

**EVALUASI PENANDAAN
SAMARIUM-153-ETILEN DIAMIN TETRA METILEN PHOSPHONATE
PERIODE TAHUN 2011-2012**

Sri Hastini, Sudarsih, Robert.DH, Enny Lestari, Suharmadi
Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka, PRR-BATAN.

ABSTRAK

EVALUASI PENANDAAN SAMARIUM-153-ETILEN DIAMIN TETRA METILEN PHOSPHONATE Periode Tahun 2011-2012. Etilen diamin tetrametilen fosfonat (EDTMP) adalah senyawa organofosfor yang diketahui secara selektif terkumpul dalam tulang dan dapat ditandai dengan Sm-153. EDTMP bertanda Sm-153 telah ditunjukkan terkumpul dalam tulang binatang percobaan. Sm_2O_3 (Sm-152) alam diirradiasi dalam reaktor RSG-GAS 30 MW dapat menghasilkan Sm-153 yang murni dengan aktivitas jenis tinggi. Penandaan EDTMP dengan Sm-153 dilakukan dengan mereaksikan larutan Sm-153- Cl_3 dan larutan EDTMP, pengaturan pH 7,0-8,5. Kemurnian radiokimia ditentukan dengan kromatografi lapis tipis menggunakan kertas Whatman I dan campuran amoniak : air (1 : 9) sebagai pelarut. Uji biodistribusi dilakukan menggunakan mencit putih sehat dengan penyuntikan Sm-153-EDTMP secara intravena. Dapat ditunjukkan bahwa radioaktivitas tertinggi terkumpul dalam tulang pada 2 1-2 jam setelah penyuntikan. Larutan injeksi Sm-153-EDTMP periode tahun 2011-2012 digunakan untuk uji klinis / terapi penderita kanker tulang metastasis di beberapa Rumah Sakit.

ABSTRACT

EVALUATION OF SAMARIUM-153-ETILEN DIAMIN TETRA METILEN PHOSPHONATE LABELLED COMPOUND 2011-2012 PERIODE. Ethylene diamine tetramethylene phosphonic acid (EDTMP) is an organophosphorous compound which has been known to selectively accumulate in bone and can be labeled with Sm-153. EDTMP labeled with Sm-153 has been shown in bone of experimental animals. Natural Sm_2O_3 -Sm-152 irradiated in RSG-GAS 30 MW reactor yielded pure and high specific activity Sm-153. Labeling of EDTMP with Sm-153 was carried out by reacting Sm-153- Cl_3 solution to an EDTMP solution, pH adjustment to 7,0-8,5. Radiochemical purity was determined by thin layer chromatography using Whatman I paper and ammonia : water (1 : 9) mixture as solvent. Biodistribution studies were carried out using healthy mice by intravenous injection of Sm-153-EDTMP solution. It can be shown that the radioactivity was highest accumulated in bone at 2 hours post injection. The Sm-153-EDTMP intravenous injection 2011-2012 periode was used in bone palliative clinical trials or as therapy in some hospitals.

PENDAHULUAN

Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka (PRR-BATAN) sebagai salah satu Instansi BATAN di Serpong yang hasil Litbangnya berupa produk radioisotop dan radiofarmaka. Secara struktural organisasi mempunyai Bidang Sarana Penunjang dan Proses (Bidang SPP) yang mempunyai tugas dan fungsi antara lain pelayanan jasa proses/produk radioisotop dan radiofarmaka untuk keperluan Rumah Sakit Kedokteran Nuklir atau untuk penelitian yang lain dalam jumlah terbatas.

Radiofarmaka telah cukup lama beredar di Indonesia, namun masih banyak di antara kita yang belum mengenalnya dengan baik dan bahkan masih banyak yang takut memanfaatkannya. Radiofarmaka yang juga disebut sediaan radiofarmasi adalah bentuk sediaan farmasi yang mengandung isotop radioaktif dan merupakan salah satu wujud perkembangan ilmu dan teknologi (iptek) di bidang farmasi. Radiofarmaka adalah sediaan farmasi

mengandung senyawa radioaktif yang diberikan ke dalam tubuh manusia mengikuti alur metabolisme untuk tujuan diagnosis atau terapi. Dengan demikian, radiofarmaka selain harus memenuhi syarat sediaan farmasi juga harus memenuhi syarat sebagai sumber radiasi terbuka yang akan digunakan untuk manusia. Dalam radiofarmaka ada dua bagian penting yaitu radioisotop yang akan dimanfaatkan radiasinya dan senyawa kimia yang membawa dan mempengaruhi distribusi radiofarmaka di dalam tubuh manusia. Maksud penggunaan radiofarmaka dibagi menjadi radiofarmaka untuk diagnosis dan radiofarmaka untuk terapi.⁽¹⁾

