

EVALUASI PENGGUNAAN PENCACAH BETA DAN GAMMA PADA PENENTUAN KEMURNIAN RADIOKIMIA $^{188/186}\text{Re-CTMP}$

Teguh Hafiz Ambar Wibawa, Misyetti dan Epy Isabela

Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometri – BATAN, Jl. Tamansari No. 71 Bandung, 40132
Email: teguhhafiz@yahoo.com

ABSTRAK

EVALUASI PENGGUNAAN PENCACAH BETA DAN GAMMA PADA PENENTUAN KEMURNIAN RADIOKIMIA $^{188/186}\text{Re-CTMP}$. Salah satu radiofarmaka yang sedang dikembangkan di PTNBR-BATAN yaitu 1,4,8,11-tetraazasiklotetra desil-1,4,8,11-tetrametilenfosfonat (CTMP) bertanda $^{188/186}\text{Rhenium}$ yang digunakan untuk terapi paliatif kanker tulang metastasis. $^{188/186}\text{Re-CTMP}$ diperoleh dari reaksi $\text{Na}^{188/186}\text{ReO}_4$ dan CTMP dengan menambahkan reduktor SnCl_2 ke dalamnya. Pengotor radiokimia yang mungkin terdapat dalam sediaan hasil penandaan $^{188/186}\text{Re-CTMP}$ adalah $^{188/186}\text{ReO}_4^-$ dan $^{188/186}\text{Re}$ tereduksi. Sebagai sediaan radiofarmasi, $^{188/186}\text{Re-CTMP}$ harus memenuhi persyaratan standar, antara lain mempunyai kemurnian radiokimia >90%. Metode yang digunakan untuk penentuan kemurnian radiokimia adalah metode kromatografi kertas. Data kuantitatif hasil kromatografi, diperoleh menggunakan alat pencacah radiasi. $^{188/186}\text{Re}$ merupakan radionuklida pemancar radiasi beta dengan energi 1,07 MeV (92%) dan radiasi gamma dengan energi 137 keV (7%). Karena ada dua macam emisi radiasi maka pencacahan radioaktivitas dapat dilakukan berdasarkan emisi radiasi beta yang dicacah menggunakan pencacah beta dengan detektor Geiger Mueller (GM) atau dapat pula berdasarkan emisi radiasi gamma yang dicacah menggunakan pencacah gamma dengan detektor NaI(Tl). Dari hasil percobaan, diperoleh kemurnian radiokimia yang hampir sama dengan nilai regresi (r) sebesar 0,9944%.

Kata kunci: kemurnian radiokimia, radiofarmaka, kromatografi kertas

ABSTRACT

EVALUATION OF THE USE OF BETA & GAMMA COUNTER APPARATUS IN DETERMINATION OF RADIOCHEMICAL PURITY $^{188/186}\text{Re-CTMP}$. CTMP (1,4,8,11-tetraazacyclo tetradecil-1,4,8,11-tetrametilenfosfonat) labeled $^{188/186}\text{Re}$ is one of the radiopharmaceuticals being developed in PTNBR-BATAN. It is commonly used for palliative therapy of bone metastasis. $^{188/186}\text{Re}$ can be yielded from $\text{Na}^{188/186}\text{ReO}_4$ and CTMP with addition SnCl_2 as reductor. Radiochemical side products that can be generated from the reaction are $^{188/186}\text{ReO}_4^-$ and $^{188/186}\text{Re}$ reduced. As radiopharmaceutical, $^{188/186}\text{Re-CTMP}$ has fulfilled some standard qualifications, such as radiochemical purity >90 %. The paper chromatography method is was used to determine radiochemical purity. To obtain quantitative data from chromatography, therefore can be done by using radiation counter apparatus. $^{188/186}\text{Re}$ is a beta radiation emitter radionuclide with energy 1.07 MeV (92%) and gamma radiation emitter with energy 137 keV (7%). As a consequence of these characteristics, so that radioactivity testing can be determined based on beta radiation emission by using Geiger Mueller (GM) beta counter, otherwise based on gamma radiation emission by using gamma counter NaI(Tl). The experiment showed there is similarity radiochemical purity with regression value 0.9951%.

