemurnian I-131(MIBG) dilakukan dengan resin penukar anion AG I – X8 untuk mengikat I-131 bebas.

Pengujian kualitas sediaan ^{131}I -MIBG

Pengujian fisik kejernihan serta pH larutan

Pengujian fisik berupa pengamatan langsung terhadap larutan dari kemungkinan adanya partikel serta pH larutan, pH larutan ditentukan dengan menggunakan indikator universal kertas pH dan persyaratan pH larutan sebagai sediaan injeksi adalah antara 5,5 – 7,0.

Pengujian kemurnian radiokimia dengan KLT

Ke dalam tabung gelas diameter 10 cm dan tinggi 25cm, dimasukkan 30 ml larutan campuran dari n-Butanol, asam asetat glasial dan akuadest dengan perbandingan 5 : 2 : 1. Pada kertas Whatman 1 ukuran 1,5 cm x 15 cm, ditotolkan larutan contoh ^{131}I -MIBG dari hasil penandaan tepat pada titik berjarak 3 cm dari ujung bagian bawah. Pada kertas yang lain dengan ukuran serta cara yang sama, ditotolkan larutan Na^{131}I , ditunggu beberapa saat hingga kering. Kemudian ke dua kertas tersebut dimasukkan ke dalam tabung gelas dengan cara menggantungkan pada tutup tabung yang dilengkapi pengait hingga ujung bagian bawah dari kertas menyentuh dan kurang lebih 1,0 cm masuk ke dalam larutan pembawa, tunggu selama 120 menit sehingga larutan pembawa akan naik kurang lebih mencapai 10 cm, kemudian diangkat dan digantungkan hingga kering masing-masing kertas yang telah kering dan hasil kemurnian radiokimianya ditentukan dengan Mini TLC Scanner Bioscan AR-2000.

Pengujian sterilitas

Ke dalam cawan petri yang berisi plat agar *Blood Agar plate* steril diteteskan larutan contoh ^{131}I -MIBG hasil preparasi, kemudian cawan petri ditutup dan diinkubasikan di dalam inkubator pada suhu 35°C selama 5 hari. Setiap hari diamati sampai pada hari ke lima dan apabila terdapat koloni bakteri yang tumbuh maka sediaan dinyatakan tidak steril. Uji sterilitas dilakukan di dalam ruang khusus yang steril di bawah aliran udara *laminar* serta mengikuti prosedur bekerja di ruang steril.

Pengujian apirogenitas

Pengujian apirogenitas dilakukan menggunakan kelinci sebagai model, kelinci yang digunakan sebanyak 3 ekor, dalam keadaan sehat dan memenuhi persyaratan. Ke dalam masing-masing kelinci diinjeksikan 100-150 μl larutan contoh ^{131}I -MIBG hasil preparasi, kemudian setiap 1 jam diamati suhu badan dari masing-masing kelinci selama 3 jam. Apabila terdapat satu kelinci mengalami kenaikan suhu melebihi 0,6°C atau melebihi 1,4°C dari total kenaikan suhu untuk ke tiga kelinci maka sediaan dinyatakan tidak bebas pirogen.

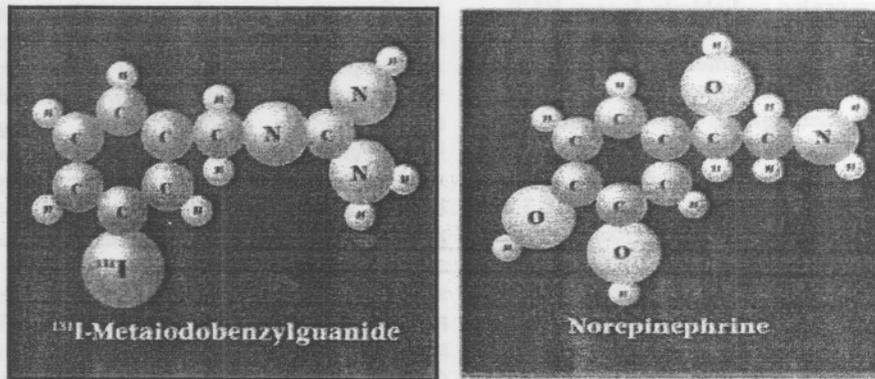
Uji stabilitas

Uji stabilitas yang akan dilakukan meliputi uji stabilitas sediaan sediaan ^{131}I -MIBG pada suhu kamar, uji stabilitas sediaan sediaan ^{131}I -MIBG pada suhu lemari pendingin (8°C) serta uji sediaan ^{131}I -

