

PENANDAAN CTMP DENGAN TEKNESIUM-99m UNTUK RADIOFARMAKA PENYIDIK KANKER TULANG

Misyetti dan Isti Daruwati

Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometri, BATAN, Jl. Tamansari No.71, Bandung 40132

ABSTRAK

PENANDAAN CTMP DENGAN TEKNESIUM-99m UNTUK RADIOFARMAKA PENYIDIK KANKER TULANG. Radiofarmaka untuk penyidik tulang sudah dikembangkan dengan bermacam-macam senyawa bertanda golongan fosfat seperti senyawa pirofosfat dan difosfonat antara lain metilen difosfonat ($^{99m}\text{Tc-MDP}$), hidroksietilendifosfonat ($^{99m}\text{Tc-HEDP}$) dan hidroksi metilen difosfonat ($^{99m}\text{Tc-HMDP}$). Baik senyawa bertanda fosfat maupun difosfonat belum memberikan hasil yang memuaskan sebagai radiofarmaka penyidik tulang karena akumulasi yang cukup tinggi di organ selain tulang seperti hati, otot, limpa, darah dan sebagainya. Senyawa golongan tetraaminotetrafosfonat mempunyai afinitas yang lebih tinggi pada tulang, karena mempunyai empat gugus amino dan empat gugus fosfonat. Pada penelitian ini dilakukan penandaan senyawa golongan tetraaminotetrafosfonat, khususnya 1,4,8,11-tetraazasiklotetra desil-1,4,8,11-tetrametilenfosfonat (CTMP) dengan radionuklida teknesium-99m. Untuk memperoleh hasil penandaan yang maksimal dilakukan optimalisasi dari beberapa parameter seperti pH, jumlah reduktor, jumlah ligan, waktu inkubasi dan temperatur reaksi. Kondisi yang optimum diperoleh pada pH 4-6, jumlah reduktor SnCl_2 100 μg , jumlah ligan CTMP 500 μg , dengan waktu penandaan 10 menit pada pemanasan suhu air mendidih (kira-kira 90 °C) atau 30 menit pada temperatur kamar dengan efisiensi penandaan >95%.

Kata kunci: CTMP, penandaan, penyidik tulang, fosfonat, teknesium-99m

ABSTRACT

LABELLING OF CTMP WITH TECHNETIUM-99m AS RADIOPHARMACEUTICAL FOR BONE CANCER SEEKING. Radiopharmaceutical for bone cancer seeking was developed in variable compound labelled with technetium-99m, formally pyrophosphate compound and diphosphonate compound such as methylenediphosphonate ($^{99m}\text{Tc-MDP}$), hydroxyethylene diphosphonate ($^{99m}\text{Tc-HEDP}$) and hydroxy methylene diphosphonate ($^{99m}\text{Tc-HMDP}$). Either pyrophosphate or diphosphonate still unsatisfied to use as radiopharmaceutical for bone cancer seeking because the high accumulation in liver, muscle and blood. The compound of tetraaminotetra phosphonate groups have the higher affinity in bone because of four phosphonate and four amine groups. This experiment was done to label the compound group especially 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecyl-1,4,8,11-tetramethylene phosphonic acid (CTMP) with technetium-99m radionuclide. To obtain the maximal labelling result, same parameters such as pH, amount of SnCl_2 reductor and ligan, time and temperatur of reaction are optimized. The optimal condition obtained were pH of 4-6, 100 μg of SnCl_2 reductor, 500 μg of CTMP ligan and labelling time of 10 minutes in boiling water or 30 minutes in room temperature, with labelling efficiency >95 %.