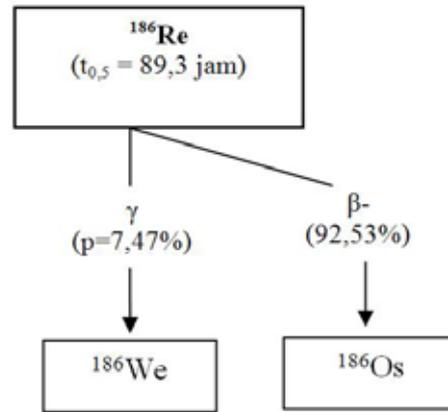
Key words: radiochemical purity, radiopharmaceuticals, paper chromatograph

1. PENDAHULUAN

Radiofarmaka adalah sediaan radioaktif yang digunakan atau dimasukkan ke dalam tubuh manusia, baik untuk tujuan diagnosis maupun terapi [1]. Salah satu radiofarmaka yang sedang dikembangkan di PTNBR-BATAN yaitu 1,4,8,11-tetraazasiklo tetradesil-1,4,8,11-tetrametilenfosfonat (CTMP) bertanda $^{188/186}\text{Re}$ yang digunakan untuk terapi paliatif kanker tulang metastasis. $^{188/186}\text{Re-CTMP}$ diperoleh dari reaksi $\text{Na}^{188/186}\text{ReO}_4$ dan CTMP dengan menambahkan Timah (II) klorida (SnCl_2) ke dalamnya [2]. CTMP merupakan senyawa bifungsional karena mempunyai empat buah gugus fosfonat dan empat gugus amin [3]. Gugus amin tersebut merupakan sisi yang terikat dengan radionuklida $^{188/186}\text{Re}$ sehingga secara teoritis afinitas tetrafosfonat terhadap tulang lebih tinggi dibandingkan dengan difosfonat karena adanya gugus fosfonat dalam bentuk bebas yang tidak terikat dengan radionuklida $^{188/186}\text{Re}$ [4].

Sediaan radiofarmaka $^{188/186}\text{Re-CTMP}$ harus memenuhi persyaratan fisiko kimia dan biologis. Diantara persyaratan fisiko kimia yang harus diuji adalah kemurnian radiokimia $^{188/186}\text{Re-CTMP}$ [1]. Sebagai senyawa radioaktif, metode yang dipilih untuk penentuan kemurnian radiokimia adalah metode yang akurat, sederhana, perolehan hasil yang cepat dan menghasilkan limbah radioaktif yang sekecil mungkin serta mudah dikelola [5]. Dalam penelitian ini metode yang digunakan untuk penentuan kemurnian radiokimia $^{188/186}\text{Re-CTMP}$ adalah metode kromatografi kertas dengan menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM sebagai fasa diam serta aseton dan natrium klorida fisiologis sebagai fasa gerak [2]. Hasil elusi dari kromatografi kertas tersebut dicacah menggunakan alat pencacah radioaktif.

Gambar 1 menunjukkan bahwa $^{188/186}\text{Re}$ merupakan radionuklida pemancar radiasi beta (93%) dan radiasi gamma (7%) dengan energi masing-masing sebesar 1,07 MeV dan 137 keV. Karena $^{188/186}\text{Re}$ memancarkan dua macam radiasi, maka pencacahan radioaktivitas dapat dilakukan berdasarkan pencacahan radiasi beta yang dicacah dengan pencacah beta menggunakan detektor Geiger Mueller (GM) atau dapat pula berdasarkan pencacahan radiasi gamma yang dicacah dengan pencacah gamma menggunakan detektor NaI(Tl) . Dalam makalah ini dibahas perbandingan hasil yang diperoleh dari kedua macam alat pencacah radiasi tersebut [6-7].