Pasien yang menderita penyakit kanker stadium lanjut biasanya akan berkembang menjadi penderita kanker tulang metastasis. Untuk menghilangkan rasa nyeri yang sangat kuat pada kanker tulang metastasis sangatlah sulit. Penggunaan obat analgetik yang sangat kuat dari golongan narkotik hanya menghilangkan sementara dan menyebabkan ketergantungan.⁽²⁾

Terapi kanker tulang metastasis untuk mereduksi kanker yang terjadi telah dicoba dengan beberapa cara, antara lain : penyinaran dengan radiasi dari luar tubuh (*external beam radiation*), meskipun dapat mengurangi perkembangan sel-sel kanker akan tetapi efek sampingnya menyebabkan jaringan-jaringan sehat yang terkena sinar radiasi menjadi rusak. Terapi dengan menggunakan sediaan radiofarmaka yang diberikan secara intra vena juga telah digunakan pada dekade terakhir ini antara lain Fosfor-32, Rhenium-186, Yttrium-90 dan Iodium-131, radionuklida-radionuklida tersebut kurang memenuhi sifat-sifat isotop yang ideal untuk terapi kanker tulang metastasis.⁽²⁾

Menurut hasil penelitian dari Richard A. Holmes dan kemudian oleh W.F. Goeckeler dan kawan-kawan (tahun 1980-an), bahwa Samarium-153 yang memancarkan sinar beta (energi 810, 710 dan 640 KeV) dan sinar gamma (103 KeV) dengan waktu paruh 46 jam, apabila direaksikan dengan senyawa ligand EDTMP (ligand adalah senyawa kimia yang mempunyai satu atom donor elektron yang dapat digunakan untuk membentuk ikatan koordinasi dengan atom logam), maka akan membentuk senyawa kompleks dan sediaan tersebut memiliki sifat sebagai sediaan terapi kanker tulang metasis yang lebih baik dari senyawa-senyawa dengan radionuklida-radionuklida yang disebutkan di atas.⁽²⁾

Penelitian terhadap Sm-153-EDTMP di PRR telah dilakukan sejak 1990-an oleh beberapa peneliti antara lain Swasono R.Tamat, Yanis Musdja, Widyastuti dan kawan-kawan dan telah dilakukan uji klinis di beberapa Rumah Sakit Kedokteran Nuklir dengan hasil yang cukup memuaskan.

Radiofarmaka dapat diterima baik bila spesifik dan selektif sesuai dengan tujuan penggunaannya serta teknologinya efisien dan efektif. Salah satu pertimbangan radiofarmaka untuk terapi adalah dosis radiasi terserap atau kuantitas energi radiasi untuk diserap jaringan. Maka radioisotop untuk radiofarmaka harus yang melepaskan partikel alpha atau beta dengan energi yang besar, mempunyai waktu paruh fisis relatif panjang, mempunyai kemurnian radiokimia tinggi serta cepat terakumulasi secara spesifik pada jaringan yang dituju dan tinggal di dalam sel kanker (waktu paruh eliminasi panjang).⁽³⁾

Sm-153-EDTMP sebagai radioterapi masa kini untuk penanganan paliatif kanker tulang metastasis telah mendekati kriteria sediaan parenteral yang ideal, dikarenakan sifat-sifatnya antara lain : stabilitas radionuklida Sm-153 (sebagai obat) dan EDTMP (sebagai pembawa), senyawa kompleks tersebut cukup stabil / terjaga secara perjalanannya dan secara in-vivo, dan tidak menimbulkan toksisitas serta pembawa mencapai jaringan spesifik yang menjadi sasaran (pembawa tidak menuju sel yang bukan sasaran), reproduktibilitas formulasi dan

kemudahan penanganan dan pemberian, dengan kata lain memberikan paparan radiasi yang tinggi ke bagian malignan di dalam organ atau jaringan tubuh, tetapi membatasi paparan radiasi pada sel sehat di sekitarnya.⁽³⁾