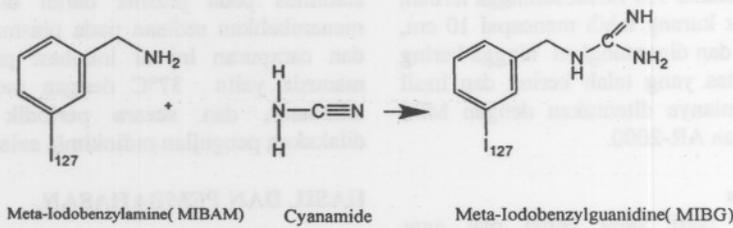
MIBG pada plasma darah manusia, uji sediaan dengan suhu kamar dilakukan dengan menyimpan sediaan pada suhu kamar/ suhu ruangan kemudian secara periodik terhadap sediaan tersebut dilakukan uji kemurnian radiokimia menggunakan kromatografi kertas dengan fasa diam kertas whatman sedangkan untuk fasa gerak dipakai n-butanol: asam asetat glasial dan akuadest dengan perbandingan 5:2:1. Uji stabilitas ini akan diulang secara periodik sampai dengan waktu dimana sediaan ini menunjukkan penurunan kemurnian radiokimia yang signifikan, untuk uji stabilitas pada suhu kulkas dilakukan dengan cara yang sama dengan uji stabilitas pada suhu kamar, hanya bedanya penyimpanan sediaan dilakukan di kulkas (lemari pendingin), sedangkan untuk pengujian stabilitas pada plasma darah dilakukan dengan menambahkan sediaan pada plasma darah manusia dan campuran ini di inkubasi pada suhu tubuh manusia yaitu 37°C dengan memasukkan pada inkubator, dan secara periodik campuran ini dilakukan pengujian radiokimia selama 7 hari.

HASIL DAN PEMBAHASAN.

^{131}I -MIBG atau meta-Iodobenzilguanidin adalah radiofarmaka untuk diagnosa dan terapi kanker Neuroendokrin seperti *neuroblastoma*, *pheochromocytoma*, *paraganglioma* dan *carcinoid medullary thyroid*, hal ini dikarenakan memiliki kemiripan struktur dengan *Norepinephrine* sehingga sangat selektif serta spesifik terhadap kanker medula adrenal terutama neuroblastoma dan pheochromocytoma, sehingga sangat selektif serta spesifik terhadap kanker medula adrenal terutama neuroblastoma dan pheochromocytoma, kemiripan struktur ini dapat dilihat di Gambar 1. Sintesa prekursor MIBG sulfat telah dilakukan dengan kemurnian kimia lebih dari 95% (HPLC) dan telah dilakukan penandaan ^{131}I -MIBG yang dilakukan pada suhu 160°C selama 30 menit dengan komposisi 2 mg MIBG sulfat, 185 μg $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$, 4 mg $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, 100 μl asam asetat glasial dan 10-20 mCi larutan Na^{131}I dengan kemurnian radiokimia $\geq 95\%$. Hasil dari uji kualitas yang telah dilakukan menunjukkan bahwa sediaan radiofarmaka I-131(MIBG) berupa larutan jernih tak berwarna, pH antara 6.5-7.5. Reaksi sintesa prekursor MIBG sulfat dapat dilihat pada gambar 2, dimana prekursor MIBG sulfat diperoleh dari reaksi antara MIBAM dengan Sianamida dan melalui pembentukan garam bikarbonat yang kemudian diubah menjadi garam sulfat.



