

V.1. Pengertian dan Struktur Dasar Radiofarmaka

Radiofarmaka merupakan suatu produk yang lebih hilir dari radioisotop. Secara sederhana radiofarmaka dapat didefinisikan sebagai sediaan radioaktif sumber terbuka yang digunakan pada manusia dalam bentuk sediaan farmasi *in-vivo*, untuk maksud pemakaian diagnostik atau terapi. Sebagai suatu sediaan farmasi yang radioaktif, dengan demikian sediaan radiofarmaka harus memenuhi persyaratan sebagai sediaan farmasi berdasarkan ketentuan dalam Farmakope, baik untuk pemakaian oral ataupun parenteral. Juga harus memenuhi persyaratan sebagai sediaan radioisotop terbuka, tidak dikungkung sehingga dapat berinteraksi (secara kimiawi, biologis ataupun imunologis) dengan komponen di dalam tubuh manusia serta menjadi sumber radiasi terhadap komponen di dalam tubuh manusia. Beberapa jenis sediaan radioisotop sumber tertutup, yang terkungkung sehingga tidak berinteraksi langsung secara kimiawi, biologis ataupun imunologis dengan komponen dalam tubuh, tidak dikategorikan sebagai radiofarmaka meskipun digunakan untuk terapi. Di sisi lain, beberapa jenis senyawa bertanda radioaktif terbuka yang dipergunakan untuk diagnosis medik secara *in-vitro* juga tidak dikategorikan sebagai suatu bentuk sediaan radiofarmaka

Struktur dasar radiofarmaka terdiri atas 2 bagian utama yaitu *carrier* (pembawa atau ligan) dan radioisotop atau radionuklidanya. Bagian ligan berfungsi untuk membawa atau mempengaruhi radiofarmaka menuju ke jaringan tubuh, menentukan waktu tinggal radiofarmaka di dalam suatu jaringan tubuh tertentu, menentukan rute radiofarmaka ke jalur metabolisme yang spesifik, ke proses biokimia tertentu, atau ke fungsi fisiologis tertentu. Bagian radioisotopnya berfungsi sebagai sumber energi radiasi yang dimanfaatkan untuk mencapai tujuan penggunaan radiofarmaka sebagai sediaan diagnostik atau terapi.

Bagian ligan dalam struktur radiofarmaka pada umumnya merupakan senyawa protein, senyawa peptida, hormon, ligan anorganik, ligan organik, senyawa hasil metabolisme dan proses biokimia, atau senyawa monoklonal antibody (Mab). Sedangkan bagian radionuklidanya dapat saja merupakan isotop radioaktif dari salah satu unsur yang telah ada dalam senyawa substrat asalnya, atau dapat juga merupakan isotop radioaktif yang tidak seisotop dengan unsur-unsur yang ada dalam substrat

- Waktu paruh biologis pendek, tetapi bila diperlukan untuk terapi mempunyai waktu retensi pada jaringan patologis cukup panjang agar radionuklidanya dapat memberikan efek penyembuhan
- Tidak memberikan efek farmakologi dan toksisitas, efek yang terjadi semata-mata berasal dari radiasi nuklir yang diemisikan oleh radionuklidanya

Pemilihan radionuklida untuk sediaan radiofarmaka juga memerlukan beberapa pertimbangan penting, walaupun tidak harus dapat terpenuhi semuanya, misalnya :

a). Karakteristika kimia :