Gambar 1. Peluruhan radionuklida Renium-186 [6]

2. TEORI

Detektor GM merupakan salah satu detektor isian gas, bila dikenai radiasi yang mempunyai energi lebih besar daripada energi ikat elektron maka di dalam detektor isian gas akan terjadi proses ionisasi, yaitu proses pembentukan ion positif dan ion negatif dari suatu atom yang netral. Hal ini karena sejumlah elektron dari atom pengisi detektor akan lepas menjadi ion negatif sedangkan sisa atom yang ditinggalkan elektron akan bermuatan positif (ion positif). Dengan adanya medan listrik, ion-ion tersebut akan diarahkan sehingga bergerak menuju dua elektroda yang berbeda, elektron menuju anoda sedangkan ion positif menuju katoda. Berkumpulnya ion-ion pada dua elektroda tersebut akan menghasilkan sinyal listrik yang mempunyai tinggi sebanding dengan energi radiasi yang datang.

$$N = \frac{E}{w} \quad (1)$$

dimana :

N : jumlah ion (elektron)

E : energi setiap radiasi yang datang

w : energi ikat elektron (untuk gas ± 34 eV)

Karena bahan detektor yang digunakan berbentuk gas maka detektor ini mempunyai efisiensi yang sangat rendah untuk radiasi gamma.

Sebagai detektor radiasi gamma, digunakan detektor NaI(Tl) yang merupakan detektor sintilasi. Detektor sintilasi terdiri dari bahan sintilator dan tabung *photomultiplier*.

Bahan sintilator berfungsi untuk menangkap radiasi dan mengubah energinya menjadi percikan cahaya tampak, sedangkan *photomultiplier* berfungsi untuk mengubah percikan cahaya yang dihasilkan bahan sintilator menjadi pulsa listrik. Di dalam *photomultiplier* terdapat photokatoda yang akan melepaskan elektron bila dikenai percikan cahaya (efek fotolistrik) Bila di antara photokatoda dan beberapa dinoda diberi beda potensial secara bertingkat, maka elektron yang dilepaskan oleh photokatoda akan dipercepat menuju ke dinoda pertama sehingga ketika elektron yang berenergi tersebut menubruknya maka akan dilepaskan beberapa elektron demikian seterusnya sampai beberapa buah dinoda. Pada dinoda terakhir akan terkumpul elektron dengan jumlah yang sangat banyak. Kumpulan elektron tersebut dapat diukur sebagai tegangan (pulsa) ataupun arus listrik [8].

Proses kromatografi dengan menggunakan eluen aseton akan memisahkan perhenat bebas $^{188/186}\text{ReO}_4^-$ yang persentasenya dapat dihitung menggunakan persamaan berikut:

$$\% \text{ReO}_4^- = \frac{\text{cacahan ReO}_4^- - \text{cacahan BG}}{\text{total cacahan} - \text{total cacahan BG}} \times 100\% \quad (2)$$

dimana cacahan $^{188/186}\text{ReO}_4^-$ mempunyai Rf = 0,8-0,1 dan cacahan BG adalah nilai cacahan dari latar belakang atau *background* (BG). Pengotor lain seperti $^{188/186}\text{ReO}_2$ terpisah melalui proses kromatografi menggunakan eluen natrium klorida, persentasenya dihitung menggunakan persamaan sebagai berikut:

$$\% \text{ReO}_2 = \frac{\text{cacahan ReO}_2 - \text{cacahan BG}}{\text{total cacahan} - \text{total cacahan BG}} \times 100\% \quad (3)$$

dimana cacahan ReO_2 mempunyai Rf = 0.

Kemurnian radiokimia $^{188/186}\text{Re-CTMP}$ dihitung menggunakan persamaan sebagai berikut:

$$\% \text{Re-CTMP} = 100\% - (\% \text{ReO}_4^- + \% \text{ReO}_2) \quad (4)$$

Persamaan (2,3,dan 4) telah banyak digunakan pada penentuan kemurnian radiokimia melalui metode kromatografi lapis tipis maupun kromatografi kertas [9].

3. TATAKERJA

3.1. Bahan dan peralatan

Bahan kimia yang digunakan antara lain

larutan natrium klorida pro injeksi dan aseton pro analisis (p.a) Merck. Radiofarmaka $^{188/186}\text{Re-CTMP}$ (1,4,8,11-tetraazasiklo tetradecil-1,4,8,11-tetrametilenfosfonat) dan kertas kromatografi Whatman 3 MM.