Key words: CTMP, labelling, bone cancer seeking, phosphonate, technetium-99m

1. PENDAHULUAN

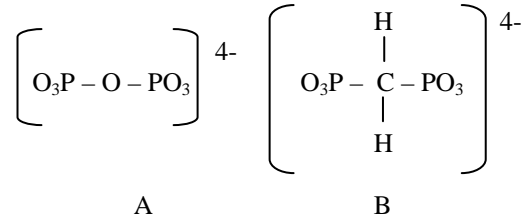
Beberapa jenis kanker seperti kanker prostat, payudara, paru-paru dan lain-lain mempunyai tendensi untuk berkembang sampai ke tulang sehingga terbentuk kanker tulang metastasis [1]. Penderita kanker tulang metastasis akan merasakan nyeri yang luar biasa sehingga dapat mengganggu fungsi hidup. Untuk membuktikan bahwa sudah terjadi kanker tulang metastasis, diagnosis dengan radiofarmaka sangat menguntungkan karena bersifat *non-invasif*, sensitif, akurat dan dapat menentukan lokasi kanker tersebut. Radionuklida yang digunakan untuk penandaan radiofarmaka penyidik tulang adalah teknesium-99m karena memiliki beberapa keunggulan, antara lain dapat berikatan secara kimia dengan bermacam-macam ligan dan mempunyai umur paro 6 jam dengan energi gamma 140 keV [2]. Sifat-sifat tersebut sangat ideal sebagai radiofarmaka penyidik kanker metastasis ke tulang. Selain itu, teknesium-99m mudah diperoleh dari peluruhan Mo-99 hasil reaksi n,γ atau dari reaksi fisi uranium. Proses pemisahan teknesium-99m dari ion induknya dapat dilakukan dengan mudah di rumah sakit menggunakan generator $^{99m}\text{Tc}/^{99}\text{Mo}$.

Pengembangan senyawa fosfonat untuk penyidik tulang biasanya direaksikan dengan gugus-gugus tertentu sehingga terbentuk bermacam-macam derivat senyawa fosfonat yang mempunyai sifat kimia dan fisika yang berbeda-beda. Pengembangan radiofarmaka penyidik tulang adalah dalam usaha memperoleh radiofarmaka yang mendekati sifat ideal, yaitu mencari senyawa yang mempunyai afinitas dengan tulang sangat baik sehingga secara biologis akumulasi radiofarmaka di tulang cukup tinggi dan di organ lain kecil atau bahkan dapat diabaikan.

Volkert [3] mengatakan bahwa idealnya suatu radiofarmaka adalah yang didisain sedemikian rupa sehingga dapat terakumulasi pada organ target atau kanker, walaupun lokasi kanker tersebut dalam tubuh belum diketahui, dengan memberikan toleransi sekecil mungkin terhadap kerusakan yang disebabkan radiasi pada jaringan normal. Sifat radiofarmaka yang ideal ini sangat sulit dicapai karena berbagai faktor yang berhubungan langsung dengan sifat kimia dan fisika dari radiofarmaka.

Senyawa yang mula-mula dikembangkan untuk penyidik tulang adalah senyawa bertanda teknesium-99m dalam bentuk kompleks dengan senyawa pirofosfat, namun senyawa ini kurang stabil sehingga dikembangkan dalam bentuk

fosfonat. Secara struktural, senyawa pirofosfat identik dengan senyawa fosfonat (Gambar 1) namun gugus P-C-P dari senyawa difosfonat mempunyai afinitas yang lebih tinggi terhadap hidroksi apatit dibandingkan dengan gugus P-O-P pada senyawa pirofosfat.



Gambar 1. Struktur gugus pirofosfat (A) dan metilen difosfonat (B).

Murphy [4] mengemukakan bahwa struktur dan sifat kimia gugus P-C-P dari senyawa difosfonat tidak mudah terurai secara *in vivo* dan tidak mudah terhidrolisis, sehingga senyawa fosfonat dipilih sebagai *bone cancer seeking agent*.

Senyawa difosfonat dapat terakumulasi di tulang berdasarkan ikatan antara gugus fosfonat dengan Ca^{+2} yang terdapat pada kristal hidroksi apatit, di mana hidroksi apatit merupakan bagian dari komposisi tulang. Namun pembentukan kompleks dari senyawa difosfonat dengan teknesium-99m dapat menurunkan kemampuan akumulasi difosfonat pada tulang karena gugus fosfonat tersebut digunakan untuk berkoordinasi dengan teknesium-99m [5].

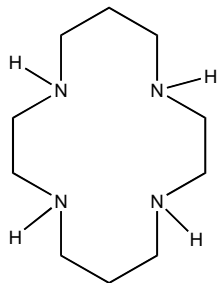
Beberapa senyawa difosfonat yang sudah ada di pasaran antara lain metilen difosfonat (MDP), hidroksi etilen difosfonat (HEDP) dan hidroksi metilen difosfonat (HMDP), telah dapat dibuat menjadi radiofarmaka penyidik tulang dengan menandai senyawa tersebut dengan radionuklida ^{99m}Tc . Senyawa ini disamping masuk ke tulang juga banyak terakumulasi pada organ lain seperti hati dan otot. Oleh karena itu para peneliti mengembangkan senyawa yang dapat terakumulasi lebih baik di tulang dan sekecil mungkin akumulasi di organ lain. Hashimoto [6] mengemukakan bahwa absorpsi senyawa difosfonat dipengaruhi oleh jumlah gugus fosfonat dan interaksi gugus fosfonat dalam kompleks dengan kalsium pada permukaan hidroksi apatit. Banerjee [7] mengemukakan bahwa jumlah gugus koordinasi pada senyawa aminometil mempengaruhi proses pembentukan khelat.