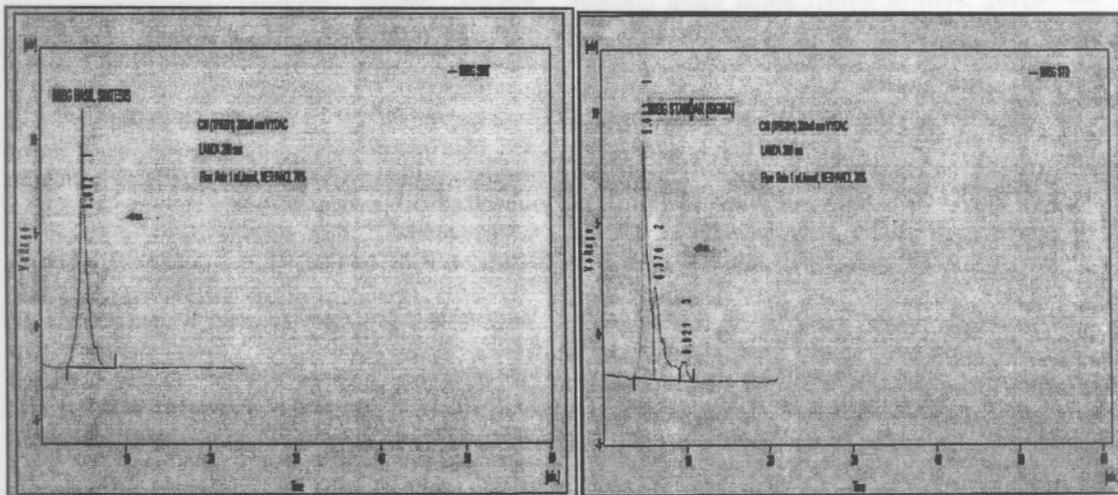
Gambar 1. Struktur ¹³¹I-MIBG (meta-Iodobenzilguanidin) dan Norepinephrine



Gambar 2 : Reaksi sintesa prekursor MIBG

Hasil karakterisasi, MIBG dari hasil sintesa PRR dan MIBG standar (Sigma, dengan HPLC), dapat dilihat pada gambar 3 (Gambar 3-a dan 3-b), dari gambar2 dapat dilihat bahwa MIBG hasil sintesa PRR

(Gambar 3-a) relatif lebih murni bila dibandingkan dengan MIBG standar (Gambar32-b), dengan tingkat kemurnian > 95%.

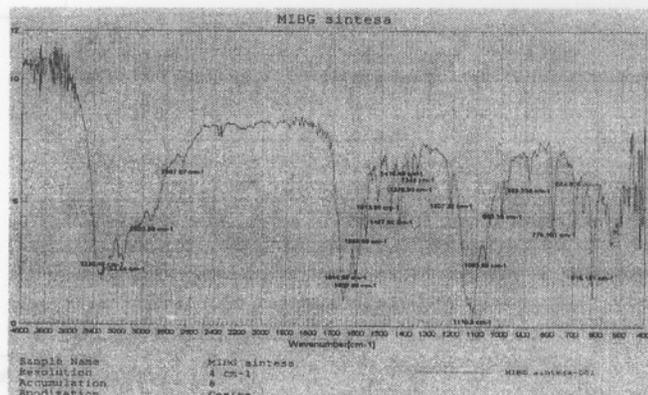


(Gambar 3-a)

(Gambar 3-b)

Gambar. 3. Gambar (3-a),Kromatogram HPLC dari MIBG hasil sintesa PRR ,(3-b) Kromatogram HPLC dari MIBG standar (sigma) fasa diam kolom C-18, fasa gerak ; methanol 70%, laju alir 1 ml/menit Hasil karakterisasi dengan FTIR dapat