Peralatan yang digunakan antara lain seperangkat alat kromatografi kertas, pencacah beta (Ortec) menggunakan detektor Geiger Mueller (GM), pencacah gamma saluran tunggal (Ortec) menggunakan detektor NaI(Tl) dan alat-alat standar laboratorium kimia aktif.

3.2. Kromatografi kertas

Untuk setiap sampel disiapkan 4 buah kertas Whatman 3 MM (1x12 cm) yang telah diberi nomor berurutan dari -1 sampai 10 dengan jarak masing-masing 1 cm. Lubangi ujung kertas (titik nomor 10) dengan alat pelubang kertas. Sampel sediaan radiofarmaka $^{188/186}\text{Re-CTMP}$ ditotolkan sebanyak 1 μL dengan menggunakan pipet mikro di bagian tengah titik 0 pada kertas Whatman 3 MM. Perlakuan tersebut dilakukan duplo untuk setiap eluen. Diamkan hingga mengering, kurang lebih 3-5 menit. Kertas kromatografi dilusi di dalam *chamber* kromatografi tertutup yang berisi aseton 20 mL (sistem A) dan natrium klorida fisiologis (sistem B) sebagai fasa gerak. Eluen dibiarkan naik hingga batas nomor 9 pada kertas kromatografi. Kertas kromatografi dikeluarkan dari *chamber* [9].

3.3. Preparasi sampel hasil kromatografi kertas untuk pencacahan

Kertas kromatografi hasil elusi dikeringkan dalam oven pada suhu 60°C. Setelah seluruh bagian kertas kromatografi kering, kemudian kertas kromatografi dipotong sesuai nomornya dengan ukuran 1x1 cm. Potongan-potongan kertas kromatografi tidak boleh tercampur dengan potongan kertas dari sampel yang lain.

3.4. Pencacahan radiasi beta

Sampel yang berupa potongan-potongan kertas berukuran 1x1 cm selanjutnya dicacah dengan menggunakan pencacah beta, dengan tegangan detektor GM sebesar 575 V. Tegangan tersebut merupakan tegangan maksimum untuk pencacahan radionuklida $^{188/186}\text{Re}$. Untuk mendapatkan cacahan latar belakang atau kondisi tanpa sampel maka dilakukan pencacahan planset kosong yang digunakan sebagai wadah sampel selama 4

detik. Masing-masing sampel dicacah selama 4 detik dengan jarak antara sampel dan detektor sebesar 2 cm.

3.5. Pencacahan radiasi gamma

Pengukuran radiasi gamma dilakukan menggunakan pencacah gamma dengan tegangan perangkat sebesar 800 kV. Untuk mendapatkan cacahan latar belakang maka dilakukan pencacahan tabung reaksi kosong yang biasa digunakan sebagai wadah sampel dan dicacah selama 4 detik. Masing-masing sampel dicacah selama 4 detik. Pencacah gamma yang digunakan harus diatur batas bawah (*lower level*) pada 1,9 dan *window* pada 0,6. Hal ini bertujuan untuk menyaring energi radiasi yang masuk ke dalam sistem pencacah.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Radiofarmaka yang ideal dapat terakumulasi pada organ target atau kanker, walaupun lokasi kanker tersebut dalam tubuh belum diketahui, dengan memberikan toleransi yang sekecil mungkin terhadap kerusakan yang disebabkan radiasi pada jaringan normal. Karena itu, penentuan kemurnian radiokimia suatu radiofarmaka harus dilakukan sebelum radiofarmaka tersebut digunakan. Sebagai sediaan radiofarmasi, $^{188/186}\text{Re-CTMP}$ harus memenuhi persyaratan standar, antara lain mempunyai kemurnian radiokimia >90%.