Berdasarkan pemikiran di atas maka

senyawa yang diusahakan sebagai penyidik kanker tulang metastasis adalah senyawa kompleks bifungsional yang mempunyai lebih banyak gugus fosfonat. Oleh sebab itu, penelitian ini mengembangkan senyawa tetraamino-tetrafosfonat yang memiliki afinitas terhadap tulang yang lebih baik dibandingkan senyawa pirofosfat maupun difosfonat, yaitu senyawa 1,4,8,11-tetraazasiklo tetradecil-1,4,8,11-tetrametilenfosfonat (CTMP).

CTMP merupakan senyawa bifungsional karena mempunyai empat buah gugus fosfonat dan empat gugus amin [8-9]. Gugus amino tersebut merupakan sisi untuk terikat dengan atom Tc sehingga afinitas tetrafosfonat terhadap tulang lebih tinggi karena gugus fosfonat dalam bentuk bebas yang tidak terikat dengan atom Tc. Sedangkan senyawa difosfonat hanya mempunyai dua gugus fosfonat dan tidak memiliki gugus amin sehingga atom Tc yang terikat pada gugus fosfonat tersebut digunakan seluruhnya untuk membentuk koordinasi.

Jea Min Jeong [10] menambahkan bahwa derivat senyawa tetrafosfonat seperti CTMP mempunyai struktur molekul yang terdiri dari siklam dan gugus fosfonat sehingga diharapkan mempunyai sifat yang lebih baik dari derivat yang lain.



Gambar 2. Struktur umum siklam.

Siklam (Gambar 2) merupakan senyawa poliamin sehingga dapat membentuk kompleks khelat dengan ion logam (^{99m}Tc) dan lebih stabil dibandingkan dengan etilendiamin karena efek makrosiklik dan efek khelat [10]. Oleh karena itu, penandaan CTMP dilakukan dengan radionuklida teknesium-99m.

Tujuan dari penelitian ini adalah mendapatkan kondisi penandaan yang optimal sehingga diperoleh efisiensi penandaan yang tinggi sehingga ^{99m}Tc -CTMP yang dihasilkan dapat digunakan sebagai radiofarmaka penyidik kanker tulang.

Farmakope Amerika memberikan besaran

kemurnian radiokimia untuk radiofarmaka penyidik tulang minimal 90% [11], sedangkan farmakope Inggris minimal 95% [12]. Efisiensi penandaan yang akan diperoleh dalam penelitian ini diharapkan minimal sama dengan farmakope Amerika. Untuk mencapai sasaran tersebut, penelitian ini dilakukan dengan mencari kondisi optimal dari beberapa parameter yang terkait antara lain jumlah reduktor, pH, jumlah ligan, suhu dan waktu penandaan. Hasil penandaan yang maksimal ditentukan dari persentase kemurnian radiokimia yang ditentukan dengan metode kromatografi.

2. TATA KERJA

2.1. Bahan dan peralatan

Bahan yang digunakan adalah 1,4,8,11-tetra azasiklotetradecil-1,4,8,11-tetrametilen fosfonat (CTMP) buatan PTNBR [13]. SnCl_2 , NaHCO_3 dan Na_2HCO_3 (E.Merck) kertas kromatografi Whatman 3 MM dan radionuklida Teknesium-99m (BATAN Teknologi).

Peralatan yang digunakan adalah pencacah γ saluran tunggal (Ortec), *Delux Isotop Calibrator* (Victoreen), satu perangkat alat kromatografi kertas, timbangan analitis (Mettler), *ependorf* dan alat-alat gelas lainnya.