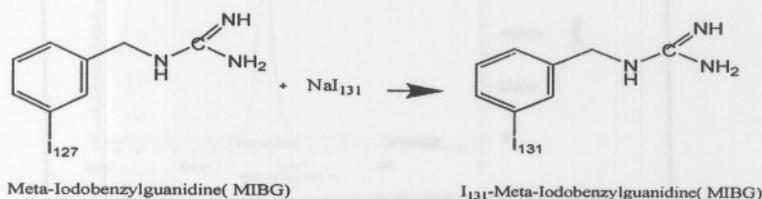
dilihat pada gambar 3-C, dari Gambar 3-c dapat diketahui gugus (NH,NH₂) ditunjukkan pada daerah 3300-3100 Cm⁻¹,serta gugus(C=N, guanidine) pada 1644 Cm⁻¹ dan 1602 Cm⁻¹. gugus tersebut sesuai dengan gugus yang dimiliki oleh MIBG.



Gambar (3-c). Gambaran spectrum FT-IR dari MIBG hasil sintesis

Hasil pengamatan terhadap titik leleh menunjukkan bahwa kristal MIBG hasil sintesa meleleh pada suhu $165-166^{\circ}\text{C}$ tak berbeda jauh dari pustaka [3] yaitu $166-167^{\circ}\text{C}$. Metoda penandaan MIBG dengan ^{131}I yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode refluk dengan katalis Cu(I) yang diperoleh dengan cara reduksi Cu(II) dengan natrium disulfid

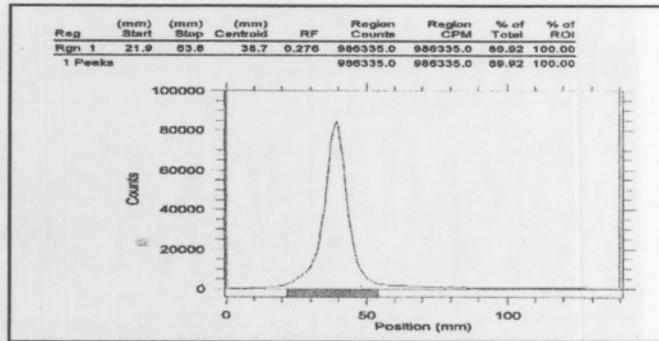
$(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5)$ dalam suasana asam asetat glasial pH antara 2,5 – 3,5. secara umum reaksi penandaan MIBG Sulfat dengan ^{131}I dapat dilihat pada gambar 4, dimana reaksi yang terjadi pada penandaan MIBG dengan ^{131}I adalah reaksi pertukaran nukleofilik isotopik antara ^{127}I non-radioaktif pada MIBG dengan ^{131}I .



Gambar 4 : Reaksi penandaan I-131

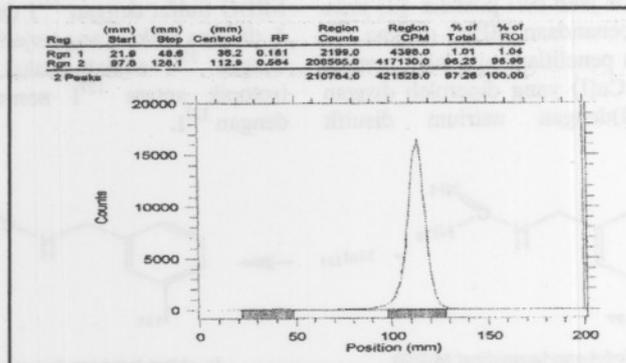
Untuk meningkatkan kemurnian radiokimia maka dilakukan pemurnian dengan cara melewati larutan ke kolom resin penukar anion, semua bentuk anion dari I-131, Iodat dan periodat yang bebas akan terikat oleh resin sehingga kemurnian radiokimianya menjadi meningkat meskipun hasilnya berkurang karena sebagian akan terserap oleh permukaan resin. Metoda untuk penentuan kemurnian radiokimia dilakukan sesuai pustaka [6] dengan cara Kromatografi Lapis Tipis (KLT), sebagai fasa diam digunakan kertas Whatman 1 dan sebagai fasa gerak

digunakan larutan campuran dari n-butanol : asam asetat glasial : air dengan perbandingan volume 5 : 2 : 1. hasil kemurnian radiokimia ditentukan dengan Mini TLC Scanner Bioscan AR-2000. Kromatogram hasil uji kemurnian radiokimia I-131 dengan TLC sebagai fasa diam digunakan kertas Whatman 1 dan sebagai fasa gerak digunakan larutan campuran dari n-butanol : asam asetat glasial : air dengan perbandingan volume 5 : 2 : 1. dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Radiokromatogram hasil uji radiokimia ¹³¹I dengan menggunakan TLC, fase diam kertas Whatman dan fase gerak n Butanol;asam acetat glacial:air 5:2:1, dan dideteksi dengan TLC scanner bioscan .