Metode kromatografi kertas telah lama digunakan pada penentuan kemurnian radiokimia suatu radiofarmaka karena metode ini aman, mudah dilakukan, efisien, dan cepat. Selain itu sampah radioaktif berupa potongan kertas dengan jumlah yang relatif sedikit dan mudah dikelola. Metode kromatografi digunakan untuk memisahkan pengotor-pengotor yang terdapat dalam radiofarmaka. Pada setiap penandaan senyawa dengan radionuklida $^{188/186}\text{Re}$ diasumsikan terdapat dua pengotor radiokimia, antara lain perhenat bebas $^{188/186}\text{ReO}_4^-$ dan $^{188/186}\text{ReO}_2$. Adanya perhenat bebas $^{188/186}\text{ReO}_4^-$ dapat terjadi apabila SnCl_2 yang berperan sebagai reduktor jumlahnya kurang, sedangkan adanya senyawa $^{188/186}\text{ReO}_2$ dapat disebabkan senyawa reduktor yang berlebih sehingga $^{188/186}\text{Re}$ yang tereduksi tidak dapat seluruhnya membentuk $^{188/186}\text{Re-CTMP}$ karena jumlah gugus amino pada CTMP yang tersedia untuk berikatan dengan $^{188/186}\text{Re}$ terbatas. Perhenat bebas $^{188/186}\text{ReO}_4^-$ dan $^{188/186}\text{ReO}_2$ dianggap sebagai pengotor karena

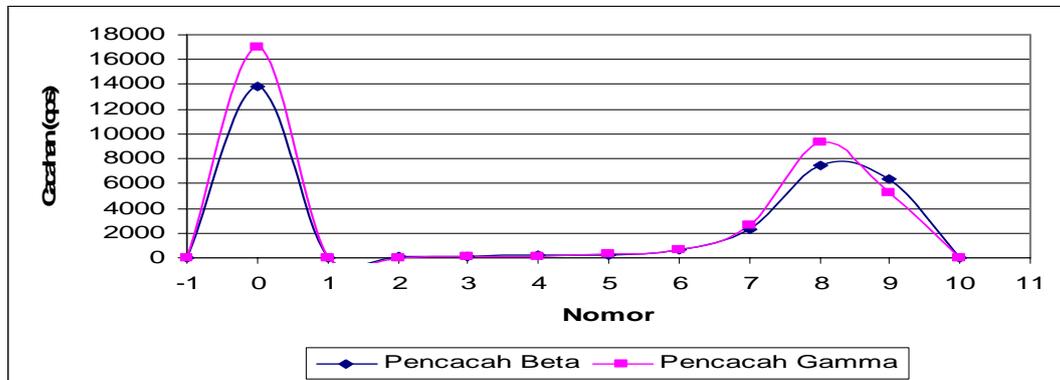
setelah masuk ke dalam tubuh kedua senyawa tersebut dapat terakumulasi pada organ tubuh yang tidak diharapkan. Pada sistem A, eluen aseton memisahkan perhenat bebas $^{188/186}\text{ReO}_4^-$ ($R_f=0,8-1,0$) dari kompleks $^{188/186}\text{Re-CTMP}$ dan $^{188/186}\text{ReO}_2$, sehingga persentase $^{188/186}\text{ReO}_4^-$ dapat dihitung menggunakan persamaan (2). Pada sistem B, natrium klorida memisahkan $^{188/186}\text{ReO}_2$ ($R_f=0$) dari kompleks $^{188/186}\text{Re-CTMP}$ dan $^{188/186}\text{ReO}_4^-$ sehingga persentase $^{188/186}\text{ReO}_2$ dapat dihitung menggunakan persamaan (3). Kemurnian radiokimia ($\%^{188/186}\text{Re-CTMP}$) dihitung berdasarkan persamaan (4).

Penentuan distribusi radioaktivitas dilakukan dengan mencacah kertas kromatografi hasil elusi. Kertas kromatografi dipotong menjadi 12 potongan dengan ukuran yang sama (1×1 cm). Pemotongan kertas kromatografi harus dilakukan dengan hati-hati karena perbedaan ukuran potongan berpengaruh secara signifikan terhadap nilai cacahan. Pada setiap potongan kertas kromatografi, radionuklida akan tersebar berdasarkan sifat dari senyawa kompleksnya. $^{188/186}\text{Re}$ merupakan radionuklida pemancar radiasi beta dan gamma, sehingga radioaktivitas dari $^{188/186}\text{Re}$ yang terdapat pada kertas kromatografi dapat dicacah dengan menggunakan dua alat pencacah radiasi, yaitu pencacah beta dan pencacah gamma. Dari pencacahan radioaktivitas, diketahui bahwa hasil pencacahan kedua alat tersebut mempunyai pola yang sama seperti terlihat pada Gambar 2 dan 3.