2.2. Proses Penandaan CTMP

Secara umum, penandaan CTMP dilakukan dengan mereaksikan larutan CTMP dalam dapar karbonat (pH 9) dengan larutan SnCl_2 , kemudian ditambahkan larutan natrium perteknetat Tc-99m , lalu diinkubasi sehingga terbentuk kompleks ^{99m}Tc -CTMP. Hasil yang terjadi diuji dengan kromatografi kertas untuk penentuan efisiensi penandaan. Untuk memperoleh hasil yang maksimal dilakukan optimalisasi jumlah masing-masing pereaksi serta kondisi penandaan.

2.3. Pengujian dengan kromatografi kertas

Kertas kromatografi Whatman 3 MM dengan ukuran 1 cm x 12 cm ditandai setiap satu cm dengan pensil dan diberi nomor dari -1 sampai 10. Larutan ^{99m}Tc -CTMP ditotolkan pada titik nol, kemudian dielusi secara menaik dengan dua macam fase gerak antara lain NaCl fisiologis dan aseton sampai skala 10. Setelah dielusi, kertas dikeringkan dan dipotong setiap satu skala (1 cm) dan setiap potongan dicacah dengan pencacah gamma saluran tunggal. Hal

yang sama dilakukan terhadap blanko (larutan teknesium-99m perteknetat dan ^{99m}Tc -tereduksi). Larutan ^{99m}Tc -tereduksi dibuat dengan mereduksi $^{99m}\text{TcO}_4^-$ dengan SnCl_2 . Kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -CTMP dapat dihitung berdasar hasil cacahan yang diperoleh.

2.4. Optimalisasi jumlah reduktor

Ke dalam satu seri (6 buah) vial 10 mL dimasukkan larutan CTMP dalam dapar karbonat 100 μL (5 mg/mL) atau setara dengan 500 μg CTMP ditambahkan larutan SnCl_2 (1 mg/mL) dengan volume yang divariasikan yaitu 25, 50, 100, 200, 300 dan 400 μL . Ke dalam setiap vial tersebut ditambahkan larutan TcO_4^- 3 mCi/mL, direaksikan dalam air mendidih (kira-kira 90°C) selama 15 menit. Kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -CTMP ditentukan dengan metode kromatografi kertas dengan fase gerak NaCl fisiologis dan aseton. Hasil kromatografi diperiksa dengan pencacah energi γ menggunakan alat pencacah γ saluran tunggal. Kemurnian radiokimia dihitung dari hasil cacahan tersebut.

2.5. Optimalisasi keasaman sediaan (pH)

Sebanyak delapan vial yang masing-masing berisi larutan CTMP 100 μL (5 mg/mL) atau setara dengan 500 μg CTMP, masing-masing ditambahi dengan 100 μL larutan SnCl_2 (1 mg/mL) dan 3 mCi larutan $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Keasaman larutan dalam setiap vial divariasikan pada pH 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 dan 9. Proses penandaan dilakukan dengan pemanasan dalam air mendidih (kira-kira 90°C) selama 15 menit. Kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -CTMP ditentukan dengan metode kromatografi kertas menggunakan fase gerak NaCl fisiologis dan aseton. Hasil kromatografi diukur dengan pencacah energi γ menggunakan alat pencacah γ saluran tunggal. Efisiensi penandaan dihitung dari hasil cacahan tersebut.

2.6. Optimalisasi jumlah ligan

Ke dalam enam buah vial 10 mL masing-masing dimasukkan larutan CTMP (5mg/mL) dengan jumlah yang bervariasi yaitu 25, 50, 100, 200, 300 dan 400 μL atau setara dengan 125 sampai 2000 μg CTMP. Setelah itu ke dalamnya ditambahkan 100 μL larutan SnCl_2 (1 mg/mL) dan 3 mCi/mL larutan TcO_4^- . Kemudian semua vial diinkubasi dalam air mendidih selama 15 menit. Kemurnian

radiokimia ditentukan dengan metode kromatografi seperti pada percobaan sebelumnya, dan selanjutnya dapat dihitung efisiensi penandaannya.

2.7. Penentuan waktu reaksi yang optimal

Waktu reaksi ditentukan dalam dua macam kondisi, yaitu dengan pemanasan dan tanpa pemanasan.

Larutan CTMP 100 μL (5 mg/mL) dicampur dengan larutan SnCl_2 100 μL (1 mg/mL) di dalam sebuah vial 10 mL. Kemudian ditambahi larutan $^{99m}\text{TcO}_4^-$ sebanyak 3 mCi/mL. Campuran dikocok dan diinkubasi dengan pemanasan dalam air mendidih. Setelah diinkubasi selama waktu tertentu yang divariasikan, mulai dari pemanasan sesaat (kira-kira satu menit), 5, 10, 15, 20 dan 30 menit, hasil penandaan diambil untuk dikromatografi. Dalam vial yang lain, dilakukan hal yang sama, tetapi inkubasi dilakukan pada temperatur kamar. Selanjutnya hasil yang sudah dikromatografi dicacah dengan pencacah energi γ saluran tunggal.