Dari gambar 5 dapat dilihat kromatogram satu puncak yang signifikan dengan retention factor(RF) = 0,3 – 0,5 dengan kemurnian radiokimia 100% sehingga dapat disimpulkan bahwa bahan baku radioaktif ¹³¹I murni dalam bentuk radiokimia Na¹³¹I.



Gambar 6. Radiokromatogram hasil uji radiokimia ¹³¹I- MIBG dengan menggunakan TLC, fase diam kertas Whatman dan fase gerak n Butanol;asam acetat glacial:air 5:2:1, dan dideteksi dengan TLC scanner bioscan

Kromatogram dari penentuan kemurnian radiokimia sediaan ¹³¹I-MIBG menggunakan KLT dapat dilihat pada gambar 6. Dari gambar 6 diketahui radiokromatogram ¹³¹I-MIBG terdapat satu puncak yang signifikan dengan RF sekitar 0,9-0,1. Dengan kemurnian radiokimia cukup tinggi yaitu 98,96%,

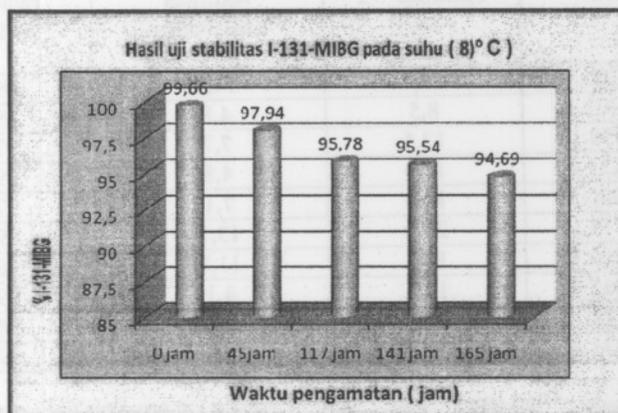
yang mengandung pengotor I-131 yang sangat kecil yaitu 1,04 % pada RF 03,-05. Hal ini menunjukkan bahwa penandaan MIBG dengan radioisotop Iodium-131 radioaktif telah berhasil dilakukan dengan tingkat kemurnian tinggi.



Gambar 7. Hasil uji stabilitas I-131-MIBG pada plasma darah manusia untuk pengamatan 165 jam

Hasil uji stabilitas I-131 pada plasma darah dapat dilihat pada gambar 7. Dari gambar tersebut dapat dilihat bahwa uji stabilitas ^{131}I -MIBG dilakukan untuk waktu pengamatan 0 jam, 18 jam, 117 jam, 141 jam dan 165 jam. Kemurnian radiokimia pada awal pengamatan (0 jam) adalah 99,66 %, kemudian pada 18 jam pengamatan menurun menjadi 97,82 %, pada pengamatan 117 jam

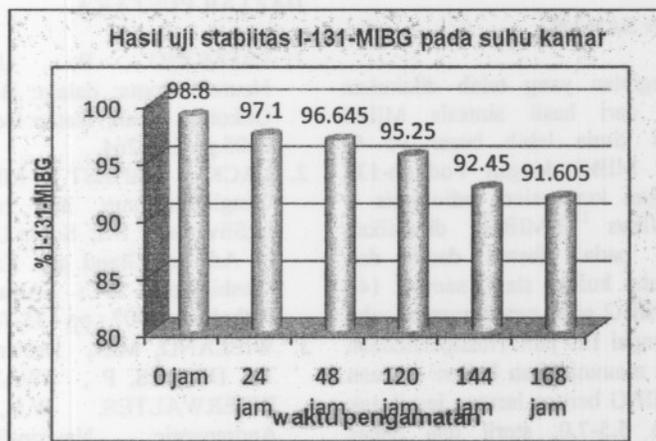
kemurnian radiokimia ^{131}I -MIBG turun sedikit menjadi 97,36 %, dan pada pengamatan 141 jam kemurnian radiokimia menjadi 97,46 % dan akhirnya pada pengamatan 165 jam menjadi 94,03 %. Dari serangkaian pengamatan ini dapat disimpulkan bahwa ^{131}I -MIBG pada plasma darah stabil sampai 141 jam.