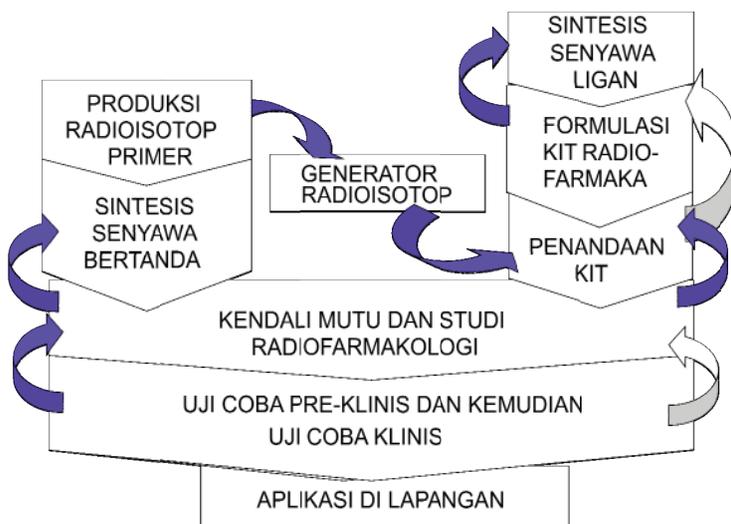
- Dapat berada dalam tingkat oksidasi yang dibutuhkan untuk berikatan dengan substrat pembawa
- Dalam tubuh tidak terlepas dari molekul substrat (mempunyai kestabilan ikatan yang baik terhadap substrat) sehingga tetap terbawa pada molekul substrat dalam proses metabolisme ataupun ekskresi
- Tidak toksis pada tubuh/organ tubuh.
- Setelah terikat pada molekul substratnya memberikan *target-nontarget-ratio* yang tinggi (akumulasi pada organ target jauh lebih tinggi dibandingkan dengan akumulasi pada organ non-target)
- Dapat tersedia dengan mudah dengan tingkat kemurnian tinggi.

b). Karakteristika keradioaktifan :

- Waktu paruh : tidak terlalu lama sehingga berpotensi membahayakan, tetapi cukup lama tertahan untuk memungkinkan pelaksanaan deteksi / diagnosis atau untuk dapat memberikan efek terapi.
- Energi radiasi : LET (*Linear Energy Transfer*) rendah untuk diagnosis, LET tinggi untuk terapi, energi radiasi tidak terlalu tinggi sehingga tidak memberikan masalah pada sistem deteksi maupun lingkungan, namun tidak terlalu rendah sehingga dapat dideteksi dan memberikan dampak pada organ sasaran sebagaimana diharapkan.
- Jenis radiasi : sebaiknya pemancar γ murni atau pemancar positron untuk diagnosis, pemancar β atau α murni atau pemancar elektron Auger untuk terapi, mempunyai kelimpahan energi radiasi yang tinggi.
- Memberikan dosis radiasi rendah, agar tetap aman bagi pasien.

V.2. Teknik Produksi Radiofarmaka

Tergantung jenis radiofarmaka yang dikehendaki, teknik produksi radiofarmaka dapat dilakukan melalui 2 jalur seperti ditunjukkan pada Gambar V.2, yaitu jalur sintesis kimia dari bahan pereaksi dan radioisotop primer yang sesuai, dan jalur sintesis senyawa ligan diikuti dengan formulasi menjadi kit radiofarmaka. Sintesis kimia menghasilkan sediaan radiofarmaka dalam bentuk senyawa bertanda radioaktif, sedangkan formulasi kit radiofarmaka menghasilkan sediaan kit radiofarmaka yang belum radioaktif yang kemudian ditandai dengan radioisotop dari sistem generator radioisotop.



Gambar V.2. Jalur teknik produksi sediaan radiofarmaka.

Selanjutnya terhadap senyawa bertanda dan produk penandaan kit yang dihasilkan dilakukan pengujian kualitas sebagai sediaan radiofarmaka, termasuk studi radiofarmakologi yang diperlukan, menggunakan metode yang dinyatakan atau diakui sebagai metode yang diberlakukan untuk tujuan pemeriksaan kualitas tersebut. Kemudian pengujian dilanjutkan dengan uji pre-klinis dan uji klinis yang pada umumnya akan melibatkan dokter, pasien normal dan pasien patologis sebagai pihak yang akan menggunakan sediaan tersebut. Setelah melewati tahapan-tahapan yang dijelaskan di atas dan dinyatakan berhasil baik, barulah sediaan tersebut dapat diaplikasikan

di lapangan dan teknik produksi yang telah dilakukan dapat disahkan dalam bentuk prosedur baku.