Samarium-153, dihasilkan dari hasil reaksi aktivasi neutron Sm-152-oksida (Sm_2O_3) di dalam reaktor G.A. Siwabessy Serpong, menjadi ^{153}Sm -oksida, dengan aktivitas spesifik tinggi, kemudian dilarutkan dengan asam klorida membentuk Sm-153-klorida. Penandaan dengan EDTMP dengan Sm-153 (1 elektron kelebihan dari nuklida Sm berikatan dengan 1 elektron yang belum berpasangan pada atom struktur dasar P-N-P pada molekul EDTMP maka terbentuk senyawa kompleks Sm-153-EDTMP, sambil melepaskan energinya (sinar beta dan gamma) pada proses menuju ke kestabilan (peluruhan negatron/ beta⁻) dengan waktu paruh 1,95 hari.

Menurut literatur IAEA Tec.Doc (1997) standar protokol untuk uji klinis Sm-153-EDTMP harus memenuhi persyaratan : larutan jernih (atau agak kuning pucat), pH 7,0-8,5 ; kemurnian radionuklida sekitar 99 %, kemurnian radiokimia di atas 98 %, spektrum sinar gamma 103 KeV (28,3 % dengan alat MCA/ *Multi Channel analyzer*), kandungan $^{153}\text{Sm}^{+3}$ di bawah 1 mg/ml, konsentrasi radioaktif 20-50 mCi/ml, steril dan bebas pirogen.

Pembuatan sediaan radiofarmaka Sm-153-EDTMP dilakukan dengan mengikuti prosedur pembuatan obat suntik sesuai dengan aturan CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik) atau GMP (*Good Manufacturing Practice*). GMP secara umum meliputi personil/pelaksana, ruang lab/fasilitas, kebersihan/higiene, peralatan, termasuk validasi proses pembuatan dan pengujian produk dan sebagainya. Validasi adalah suatu tindakan pembuktian dengan cara yang sesuai bahwa tiap bahan, peralatan, sistem proses, prosedur atau mekanisme yang digunakan dalam produksi dan pengawasan mutu akan senantiasa memberikan hasil /produk yang diinginkan secara konsisten dan berkesinambungan.⁽⁴⁾

Tujuan makalah ini dibuat adalah sebagai evaluasi proses pembuatan Sm-153-EDTMP selama periode tahun 2011-2012 yang merupakan kegiatan rutin dan sebagai evaluasi validasi, dikarenakan fasilitas proses yang digunakan menempati/menggunakan ruang/fasilitas "clean-room/glove-box" yang baru.

TATA KERJA

BAHAN DAN PERALATAN :

Samarium oksida (alam)/ Sm_2O_3 (Merck/Sigma), HCl, NaOH, EDTMP (Merck), amoniak-air (1 : 9 v/v). Air Steril/ untuk injeksi (IPHA), Syringe 1 ml, Syringe 5 ml, Syringe 10 ml, 20 ml (semuanya

steril), Filter/penyaring membran / mikroba/ bakteri ukuran 0,22 μm , sarung tangan, jas-lab, tutup kepala, alas kaki, masker, pinset, gunting, bejana kromatografi, kertas Whatman I, selotip, pensil 2 B, peralatan gelas : vial steril ukuran 1 ml, 10 ml, 20 ml, pipet ukur, gelas ukur, botol timbang/gelas Beaker, spatula (semua steril), septa karet ukuran 10 ml, septa karet ukuran 1 ml, aluminium-seal untuk vial ukuran 1 ml, 10 ml, crimper / decrimper, kertas Whatman I, magnetic stirrer, batang pengaduk magnetik bersalut teflon, timbangan analitis (Mettler), ampul quartz, tabung iradiasi (inner-outer capsul), MCA/ Multi Channel Analyzer yang dilengkapi dengan detektor HP-Ge tipe N (Tennelec) TLC-SCA/ Bio-Scanner, alat pengukur radioaktivitas gamma / dose-calibrator gamma GIC, glove-box, container Pb, perisai radiasi Pb, mencit/tikus putih, kamera gamma ; Mini Gamma Counter, termometer.