Gambar 8. Hasil uji stabilitas ^{131}I -MIBG pada suhu kulkas untuk pengamatan 165 jam

Hasil uji stabilitas I-131 pada suhu kulkas dapat dilihat pada gambar 8, dari gambar tersebut dapat dilihat bahwa uji stabilitas ^{131}I -MIBG pada suhu kulkas dilakukan untuk waktu pengamatan 0 jam, 45 jam, 117 jam, 141 jam dan 165 jam. Kemurnian radiokimia pada awal pengamatan (0 jam) adalah 99,66 %, kemudian pada 45 jam pengamatan menurun menjadi 97,94 %, pada pengamatan 117

jam kemurnian radiokimia ^{131}I -MIBG turun menjadi 95,78 %, dan pada pengamatan 141 jam kemurnian radiokimia menjadi 95,54 % dan akhirnya pada pengamatan 165 jam menjadi 94,69 %. Dari serangkaian pengamatan ini dapat disimpulkan bahwa ^{131}I -MIBG pada penyimpanan suhu kulkas relatif stabil sampai 141 jam.



Gambar 9. Hasil uji stabilitas ^{131}I -MIBG pada suhu kamar untuk pengamatan 168 jam

Hasil uji stabilitas I-131 pada suhu kamar dapat dilihat pada gambar 9, dari tersebut dapat dilihat bahwa uji stabilitas ^{131}I -MIBG pada suhu kamar dilakukan untuk waktu pengamatan 0 jam, 24 jam, 48 jam, 120 jam, 144 jam dan 168 jam. Kemurnian

radiokimia pada awal pengamatan (0 jam) adalah 98,80 %, kemudian pada 24 jam pengamatan menurun menjadi 97,10 %, pada pengamatan 48 jam kemurnian radiokimia ^{131}I -MIBG turun menjadi 96,65 %, dan pada pengamatan 120 jam

kemurnian radiokimia menjadi 95,25 %, pada pengamatan 144 jam kemurnian radiokimia ¹³¹I-MIBG turun menjadi 92,45 dan akhirnya pada pengamatan 168 jam menjadi 91,605 %. Dari

serangkaian pengamatan ini dapat disimpulkan bahwa ¹³¹I-MIBG pada penyimpanan suhu kamar stabil sampai 120 jam.

Tabel 1. Hasil penandaan ¹³¹I-MIBG PRR untuk periode Juli 2010 sd juli 2012

No	No Batch	Aktifitas ¹³¹ I (mCi)	Aktifitas ¹³¹ I-MIBG (mCi)	Kemurnian radiokimia ¹³¹ I-MIBG (%)	Kerjasama RS
1	MIBG.02.G06.10	25,4	14,70	99,80	RSKD
2	MIBG.03.H03.10	8,5	4,80	99,40	RSKD
3	MIBG.03.J30.10	12,5	7,71	97,00	RSKD
4	MIBG.05.K21.10	12,0	4,89	99,80	RSKD
5	MIBG.01.D20.11	14,0	7,13	97,55	RSKD
6	MIBG.02.F15.11	27,0	13,10	99,66	RSKD
7	MIBG.03.H03.11	18,8	11,70	98,80	RSKD
8	MIBG.01.D12.12	10,4	4,10	99,98	RSKD
9	MIBG.02.F12.12	25,0	13,25	98,33	RSKD
10	MIBG.03.G31.12	19,58	9,65	99,90	MRCC