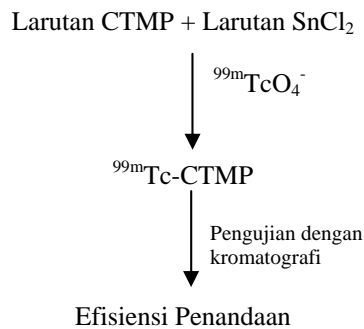
2.8. Pengaruh volume reaksi

Untuk menentukan pengaruh volume campuran reaksi digunakan 5 buah vial 10 mL dan ke dalam masing-masing vial ditambahkan 100 μL (5 mg/mL) larutan CTMP dan 100 μL (1 mg/mL) larutan $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ serta 3mCi larutan $^{99m}\text{TcO}_4^-$ dan H_2O dengan jumlah yang bervariasi sehingga volume campuran menjadi 0,5; 1; 2; 3 dan 4 mL. Selanjutnya semua vial dipanaskan selama 10 menit lalu dikromatografi dan dicacah seperti percobaan sebelumnya.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

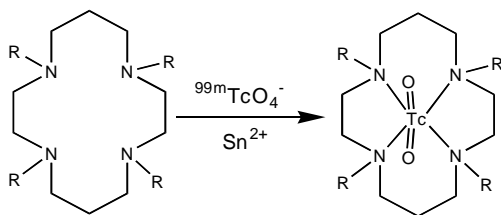
Penelitian ini dilakukan untuk mencari kondisi penandaan CTMP dengan ^{99m}Tc sehingga diperoleh senyawa bertanda ^{99m}Tc -CTMP dengan efisiensi penandaan yang tinggi.

Alur proses penandaan CTMP secara umum, ditunjukkan pada skema Gambar 3.



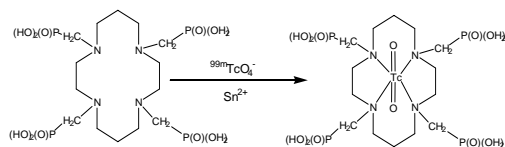
Gambar 3. Proses Penandaan CTMP secara umum.

Memperhatikan skema penandaan CTMP (Gambar 3) dapat diperkirakan parameter yang dapat mempengaruhi efisiensi penandaan antara lain: jumlah reduktor, jumlah CTMP, keasaman larutan, waktu dan temperatur reaksi. Jae Min Jeong [9] mengemukakan reaksi penandaan senyawa siklam adalah seperti tertera pada Gambar 4.



Gambar 4. Reaksi umum penandaan siklam dengan teknesium-99m.

Mengacu pada reaksi di atas, maka kemungkinan reaksi penandaan CTMP dengan ^{99m}Tc adalah seperti pada Gambar 5.



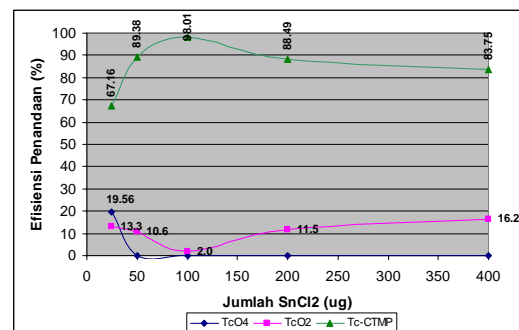
Gambar 5. Reaksi penandaan CTMP dengan teknesium 99-m

Berdasar pada struktur molekul yang terlihat pada Gambar 5, senyawa CTMP mempunyai 4 buah atom N yang masing-masing mempunyai elektron bebas untuk pembentukan ikatan kompleks dengan ^{99m}Tc. Oleh karena itu gugus fosfonat berada dalam posisi bebas sehingga tidak akan mempengaruhi afinitas

senyawa ini untuk terikat dengan hidroksi apatit yang terdapat dalam tulang.