TAHAP KEGIATAN

Persiapan proses

Menyiapkan lembar IK / Instruksi Kerja atau lembar Protap / Prosedur Tetap yang diperlukan dalam proses pembuatan sediaan radiofarmaka Sm-153-EDTMP. Membuat larutan NaOH 1 N ; 3 N ; 5 N dan larutan HCl 1 N ; 3 N dalam vial steril.

Persiapan fasilitas ruang lab-glove : sterilisasi / sanitas ruang proses dengan larutan desinfektan savlon, kemudian sanitasi diulang menggunakan larutan alkohol 70 % yang sudah disaring dengan penyaring khusus dengan kain tak berserat yang sudah disterilkan dalam autoclave. Peralatan proses diperiksa terlebih dahulu, misalnya pengaduk magnetik/magnetic-stirrer apakah berfungsi dengan baik ataukah tidak.

Proses Pembuatan Larutan Samarium-153-Klorida.

Samarium oksida ditimbang sebanyak 40 mgam dimasukkan ke dalam ampul quartz kemudian dimasukkan ke dalam tabung iradiasi (inner dan outer capsul yang terbuat dari aluminium kemurnian tinggi kemudian dilas dan dicek ada/tidaknya kebocoran. selanjutnya tabung tersebut diiradiasi di reaktor selama 5-7 hari. Samarium hasil iradiasi dilarutkan dengan asam klorida 1 N kemudian dibilas dengan aquabides sampai volume kurang lebih 6 ml. Radioaktivitas spesifik Sm-153-klorida diukur dengan alat Gamma Ionization Chamber/GIC atau kamar ionisasi gamma pada dial 18,3. Penentuan identifikasi radionuklida dilakukan dengan alat MCA/ Multi Channel Analyzer.

Proses Penandaan Sm-153-klorida dengan Larutan EDTMP

Larutan $^{153}\text{SmCl}_3$ /larutan curah / bulk diambil sejumlah volume dan aktivitas tertentu (misalnya 1 ml, aktivitasnya 700 mCi) dengan syringe, kemudian larutan radioaktif tersebut dimasukkan ke dalam vial ukuran 20 ml, dilengkapi dengan kontainer timbal/Pb dan diletakkan di atas sebuah pengaduk magnetik dalam ruang glove-box. Sebanyak 350-500 mgam EDTMP ditimbang kemudian dilarutkan dengan larutan Natrium Hidroksida 1 N sampai larut, pH larutan diukur dengan menggunakan kertas indikator pH. Selanjutnya larutan Samarium-153-klorida direaksikan dengan larutan EDTMP dengan cara meneteskan secara perlahan-lahan dengan larutan EDTMP yang ada di syringe sambil dilakukan pengadukan dengan menggunakan pengaduk magnetik, kemudian diperiksa pH larutan (pH yang diinginkan 7,0-8,5), pengaturan pH dengan penambahan larutan NaOH atau larutan HCl. Pengukuran pH dilakukan dengan kertas indikator pH universal (1-14). Bila konsentrasi aktivitasnya masih terlalu tinggi maka larutan diencerkan dengan aquabides steril (air untuk injeksi), biasanya volume akhir 10-15 ml. Kemudian larutan tersebut didiamkan selama 1 jam sambil dilakukan dengan pengaduk magnetik. Reaksi penandaannya terjadi pada suhu kamar, dan lingkungan proses diusahakan aseptis yakni dengan cara menyemprot larutan lakohol 70 % di sekeliling ruang tersebut. Kemudian larutan produk /hasil disaring dengan penyaring bakteri Millipore 0,22 μm ke dalam vial steril dan dengan menggunakan syringe steril . disposable. Diambil sejumlah volume tertentu (1 ml) dengan syringe steril 1 ml dimasukkan ke dalam vial yang dilengkapi dengan container Pb, untuk dilakukan pengujian kualitas.

Tahapan Pengujian :

- Pengujian visual** : diamati apakah larutan jernih, tidak terdapat endapan yang terlihat dengan pengamatan mata.
- Derajat Keasaman (pH)** : Pengujian pH larutan dilakukan dengan kertas indikator pH universal 1-14
- Pengujian Kemurnian Radionuklida**
Pengujian kemurnian radionuklida dilakukan dengan meneteskan sejumlah volume tertentu larutan Sm-153-EDTMP pada bundaran kertas Whatman I kemudian setelah kering, diukur kemurnian radionuklidanya dengan alat Spektrometer gamma (MCA) yang telah dikalibrasi (kalibrasi energi) dengan sumber standar.

