

## EVALUASI PEMBUATAN $^{131}\text{I}$ -MIBG RADIOFARMAKA DIAGNOSA DAN TERAPI NEUROBLASTOMA

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

### ABSTRAK

**EVALUASI PEMBUATAN  $^{131}\text{I}$ -MIBG SEBAGAI RADIOFARMAKA DIAGNOSA DAN TERAPI NEUROBLASTOMA.** Telah dilakukan evaluasi pembuatan  $^{131}\text{I}$ -MIBG sebagai radiofarmaka diagnosa dan terapi neuroblastoma. Preparasi  $^{131}\text{I}$ -MIBG dilakukan dengan cara menandai MIBG hasil sintesa dengan radionuklida  $^{131}\text{I}$ , hasil penandaan dianalisis dengan kromatografi lapis tipis/kromatografi kertas untuk mengetahui kemurnian radiokimianya. Uji stabilitas  $^{131}\text{I}$ -MIBG meliputi uji stabilitas sediaan pada plasma darah manusia, pada suhu kamar, serta pada suhu pendingin ( $8^{\circ}\text{C}$ ). 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  $^{131}\text{I}$ -MIBG pada suhu kamar menunjukkan bahwa sediaan stabil pada suhu kamar sampai 120 jam. Pada plasma darah manusia stabil sampai 141 jam, sedangkan pada suhu pendingin kulkas ( $8^{\circ}\text{C}$ ) sediaan stabil 141 jam. Hasil penandaan dari tahun 2011-2012 menunjukkan bahwa sediaan radiofarmaka  $^{131}\text{I}$ -MIBG berupa larutan jernih tak berwarna, pH antara 5,5-7,0, steril dan bebas pirogen, kemurnian radiokimia  $> 95\%$ , dan memenuhi persyaratan sebagai sediaan injeksi untuk digunakan dalam diagnosa maupun terapi neuroblastoma di rumah sakit.

**Kata kunci :** radiofarmaka, I-131, MIBG, neuroblastoma

### ABSTRACT

**EVALUATION FOR PREPARATION OF  $^{131}\text{I}$ -MIBG FOR NEUROBLASTOMA DIAGNOSIS AND THERAPY.** Evaluation for preparation of  $^{131}\text{I}$ -MIBG has been carried out. Production/preparation of  $^{131}\text{I}$ -MIBG was carried out by labeling MIBG with I-131. The radiochemical purity of  $^{131}\text{I}$ -MIBG was analysed using TLC/paper chromatography. The stability testing in the fresh human plasma, at room temperature and at  $8^{\circ}\text{C}$  was carried out. The chemical purity of synthesized MIBG was found to be  $> 95\%$ . The radiochemical purity of  $^{131}\text{I}$ -MIBG was obtained at higher than  $95\%$ . The labeled MIBG in fresh human plasma and at  $8^{\circ}\text{C}$  was stable up to 141 hours, while at room temperature was stable up to 120 hours. The results of labeling of  $^{131}\text{I}$ -MIBG from 2011-2012 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 be met the requirements of  $^{131}\text{I}$ -MIBG injection solution used for diagnosis and therapy of neuroblastoma in hospital.

**Key-words:** radiopharmaceutical, MIBG, I-131, neuroblastoma

## PENDAHULUAN

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

Neuroblastoma merupakan proses keganasan pada anak, dengan jumlah kasus 500-525 terdiagnosa setiap tahunnya. Penyakit ini kira-kira 8-10% dari seluruh kasus keganasan pada anak di dunia. Insiden tahunan terjadi pada 10 per 1 juta kelahiran hidup, lebih sering terjadi pada anak laki-laki dibanding anak perempuan dengan perbandingan 1,2 : 1. Etiologi pasti neuroblastoma belum diketahui, dikatakan berhubungan dengan faktor genetika dan faktor lingkungan [2,3].