Data hasil penandaan ¹³¹I-MIBG dan hasil kemurnian radiokimia masing-masing dari bulan Juli 2010 - Juli 2012 dapat dilihat pada tabel 1. Dari data tabel 1 di atas tampak bahwa kemurnian radiokimia akhir sebagian besar mencapai di atas 95 %, sehingga memenuhi persyaratan (lebih dari 95 %) sebagai sediaan radiofarmaka. Hasil uji kualitas lainnya terhadap sediaan ¹³¹I-MIBG menunjukkan bahwa larutan jernih bebas partikel, pH larutan antara 5,5 - 7,0 steril dan bebas pirogen serta memenuhi persyaratan sebagai sediaan injeksi.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari serangkaian kegiatan yang telah dilakukan disimpulkan bahwa dari hasil sintesis MIBG diperoleh kemurnian kimia lebih besar 95 % (HPLC), penandaan MIBG dengan Yodium-131 telah dilakukan dengan kemurnian radiokimia > 95%. Pada uji stabilitas ¹³¹I-MIBG dihasilkan bahwa ¹³¹I-MIBG pada plasma darah dan penyimpanan pada suhu kulkas stabil sampai 141 jam, sedangkan ¹³¹I-MIBG pada penyimpanan suhu kamar relatif stabil sampai 120 jam. Hasil penandaan dari tahun 2010-2012 menunjukkan bahwa sediaan radiofarmaka ¹³¹I-MIBG berupa larutan jernih tak berwarna, pH antara 5,5-7,0, steril dan bebas pirogen, kemurnian radiokimia > 95 %, dan telah memenuhi persyaratan sebagai sediaan injeksi untuk digunakan diagnosis maupun terapi neuroblastoma di Rumah Sakit.

UCAPAN TERIMAKASIH

Pada kesempatan ini kami mengucapkan terima kasih kepada Bapak DR. Abdul Mutalib (Ka PRR), Ibu Dra. Siti Darwati, M.Sc. (Kepala Bidang Radiofarmaka), Div Produksi PT Batan-Teknologi, rekan-rekan dari LUR-PRR, serta rekan-rekan lain di PRR-BATAN yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang telah membantu terlaksanakannya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- PREMONO B, UGRASENA IGD. Neuroblastoma: dalam: Buku Ajar Hematologi Onkologi Anak; Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2005.pp 256-264.
- LACK ERNEST MD. Neuroblastoma, Ganglioblastoma, and other related tumor. In; Silverberg SG, Sobin Leslie, editors. Tumors of Adrenal Gland and Extraadrenal paraglia. Washington DC; American registry of Pathology; 2007 ; pp 435-76.
- WIELAND, M.D, Brown, E.L., MANGNER, T.J, DENNIS, P, SWANSON, p. AND and BEIERWALTES, W.H, Radiolabeled Andrenergic Neuron-Blocking Agents: Adrenomedullary imaging with (I-131) Iodobenzylguanidine, Journal Nuclear Medicine, 21, 1980, pp 349-353.
- AMON, R., WAFELMAN MONIQUE, C, P, KONING, S, ZORNELIS A.H., ROBERT, A.A, MAES AND BEIJNEN, J.H., Syntesis, Radiolabelling and Stability of Radioiodinated m-Iodobenzylguanidine, a Review, Journal

- Application Radiation Isotope Vol.45, No.10,1994, pp 997-1007.
5. NEVES, M , PAULO, A. , AND PATRICIO,L., A kit formulation of (I-131) meta-iodobenzylguanidine (MIBG) using generated "in situ" by sodium disulphi ", Journal Radiation Application, 43, 1992, pp 737-740.
6. BARBOZA,M.F, PEREIRA N.S, CULTURATO. M.T. AND SILVA.P.G. Miniaturized Chromatographic Radiochemical Procedure for ¹³¹I-MIBG (Congreso de La Asociacion Latinoamericana de Sociedades de Biologia y Medicina Nuclear-ALASBIMN, Santiago -Chile, Oct.08-11.1989)