d. Pengujian Kemurnian Radiokimia

Pengujian kemurnian radiokimia dilakukan dengan menggunakan metode kromatografi kertas lapis tipis (TLC/Thin Layer Chromatography) dan sebagai larutan pengembang (eluen) adalah larutan campuran amoniak-air dengan perbandingan volume 1 : 9, sebagai fasa diam adalah kertas Whatman nomor 1 dengan lebar 1-2 cm, panjang 14-16 cm, dan diberi tanda dan nomor setiap lebar 1 cm menggunakan pensil 2 b. Sebanyak 10-20 ml larutan pengembang/eluen (amonia-air tersebut) dimasukkan ke dalam bejana gelas yang berbentuk silinder yang dilengkapi tutup bagian atas dan terdapat kawat-kawat kecil untuk pengaitnya. Kemudian larutan/eluen ditunggu 10-15 menit sampai terjadi kesetimbangan gas-air. Sebanyak volume 1-5 ul cuplikan Sm-153-EDTMP diteteskan pada titik nol (0) yakni pada jarak 2,5 cm dari ujung bawah kertas kromatografi. Tetesan cuplikan dibiarkan sampai kering pada temperatur kamar dan setelah kering dimasukkan ke dalam bejana kromatografi di bawah titik penotolan, tercelup di dalam fasa gerak. Proses elusi berlangsung sekitar 1 jam untuk mencapai jarak migrasi sepanjang 10-12 cm. Selesai elusi kertas tersebut dikeringkan pada suhu kamar, kemudian dilapisi dengan plastik selotip dan diukur distribusi radioaktivitasnya menggunakan alat TLC-SCA/Bio-scanner diukur pada energi 103 KeV. Alat tersebut akan menampilkan persentase kemurnian radiokimia Sm-153-EDTMP.

e. Penetapan konsentrasi radioaktif :

Penetapan konsentrasi bertujuan untuk menentukan besarnya volume produk Sm-153-EDTMP yang akan didispensing, dilakukan dengan menggunakan alat Gamma Ionization Chamber/GIC pada dial 18,3 hasilnya dicatat dalam mCi atau MBq per satuan ml, dicatat tanggal dan jam pengukuran.

f. Pengujian Biodistribusi

Pengujian biodistribusi menggunakan mencit/tikus putih dimana larutan Sm-153-EDTMP dengan aktivitas tertentu diambil dengan syringe kemudian diinjeksikan melalui intra vena di ekornya. Setelah selang waktu tertentu 91-2 jam) distribusi radioaktivitasnya, gambaran imaging / pencitraannya dapat dilihat dengan alat kamera gamma atau dengan cara membedah tikus tersebut (setelah tikus dibius, dan mati) kemudian organ-organnya dipilah-pilah dimasukkan ke dalam kantong-kantong plastik yang beratnya sudah diketahui, organ-organ tersebut masing-masing ditimbang dan kemudian ditentukan aktivitasnya menggunakan alat *Mini Gamma Counter*.

g. Pengujian Pirogenitas

Pengujian pirogenitas ditentukan terhadap kelinci dengan mengamati kenaikan suhu tubuh kelinci setelah diinjeksi dengan larutan Sm-153-EDTMP. Bila tidak terjadi kenaikan suhu kelinci secara tajam / *significant*, maka sediaan tersebut dinyatakan bebas pirogen.

h. Pengujian sterilitas

Pengujian sterilitas dilakukan dengan meneteskan larutan Sm-153-EDTMP ke dalam cawan petridish atau vial atau tabung reaksi yang berisi media agar TSB (Tiosoybean Broud) dan FTG (Fluid thioglikolat) kemudian sampel tersebut dimasukkan ke dalam inkubator (1 sampai 7 hari). Kemudian diamati apabila tidak terjadi pertumbuhan jamur/mikroba atau tidak terjadi perubahan warna / kekeruhan, berarti sediaan radiofarmaka tersebut steril.

Proses Dispensing : Setelah produk memenuhi persyaratan (paling tidak : penampilan visual, kemurnian radionuklida/radiokimia, konsentrasi radioaktivitas, pH) larutan produk kemudian didispensing ke dalam vial-vial steril dengan sejumlah volume dan aktivitas tertentu.