Senyawa SnCl₂ adalah reduktor yang paling umum digunakan pada penandaan radiofarmaka bertanda ^{99m}Tc, karena SnCl₂ termasuk reduktor dengan daya reduksi sedang, sehingga cukup kuat untuk mereduksi Tc dari tingkat oksidasi 7 menjadi tingkat oksidasi yang lebih rendah. Selain itu tingkat toksisitas dari SnCl₂ cukup rendah.

Jumlah reduktor SnCl₂ yang digunakan perlu dioptimalisasi, karena kekurangan Sn²⁺, proses reduksi tidak sempurna, tapi kelebihan Sn²⁺ akan menurunkan hasil penandaan. Pada Gambar 6, ditunjukkan pengaruh kadar Sn²⁺ terhadap efisiensi penandaan.

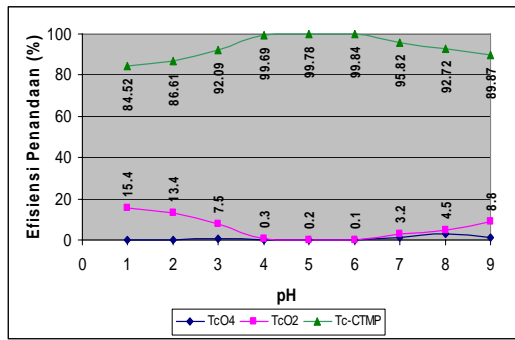


Gambar 6. Pengaruh jumlah SnCl₂ terhadap efisiensi penandaan CTMP dengan ^{99m}Tc.

Pada jumlah SnCl₂.2H₂O 100 µg diperoleh hasil penandaan yang maksimum, sedangkan pada jumlah yang lebih rendah atau lebih tinggi (200-400 µg) efisiensi penandaan menurun.

Pembentukan kompleks antara Tc dan ligan CTMP dapat dipengaruhi oleh pH. Keasaman larutan dapat mempengaruhi kepolaran suatu senyawa sehingga sangat berpengaruh pada reaktivitas kimia senyawa tersebut. Selain itu pH dapat mempengaruhi daya reduksi dari suatu reduktor yang dapat mengakibatkan perbedaan tingkat oksidasi dari unsur yang direduksinya.

Beberapa senyawa fosfonat membentuk kompleks dengan beberapa radionuklida pada pH rendah (pH ≤ 3) seperti *Ethylenediamine-N,N',N'-Tetrakis (methylenephosphonic acid)* (EDTMP), *(Ethylenediamine -N,N'-Bis (methylenephosphonic acid)* (EDBMP) dan *Nitrilotris (methylenephosphonic acid)* (NTMP), sehingga pH harus dinaikan bila akan disuntikan pada pasien.[6]. Percobaan optimalisasi pH pada penandaan CTMP dimulai dari pH 2 sampai pH 9. Hasil yang diperoleh ditunjukkan pada Gambar 7.



Gambar 7. Pengaruh pH terhadap efisiensi penandaan CTMP dengan ^{99m}Tc .

Dari Gambar 7 terlihat bahwa penandaan yang dilakukan pada suasana agak asam (pH 4-6) diperoleh hasil yang optimal. Pada kondisi yang terlalu asam (pH 1-3), hasil penandaan lebih rendah, begitu pula pada suasana basa (pH > 7) terlihat penurunan efisiensi penandaan. Pada pH rendah terlihat ^{99m}Tc tereduksi yang cukup tinggi sebagai pengotor radiokimia sedangkan pada pH basa (> 7) sebagai pengotor radiokimia terlihat campuran TcO_2 (Tc tereduksi) dan perteknetat. ^{99m}Tc tereduksi tinggi dan perteknetat yang rendah menunjukkan bahwa pada kondisi tersebut pembentukan kompleks tidak optimal, sedangkan reaksi reduksi teknesium perteknetat berlangsung dengan sempurna.

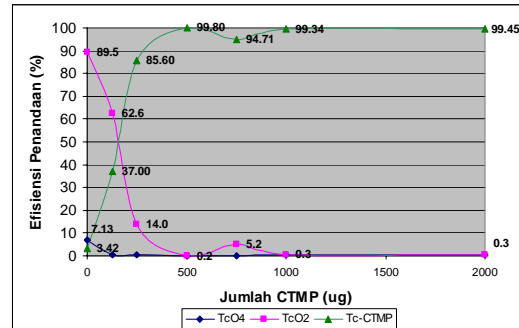
Pada pH basa, pengotor ion perteknetat meningkat sementara pengotor ^{99m}Tc tereduksi lebih rendah dibandingkan dengan pH asam. Data ini menunjukkan proses reduksi $^{99m}\text{TcO}_4^-$ yang tidak sempurna. Hal ini sesuai dengan sifat Sn yang bersifat amfoter, pada suasana asam dalam bentuk Sn^{2+} yang dapat bersifat reduktor sedangkan pada suasana basa membentuk ion stannit (SnO_3^-) dan tidak bersifat reduktor.