Langkah perbaikan prosedur sering kali perlu dilakukan, yaitu ketika suatu tahapan ternyata tidak memberikan hasil sebagaimana diharapkan. Misalnya saja, seperti terlihat pada Gambar V.2, bila tahapan kendali mutu tidak memberikan hasil yang diharapkan maka tahapan dan prosedur sintesis senyawa bertandanya atau formulasi kit radiofarmaka dan bahkan bila dipandang perlu sintesis senyawa ligannya perlu diperbaiki lagi. Suatu lingkup ilmu pengetahuan dan teknologi yang mempelajari korelasi struktur radiofarmaka dan aktivitas biologisnya (*SAR, structure-activity relationship*) telah banyak dikembangkan, baik melalui pendekatan komputasi maupun pendekatan eksperimental atau gabungan dari keduanya.

Teknik produksi radiofarmaka melalui jalur sintesis senyawa bertanda pada dasarnya dapat dilakukan melalui reaksi sintesis kimia biasa, tetapi dalam hal diperlukan radionuklida yang berumur pendek tentu saja prosedur reaksi sintesis kimia biasa tidak sepenuhnya dapat dilakukan. Pada umumnya radiofarmaka dengan radionuklida umur paruh sangat pendek disintesis dengan menggunakan paket modul sintesis kimia secara cepat yang dikendalikan melalui program komputer. Tuntutan rendemen reaksi kimia yang tinggi menjadi hal yang sekunder. Yang terutama adalah dapat dihasilkan pemisahan yang baik untuk menghasilkan produk radiofarmaka dengan kualitas kemurnian yang baik. Sedangkan jalur produksi melalui formulasi kit radiofarmaka, seringkali kesulitan dijumpai justru pada tahapan sintesis senyawa ligannya. Proses penandaannya sendiri merupakan tahapan yang relatif sederhana dan dapat dilakukan dengan mudah oleh pihak pengguna sendiri.

Tinjauan mengenai penandaan pada teknik produksi sediaan radiofarmaka dapat dilakukan dari beberapa aspek seperti ditunjukkan pada Tabel V.1

Table V.1. Aspek tinjauan penandaan pada teknik produksi radiofarmaka.

ASPEK TINJAUAN DAN PENGELOMPOKAN	KETERANGAN
<p>Jenis radioisotop penanda</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiofarmaka bertanda tak isotopik • Radiofarmaka bertanda isotopik 	<ul style="list-style-type: none"> • Radioisotop penanda tidak seisotop dengan unsur yang terdapat dalam struktur substrat • Radioisotop penanda merupakan isotop radioaktif dari salah satu unsur yang ada dalam struktur substrat
<p>Pengaruh penandaan terhadap sifat sediaan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiofarmaka bertanda metal esensial • Radiofarmaka bertanda metal tak esensial 	<ul style="list-style-type: none"> • Radioisotop penanda adalah metal radioaktif yang kemudian menjadi bagian terintegrasi dengan substrat dan mengubah sifat metabolisme sehingga berbeda dari substrat awalnya • Radioisotop penanda adalah metal radioaktif yang kemudian menjadi “penumpang” pada senyawa substrat dan tidak mengubah sifat metabolisme dari substrat awalnya
<p>Dasar pendekatan metode penandaan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metode penandaan langsung • Metode penandaan tak langsung 	<ul style="list-style-type: none"> • Radioisotop penanda “diikatkan” langsung pada struktur substrat • Radioisotop penanda diikatkan pada suatu senyawa khelat bifungsional yang berfungsi sebagai penghubung antara substrat dan radioisotop tersebut

Dewasa ini penggunaan radioisotop berumur paruh pendek lebih banyak menjadi pilihan untuk sediaan radiofarmaka, antara lain karena dapat memberikan jaminan keamanan pemakaian yang lebih tinggi. Tetapi penggunaan radioisotop umur paruh pendek menimbulkan kendala pada sistem distribusi radiofarmaka dari unit kerja produksi ke unit kerja pengguna. Karena itu banyak dikembangkan sediaan kit radiofarmaka, yaitu formulasi sediaan yang siap ditandai melalui pencampuran sederhana dengan radioisotop primer yang diperoleh dari generator radioisotop.