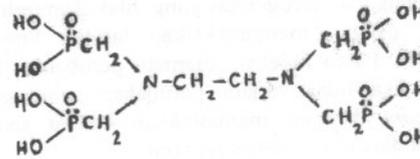
HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses pembuatan radioisotop Sm-153 menggunakan bahan sasaran melalui proses aktivasi neutron sebanyak 40 mgam Sm_2O_3 alam diiradiasi selama 5-7 hari di reaktor G.A. Siwabessy Serpong. Setelah selesai iradiasi bahan sasaran tersebut dilarutkan dalam HCl, 1 N diperoleh Sm-153-klorida berupa larutan jernih, tidak berwarna dengan pH 1-3 volume 6 ml dengan aktivitas total 6-10 Curie (tergantung lama iradiasi, posisi iradiasi di reaktor /di CIP/central irradiation position atau di teras, fluks neutron (biasanya 1.1×10^{13}), tampang lintang reaksi untuk Sm memiliki 361 barn. Maka hasil aktivasi target samarium oksida memiliki aktivitas jenis yang cukup tinggi, biasanya 200-600 mCi/mgram. Peluruhan radioaktif mengikuti hukum eksponensial dengan rumus $N=N_0e^{-\lambda t}$ dimana N =jumlah radionuklida=Berat (W)/ nomor atom (A) $\times 6,02 \times 10^{23}$ (bilangan Avogadro), λ adalah laju peluruhan yang tergantung pada jenis radionuklida= $0,693/T_{1/2}$. Maka untuk menghitung berat logam Sm (agar memenuhi persyaratan standar protokol) dapat dihitung dari Berat=Berat atom $\times T_{1/2} \times A$ / bilangan Avogadro $\times 0,693$. Misalnya dihitung berat 1 mCi Sm-153= $153 \times 46,5 \times 360 \times 8,87 \times 10^{-17} = 6,8$ pikogram. Jadi besar volume Sm-153-Cl yang akan direaksikan dengan EDTMP dapat dihitung dari perhitungan di atas.

dengan EDTMP dapat dihitung dari perhitungan di atas.

Penentuan kemurnian radionuklida Sm-153 dilakukan dengan menggunakan alat MCA/ Multi Channel Analyzer pada energi spektrum sinar gamma 103 KeV (28 %). Kemurnian larutan bulk Sm-153-klorida di atas 99 % (syarat kemurnian radionuklida di atas 99 %).

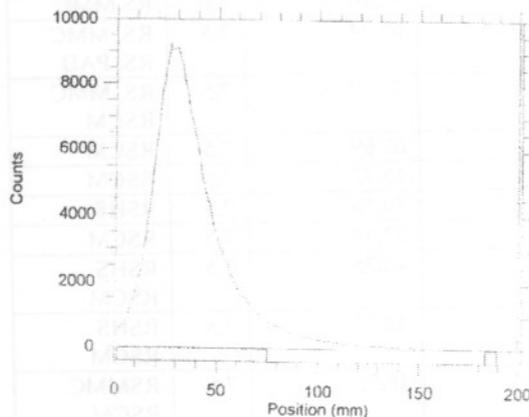
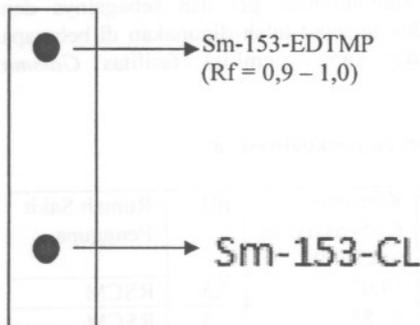
Hasil penandaan Sm-153 dengan EDTMP diperoleh larutan senyawa kompleks Sm-153-EDTMP : larutan jernih, tidak berwarna, pH 7,0-8,5 (memenuhi persyaratan pH). Larutan akhir disterilkan dengan penyaring mikroba Millipore 0,22 um. Sm-153 nyklida yang memiliki 1 elektron yang tidak berpasangan (akibat reaksi aktivasi netron di reaktor) dengan bertemunya 1 elektron yang tidak berpasangan pada atom N-P-N pada molekul EDTMP maka kedua elektron tersebut berpasangan membentuk senya kompleks Sm-153-EDTMP yang cukup stabil, dan karena Sm-153 merupakan radioisotop maka dalam peluruhannya menuju kestabilan ia melepaskan energinya berupa sinar gamma dan sinar beta (besaran energi spesifik dapat diketahui dari alat MCA) dengan waktu paruh 1,95 hari. Struktur molekul EDTMP ditunjukkan di bawah ini.