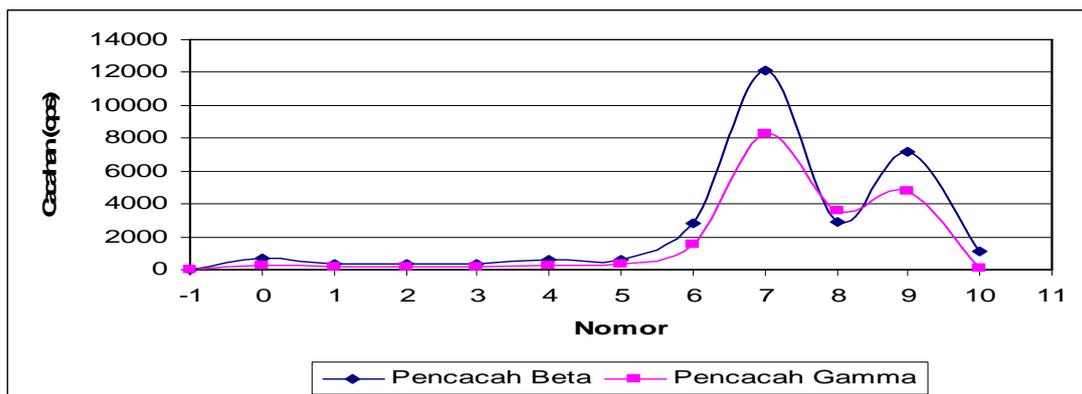
Grafik pada Gambar 2 dan 3 menunjukkan adanya perbedaan nilai cacahan dari pencacah beta dan pencacah gamma, hal tersebut dapat disebabkan oleh beberapa hal, antara lain: 1) adanya peluruhan dari radionuklida $^{188/186}\text{Re}$ karena perbedaan selang waktu antara pencacahan dengan pencacah beta dan pencacah gamma, semakin lama selang waktu antara kromatografi dengan pencacahan maka semakin kecil nilai cacahannya, 2) perbedaan prinsip kerja dari sistem pencacah beta dan pencacah gamma, pencacah beta menggunakan detektor isian gas Geiger Mueller (GM), detektor ini hanya dapat mendeteksi radiasi yang mempunyai daya ionisasi yang cukup besar seperti radiasi beta, 3) perbedaan sifat dari radiasi beta dan gamma, yaitu radiasi gamma mempunyai daya tembus yang lebih besar dari radiasi beta sehingga dapat terdeteksi detektor sintilasi seperti detektor NaI(Tl). Kemurnian radiokimia (%) dari $^{188/186}\text{Re-CTMP}$ hasil percobaan optimasi efisiensi penandaan yang dilakukan di PTNBR-BATAN dengan

menggunakan pencacah beta dan gamma memberikan hasil yang tidak jauh berbeda, hal ini dapat dilihat dari koefisien korelasi yang mendekati ideal dari pencacah beta dan gamma sebesar 99,51%, $\text{tgn } \alpha = 1,0023$, dan nilai