Penandaan CTMP dengan ^{99m}Tc pada pH 6 cukup baik, karena tidak berbeda jauh dengan pH darah (7,4) [14] sehingga tidak dibutuhkan pengaturan pH larutan sebelum disuntikkan pada manusia.

Jumlah ligan sangat menentukan besar efisiensi penandaan. Dengan jumlah ligan yang tidak memadai akan diperoleh efisiensi penandaan yang rendah (Gambar 8).

Dari Gambar 8 terlihat bahwa penambahan CTMP 500 $\mu\text{g}/100\mu\text{L}$ merupakan jumlah minimal untuk memperoleh efisiensi penandaan yang optimum. Pada jumlah yang lebih rendah diperoleh efisiensi yang rendah dan pada jumlah ligan yang lebih tinggi, efisiensi penandaan tetap tinggi. Jumlah yang lebih tinggi tidak

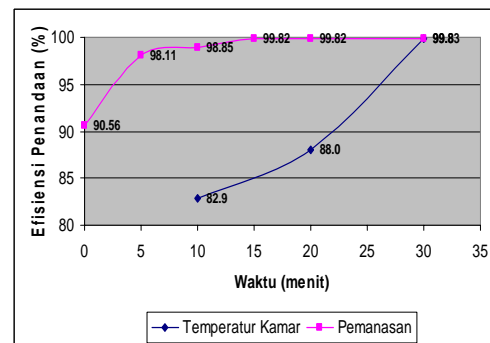
dipilih karena efek terhadap tubuh manusia atau binatang perlu diperhitungkan, disamping aspek ekonomi.



Gambar 8. Pengaruh jumlah CTMP terhadap efisiensi penandaan CTMP dengan ^{99m}Tc .

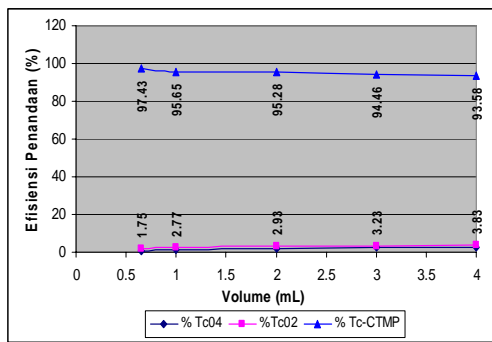
Waktu yang dibutuhkan untuk penandaan CTMP, diperoleh data pada Gambar 9.

Percobaan dimulai dari reaksi yang sangat singkat, kira-kira 1 menit lalu dilanjutkan dengan waktu yang lebih lama 5, 10, 15, 20 dan 30 menit. Hasilnya menunjukkan bahwa pada waktu reaksi 10 menit sudah memberikan hasil penandaan yang optimal bila dipanaskan pada air mendidih (90°C) atau 30 menit bila tanpa pemanasan.



Gambar 9. Optimalisasi waktu reaksi penandaan CTMP dengan ^{99m}Tc dengan dan tanpa pemanasan.

Dari Gambar 10 terlihat ada pengaruh volume terhadap reaksi penandaan. Pada volume yang lebih kecil hasil penandaan lebih tinggi. Hal ini disebabkan karena tumbukan antar molekul lebih intensif pada konsentrasi yang lebih tinggi sehingga reaksi berlangsung lebih cepat. Oleh karena itu, pada kondisi larutan lebih encer waktu reaksi harus lebih lama sehingga semua molekul sempat untuk bereaksi.



Gambar 10. Pengaruh volume pada efisiensi penandaan.

4. KESIMPULAN

Kondisi penandaan CTMP dengan ^{99m}Tc yang optimal diperoleh pada pH 4-6, jumlah reduktor $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ sebanyak 100 μg ligan CTMP 500 μg dan reaksi dilakukan dengan pemanasan air mendidih selama 10 menit atau pada temperatur kamar selama 30 menit dengan aktivitas teknesium-99m 2-3 mCi

Pada kondisi ini diperoleh efisiensi penandaan >95% sehingga tidak dibutuhkan proses pemurnian. Proses penandaan dapat dilakukan pada pH 6 yaitu mendekati pH darah (7,4) sehingga dapat langsung diinjeksikan.

5. UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih disampaikan kepada Sdri. Entit Susilawati dan Sdr. Epy Isabela yang telah banyak membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

6. DAFTAR PUSTAKA

1. NEETA PANDIT-TASKAR M.D., MARIA BATRAKI B.S., CHAITANYA R., DIVGI M.D., Radiopharmaceutical Therapy for Palliation of Bone Pain from Osseous Metastases, *J.Nucl.Med.*, **45** (8) (2004) 1358-1365.
2. DEUTSCH, E., LIBSON, K., LINDOY, L.F., In Progress of Inorganic Chemistry, SJ LIPPARD Ed, John Willey & Son, New York 1983.
3. VOLKERT W.A. AND HOFFMAN T.J., Therapeutic Radiopharmaceuticals, *Chem. Rev.*, **99** (1999) 2269-2292.
4. MURPHY C.A., FERRO-FLORES G., Labeling of Re-ABP with ^{188}Re for Bone

5. OGAWA, K., MUKAI, T., INOUE, Y., ONO, M., SAJI, H., Development of a Novel ^{99m}Tc -chelate Conjugated Biphosphonate with High Affinity Agent, *J Nucl Med* **47**, (2006), 2042-2047.
6. HASHIMOTO, K., Labelling of Amino Methylene phosphonate Derivatives with Generator-produced ^{188}Re , and Study of their Stability, *Appl. Radiat. Isot.*, **51** (1999) 307-313.
7. BANERJEE., Evaluation of Technetium-99m in diagnostic radiopharmaceuticals Proceeding Seminar in Nuclear Medicine vol XXXI No 4 (2001), Bhabha Atomic Research Centre, Mumbai, India (2001) 260.
8. KOTHARI, K., SAMUEL G., BANERJEE. S., UNNI. P.R., SARMA, H.D., ^{186}Re -1,2,8,11-Tetraazacyclotetradecyl-1,2,8,11-Tetramethylene Phosphonic Acid: A Novel Agent for Possible Use in Metastatic Bone-Pain Palliation, *Nucl.Med. and Biol.*, **28** (2001) 709-717.
9. HIBARAYASHI, H., FUJISAKI J., Bone-Specific Drug Delivery System: Approaches Via Chemical Modification of Bone-Seeking Agents, *Clinical Pharmacokinetics.*, **42** (15) (2003) 1319-1330.
10. JAE MIN JEONG, SUNG HYUN HONG., YOUNG JO KIM, Dong SOO LEE., N,N,N,N-Tetra Alkylcyclam Derivatives: Synthesis ^{99m}Tc -Labelling, and Biological Properties, *J. Labelled Cpd Radiopharm.*, **44** (2001) 277-285.
11. The United State Pharmacopoeia, 2002, Available:<http://nuclearpharmacy.uams.edu/procl.htm>
12. British Pharmacopoeia, Crown, 2003, Available on CD.
13. MISYETTI, ISTI DARUWATI., ENTIT SUSILAWATI DAN EPY ISABELA., Sintesis CTMP Sebagai Bahan Dasar Untuk Pembuatan CTMP Bertanda Radioaktif, (Prosiding Seminar Sains dan Teknologi Nuklir, Bandung, 14-15 Juni 2005) Pusat Penelitian dan Pengembangan Teknik Nuklir, Badan Tenaga Nuklir Nasional, Bandung (2005) 183.
14. WALTER LUND., The Pharmaceutical Codex, Principle and Practice of Pharmaceutics, 12nd ed, The Pharmaceutical Press, London, 1994, part I.

7. DISKUSI

Nanny Kartini - PTNBR BATAN:

1. Pada percobaan optimalisasi volume, perbedaan volume diencerkan dengan apa?
2. Apakah pH dari sediaan tetap dipertahankan sama?
3. Berapa pH sediaannya?

Saran : Untuk mengencerkan volume dengan NaCl fisiologis (sama dengan pH larutan teknesium-99m)

Isti Daruwati:

1. Perbedaan volume diencerkan dengan akuades.
2. pH tetap dipertahankan. Dalam hal ini pH relatif tidak berubah karena adanya larutan bufer.
3. pH sediaan = 6