Kit radiofarmaka merupakan sediaan farmaka, kebanyakan dalam bentuk serbuk terliofilisasi di dalam vial steril dan vakum, yang siap untuk dicampur dengan larutan radioaktif penanda (biasanya larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ yang dihasilkan dari generator ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$) menjadi suatu sediaan radiofarmaka. Penandaan dengan radionuklida penanda dapat dilakukan secara sederhana oleh pihak pemakai sendiri pada saat diperlukan. Komponen kit radiofarmaka terdiri dari senyawa substrat (ligan atau

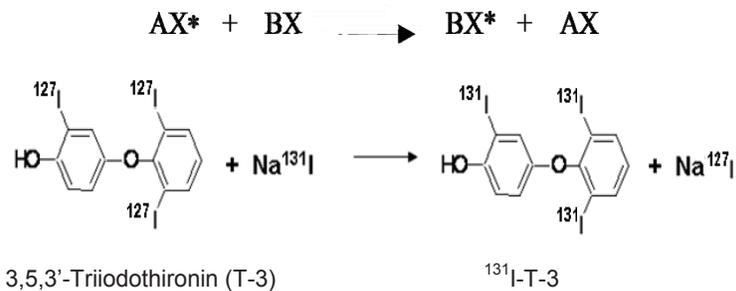
pembawa), bahan pereduksi (untuk mereduksi spesi ^{99m}Tc valensi tinggi menjadi valensi yang lebih rendah yang lebih mudah berikatan dengan senyawa ligan), sistem buffer (untuk mempertahankan pH pasca pencampuran dengan larutan ^{99m}Tc), zat aditif lain yang diperlukan (stabilisator, isotonisitas dan sebagainya). Campuran komponen tersebut diformulasi dan diproses dengan teknik liofilisasi menggunakan perangkat *freeze dryer* untuk menghasilkan sediaan kit kering radiofarmaka dalam vial vakum dan steril.

V.3. Metode Konvensional Reaksi Penandaan

Beberapa metode konvensional reaksi penandaan dapat dilakukan di dalam teknik produksi radiofarmaka. Walaupun demikian tidak berarti bahwa suatu jenis radiofarmaka tertentu akan dapat dihasilkan dengan semua metode penandaan yang dimaksudkan. Beberapa contoh metode dan reaksi penandaan untuk membuat sediaan radiofarmaka disajikan berikut ini :

a). Reaksi pertukaran isotopik.

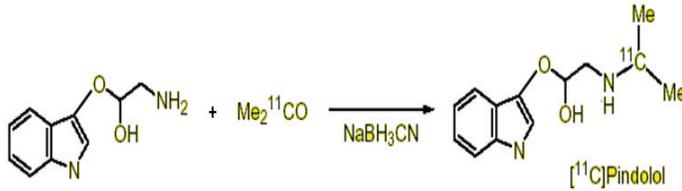
Salah satu atom dalam struktur senyawa substrat diganti dengan isotop radioaktifnya. Reaksi penandaan tipe ini banyak dilakukan untuk pembuatan radiofarmaka bertanda radioiod- ^{131}I .