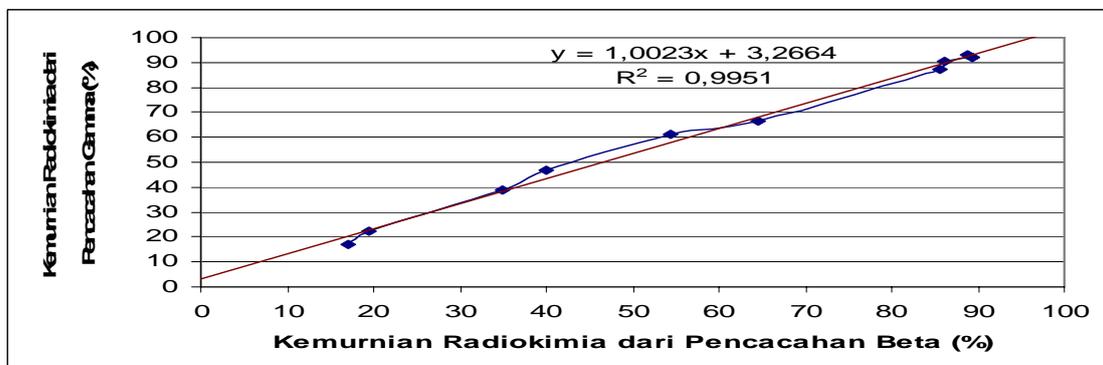
intersep = 3,2664. Data tersebut lebih jelasnya ditunjukkan pada Gambar 4. Adapun koefisien korelasi yang ideal mempunyai nilai sebesar 100%, $\text{tgn } \alpha = 1$, dan intersep = 0.



Gambar 2. Grafik distribusi radioaktivitas dari $^{188/186}\text{Re-CTMP}$ pada kertas kromatografi hasil elusi (sistem A) menggunakan pencacah beta dan gamma



Gambar 3. Grafik distribusi radioaktivitas dari $^{188/186}\text{Re-CTMP}$ pada kertas kromatografi hasil elusi (sistem B) menggunakan pencacah beta dan gamma



Gambar 4. Kemurnian radiokimia dari $^{188/186}\text{Re-CTMP}$ menggunakan pencacah beta dan gamma

5. KESIMPULAN

Penentuan kemurnian radiokimia dari sampel percobaan optimasi bertanda $^{188/186}\text{Re}$ -CTMP menggunakan metode kromatografi kertas dengan dua alat pencacah radioaktivitas, memberikan hasil kemurnian radiokimia yang hampir sama, yaitu dengan nilai r sebesar 0,9951 sehingga kedua alat pencacah tersebut dapat digunakan pada penentuan kemurnian radiokimia $^{188/186}\text{Re}$ -CTMP.

6. UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada Ibu Isti Daruwati, S.Si., Apt., Ibu Maula Eka S., S.Si., Ibu Marlina S.Si., Bapak Rd. Sukendar, Ibu Dra. Eem Rukmini dan Ibu Heni atas bantuan yang diberikan selama penelitian.

7. DAFTAR PUSTAKA

1. SAHA, GOPAL B., "Fundamentals of Nuclear Pharmacy", Second Ed., Springer-Verlag, New York, (1986).
2. MISYETTI dan ISTI DARUWATI. Penandaan CTMP dengan Teknesium- $^{99\text{m}}$ untuk Radiofarmaka Penyidik Kanker Tulang. Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia Vol. IX, No.2, (2008) 79-88.
3. 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 metastases bone-pain palliation, Nuclear Medic and Biology, Vol. 28, (2001) 709-717.
4. HIBARAYASHI, H., FUJISAKI J., Bone-specific drug delivery system: approaches via chemical modification of bone-seeking agents. Clinical Pharmacokinetics, (2003) 1319-1330.
5. DEWANJEE, M.K., The chemistry of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled radiopharmaceuticals, Seminar Nuclear Medicine, (1990) 5-27.
6. MISYETTI. Peranan Teknik Nuklir untuk Terapi Paliatif Kanker Tulang Metastasis, Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia, Vol V, No.2, (2004) 21-40.
7. DEUTSCH, E., LIBSON, K., and VANDERHEYDEN, J.L., The Inorganic chemistry of Technetium and Rhenium as Relevant to Nuclear Medicine, Vol.3, Raven Press, New York, (1990) 13-22.
8. HENDRIYANTO HADITJAHYONO, Instrumentasi Nuklir dan Spektroskopi, Badan Tenaga Atom Nasional, Jakarta (1997), tidak terbit..
9. MAIOLI, C., ALBERTO B., FRANCO M., GIAN P. C., LUCA T., DOMENICA D. B., ILARIA R., GIAN L. T., and RITA P., Evaluation of different counting methods for Use In Radiochemical Purity Testing Procedures for $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled Radiopharmaceuticals, Journal of Applied Radiation and Isotopes Vol. 66, (2008) 556-559.