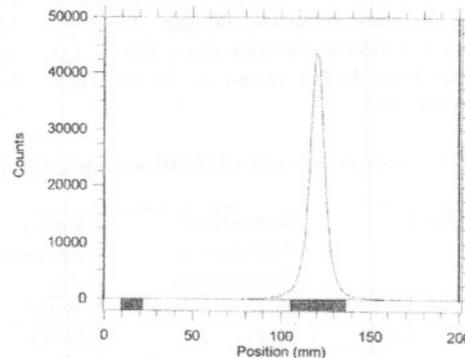
Gambar: Struktur Molekul EDTMP

Hasil penentuan konsentrasi radioaktivitas Sm-153-EDTMP memenuhi persyaratan yakni berkisar antara 30-50 mCi/ml. Pengukuran radioaktivitas dilakukan dengan alat *Dose Calibrator Gamma Ionization Chamber/GIC* pada dial 18,3. Tujuan menentukan kosentrasi radioaktivitas yakni untuk menentukan besarnya volume yang akan didispensing.

Hasil pengujian kemurnian radiokimia yang dilakukan dengan metode kromatografi dan alat yang digunakan TLC/ Bio-scanner (pada energi 103 KeV) hasilnya memenuhi persyaratan yakni rata-rata di atas 99 % (persyaratan di atas 98 %). Hasil kromatogram Sm-153-Cl₃ dan kromatogram Sm-153-EDTMP ditunjukkan pada gambar di bawah ini. (Profil kromatografi kertas Whatman I Radiofarmasi Sm-153-EDTMP menggunakan fasa gerak amoniak).



Gambar : Kromatogram Sm-153-Cl₃



Pada pengujian pirogenitas yang dilakukan terhadap kelinci dengan menginjeksikan larutan Sm-153-EDTMP. Pasca injeksi, diamati perubahan suhu tubuh, jika tidak terjadi perubahan suhu secara *significant*, hal ini menunjukkan bahwa sediaan tersebut dinyatakan bebas pirogen.

Pada pengujian sterilitas terhadap sediaan Sm-153-EDTMP yang diteteskan pada media FTG maupun TSB dan setelah diinkubasi selama 1-7 hari dan kemudian diamati, hasilnya adalah tidak terjadi pertumbuhan jamur/mikroba, berarti sediaan tersebut dinyatakan steril.

Hasil pengujian biodistribusi terhadap mencit/tikus putih sehat yang telah diinjeksi dengan larutan Sm-153-EDTMP, pencitraannya/ imaging digunakan alat *Gamma Camera* menunjukkan distribusi radioaktivitas terbesar ada di tulang. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan tersebut terkumpul di organ tulang, seperti terlihat di Gambar 1 (halaman Lampiran).

Produk radiofarmaka Sm-153-EDTMP yang dibuat PRR-BATAN periode 2011-2012 digunakan di beberapa Rumah Sakit dan telah diinjeksikan kepada pasien-pasien dengan berbagai jenis karsinoma antara lain karsinoma payudara, karsinoma leher rahim, dan karsinoma prostat. Dari hasil komunikasi dengan dokter diperoleh keterangan: pasien-pasien dengan lesi metastatik pada tulang, setelah diinjeksi dengan Sm-153-EDTMP secara intravena dengan dosis 0,5 – 1,0 mCi/ kilogram berat badan (rata-rata 50 mCi per satu kali penyuntikan).

Kemudian dilanjutkan dengan *scanning*/disidik dengan *Gamma Camera* pada seluruh tubuh setelah 24 jam penyuntikan. Hasil terapi dengan menggunakan Sm-153-EDTMP diperoleh data: beberapa pasien merasakan berkurang /



menghilangnya nya rasa sakit / nyeri pada 9 orang (90 %). Dari 9 orang tersebut 4 orang dengan respons baik yaitu hilangnya rasa sakit secara keseluruhan dan 5 orang dengan respons sedang yaitu berkurangnya rasa sakit secara bertahap, dan 1 orang (10 %) tidak dapat dinilai karena tidak ada rasa sakit sebelum pengobatan. Disamping itu,

terlihat pengurangan intensitas / jumlah metastasis pada 2 orang pasien. Toksisitas ringan terjadi pada 1 orang berupa menurunnya jumlah lekosit yang bersifat reversibel. Contoh hasil imaging/pencitraan dengan *Gamma Camera* terlihat pada gambar di samping ini.