b). Reaksi sintesis kimia

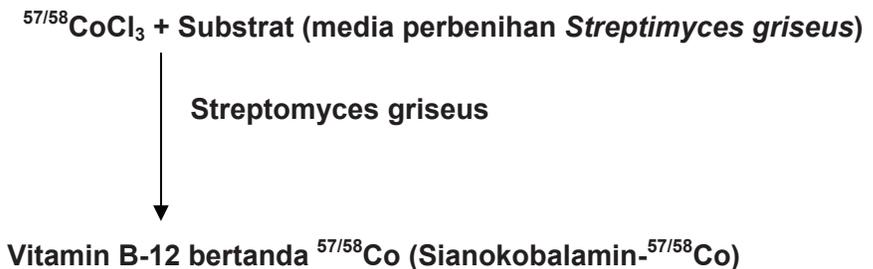
Reaksi sintesis kimia banyak dilakukan antara lain dalam pembuatan radiofarmaka bertanda ^{11}C dan ^{32}P . Dalam tipe penandaan ini, senyawa radiofarmaka dihasilkan dari reaksi kimia dari bahan pereaksi yang salah satunya merupakan bahan radioaktif yang mengandung radioisotop yang terkait. Mudah dipahami bahwa rendemen reaksi

sering tidak memuaskan, terutama bila reaksi yang terjadi merupakan reaksi reaksi yang kompleks dan bertahap



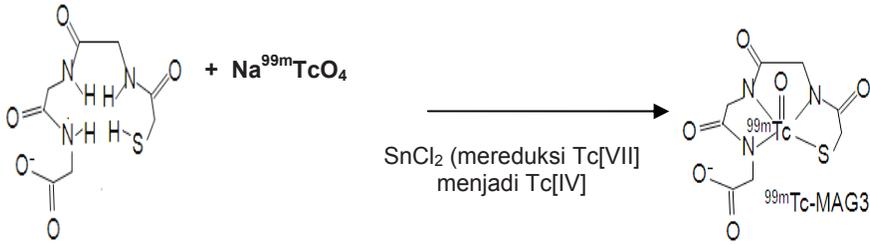
c). Reaksi sintesis biokimia.

Reaksi sintesis biokimia dilakukan dengan memanfaatkan pertumbuhan dan perkembangbiakan bakteri tertentu. Misalnya untuk menghasilkan sianokobalamin- $^{57/58}\text{Co}$ (vitamin B-12 bertanda $^{57/58}\text{Co}$), maka larutan $^{57/58}\text{CoCl}_3$ diinjeksikan ke dalam media perbenihan bakteri *Streptomyces griseus*, suatu jenis bakteri yang dapat memproduksi vitamin B-12. Dalam perkembangan koloni bakteri tersebut, akan dihasilkan vitamin B-12 yang bertandai dengan radioisotop $^{57/58}\text{Co}$, yang kemudian dapat diisolasi dan dimurnikan dari matriks substrat perbenihan.



d). Reaksi pembentukan kompleks

Tipe reaksi penandaan ini banyak diterapkan untuk pembuatan sediaan radiofarmaka bertanda radiometal seperti $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{186/188}\text{Re}$ dan sebagainya. Seringkali diperlukan bahan pereaksi tertentu untuk mengubah tingkat oksidasi radioisotop metalnya ke tingkat oksidasi yang lebih mudah membentuk kompleks dengan senyawa ligan yang digunakan.



e). Adsorpsi radionuklida pada struktur koloid

Partikel mikro-koloid atau makro-koloid pada kondisi tertentu diperlakukan dengan larutan radionuklida penanda (biasanya ^{99m}Tc atau $^{186/188}\text{Re}$) sehingga spesi radionuklida teradsorpsi pada spesi koloidnya. Teknik ini misalnya dilakukan pada pembuatan radiofarmaka ^{99m}Tc -TSC (tin-sulfur coloid), suatu radiofarmaka mikro-koloid untuk studi fungsi hati, dan ^{99m}Tc -MAA (makro-agregat albumin), suatu radiofarmaka makro-koloid untuk studi paru-paru. Diperlukan bahan aditif stabilisator koloid untuk mempertahankan ukuran koloid yang dihasilkan (mencegah koagulasi, penggumpalan ataupun pemecahan partikel koloidnya).