Dari Tabel I di bawah ini terlihat bahwa produk Sm-153-EDTMP yang dihasilkan Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka periode 2011-2012 hasilnya memenuhi persyaratan kemurnian radiokimia, kemurnian radionuklida, pH dan sebagainya dan semua produk tersebut telah digunakan di beberapa Rumah Sakit yang memiliki fasilitas *Gamma Camera*.

Tabel 1 : Data produk Sm-153-EDTMP periode 2011 dan hasil pengujian kualitasnya.

No.	No. Batch	Kemurnian Radiokimia (%) rata-rata	Kemurnian Radionuklida (%)	Konsentrasi Radioaktivitas (mCi/ml)	pH	Rumah Sakit Pengguna
1.	Sm.01.E.16.11	99,12	99,99	59,97	7,5	RSCM
2.	Sm.02.F.14.11	99,21	99,99	67,85	7,5	RSCM
3.	Sm.03.G.15.11	99,08	99,99	53,70	7,0	RS.MMC
4.	Sm.04.I.16.11	99,16	99,99	65,34	7,5	RS. MMC RS. PAD
5.	Sm.05. J.14.11	99,23	99,99	71,12	7,5	RS. MMC RSCM
6.	Sm.06.K.14.11	99,11	99,99	68,69	7,5	RSCM
7.	Sm.07.L.15.11	99,07	99,99	55,72	7,5	RSCM
8.	Sm.01.A.12.12	99,13	99,99	70,15	7,5	RSHS
9.	Sm.02.C.15.12	99,16	99,99	52,44	7,5	RSCM
10.	Sm.03.D.05.12	99,07	99,99	48,75	7,5	RSHS RSCM
11.	Sm.03.E.05.12	99,07	99,99	48,75	7,5	RSHS RSCM
12.	Sm.03.F.05.12	99,07	99,99	48,75	7,5	RSMCM RSCM

KESIMPULAN

Hasil penandaan/pembuatan sediaan radiofarmaka Sm-153-EDTMP yang dibuat pada periode tahun 2011-2012 memenuhi persyaratan : kejernihan, pH, kemurnian radiokimia, kemurnian radionuklida, konsentrasi radioaktivitas, steril dan bebas pirogen dan dari pemeriksaan /uji klinis dapat diambil kesimpulan : Pengobatan dengan Samarium-153-EDTMP memberikan efek paliasi yang cukup memuaskan dan kemungkinan sediaan tersebut dapat mengurangi intensitas dan kuantitas lesi metastatik pada pasien dengan karsinoma yang bermetastasis ke tulang.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada Bpk. DR. Abdul Mutalib selaku Ka.Pus.PRR, dan Ka.Pus PRSG; serta Dokter di RSCM, Ka. Bid. SPP (Bpk. Suhandar + Bpk. Bagus Ariana Prija) dan Ka.Sub.Bid. Proses (Ibu Anna Roseliana) serta rekan-rekan kerja yang tidak dapat kami sebutkan satu per satu yang terkait dengan proses pembuatan Sm-153-EDTMP.

DAFTAR PUSTAKA

1. IAEA Tec.Doc " Preparation and Quality Control of Radiopharmaceuticals, " 1992.
2. SWASONO R. TAMAT dkk, " radiofarmaka dan Perannya Dalam Peningkatan Kesehatan Masyarakat," Pidato pengukuhan Ahli Peneliti Utama , Bidang farmasi, Badan Tenaga Nuklir Nasional, 3 Nopember 1998.
3. YANIS MUSDJA dkk., "Sintesa EDTMP Sebagai Bahan Baku Sediaan Sm-153-EDTMP," Laporan Proyek PPR, tahun 1993-1994.
4. IAEA Tec.Doc " Praparation and Quality Control of Sm-153-EDTMP for Bone Metastases Therapy, " (1997)
5. SRI HASTINI dkk, " Pembuatan Sm-153-EDTMP Untuk Terapi Kanker Tulang Metastasis." Prosiding Seminar Penelitian dan Pengelolaan Perangkat Nuklir , PTAPB-BATAN Yogyakarta, 27-7-2011.