Meta-iodobenzilguanidin atau MIBG adalah senyawa obat yang memiliki kemiripan struktur dengan norepinephrin atau noradrenalin yang selektif terakumulasi di dalam kelenjar adrenal sehingga apabila ditandai dengan <sup>131</sup>I radioaktif maka akan dapat digunakan untuk diagnosa ataupun terapi radiasi 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 <sup>131</sup>I atau <sup>131</sup>I-MIBG adalah radiofarmaka yang telah dikenal dan digunakan secara rutin di berbagai negara karena spesifik untuk

diagnosa maupun terapi kanker neuroblastoma serta jenis kanker neuro endokrin lainnya seperti *pheochromocytoma*, *paraganglioma* dan *carcinoid medullary thyroid* [5]. Preparasi radiofarmaka <sup>131</sup>I-MIBG dimulai dari sintesa prekursor MIBG, penandaan dengan <sup>131</sup>I dan pengujian kualitas sebagai sediaan radiofarmaka <sup>131</sup>I-MIBG, yang kemudian dilanjutkan dengan peningkatan kapasitas produksi serta uji stabilitas <sup>131</sup>I-MIBG.

Dalam penelitian ini dilaporkan hasil evaluasi produksi <sup>131</sup>I-MIBG 2011-2012, uji stabilitas sediaan radiofarmaka <sup>131</sup>I-MIBG pada suhu kamar, hasil uji stabilitas sediaan pada suhu pendingin kulkas (8°C), hasil uji stabilitas sediaan pada plasma darah manusia.

Pengujian stabilitas <sup>131</sup>I-MIBG pada suhu kamar dilakukan antara lain untuk kepentingan pengiriman sediaan ke rumah sakit yang ada di luar kota, yang memerlukan waktu tempuh yang agak lama. Dengan mengamati penurunan kemurnian radiokimia sediaan seiring dengan waktu, maka dapat diperkirakan apakah sediaan tersebut masih dapat dipakai bila sudah sampai ke rumah sakit tujuan. Pengujian stabilitas <sup>131</sup>I-MIBG pada suhu pendingin (kulkas) dilakukan untuk melihat penurunan kemurnian radiokimia sediaan jika disimpan dalam lemari berpendingin (*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 dilakukan perlakuan diagnosa, data stabilitas sediaan pada suhu penyimpanan kulkas ini akan mempermudah untuk memperkirakan apakah sediaan ini masih dapat dipakai ketika pasien sudah siap untuk dilakukan perlakuan diagnosa. Pengujian

$^{131}\text{I}$ -MIBG pada plasma darah diperlukan baik untuk tujuan diagnosis maupun terapi. Plasma darah adalah salah satu komponen yang penting pada tubuh manusia yang dapat dimanfaatkan untuk mensimulasikan kondisi tubuh manusia.

## 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  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ,  $\text{Cu}(\text{II})\text{SO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ , asam asetat glasial, n-butanol dan etanol diperoleh dari E. Merck dengan tingkat kemurnian pereaksi analisa. Resin penukar anion yang digunakan untuk pemurnian adalah jenis AG Ix8 dari Biorad, air pro-injeksi-akuabidest diperoleh dari IPHA dan larutan  $\text{Na}^{131}\text{I}$  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 mikro ependorf, 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 counter*, ruang steril serta LAF dan *Mini TLC Scanner Bioscan AR-2000*.

### 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 mg prekursor MIBG sulfat, 100  $\mu\text{l}$  larutan  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  40 mg/ml, 30  $\mu\text{l}$  larutan  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  6.5 mg/ml, 100  $\mu\text{l}$  larutan  $\text{CH}_3\text{COOH}$  glasial dan  $\text{NaI-}^{131}\text{I}$  10-20 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 fisik kejernihan serta pH larutan

Pengujian fisik kejernihan dilakukan melalui pengamatan langsung terhadap larutan dari kemungkinan adanya partikel dan kekeruhan. 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 25 cm, 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  $^{131}\text{I}$ -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  $\text{Na}^{131}\text{I}$ , ditunggu beberapa saat hingga kering. Kemudian kedua 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, ditunggu 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 diukur menggunakan *Mini TLC Scanner Bioscan AR-2000* dan selanjutnya dihitung kemurnian radiokimianya.

### Pengujian sterilitas

Ke dalam cawan petri yang berisi plat agar *BloodAgar plate* steril diteteskan larutan contoh  $^{131}\text{I}$ -MIBG hasil preparasi, kemudian cawan petri ditutup dan diinkubasikan di dalam inkubator pada suhu  $35^\circ\text{C}$  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 *laminair* 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  $\mu\text{l}$  larutan contoh  $^{131}\text{I}$ -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  $0,6^\circ\text{C}$  atau melebihi  $1,4^\circ\text{C}$  dari total kenaikan suhu untuk ketiga kelinci maka sediaan dinyatakan tidak bebas pirogen.

### Uji stabilitas

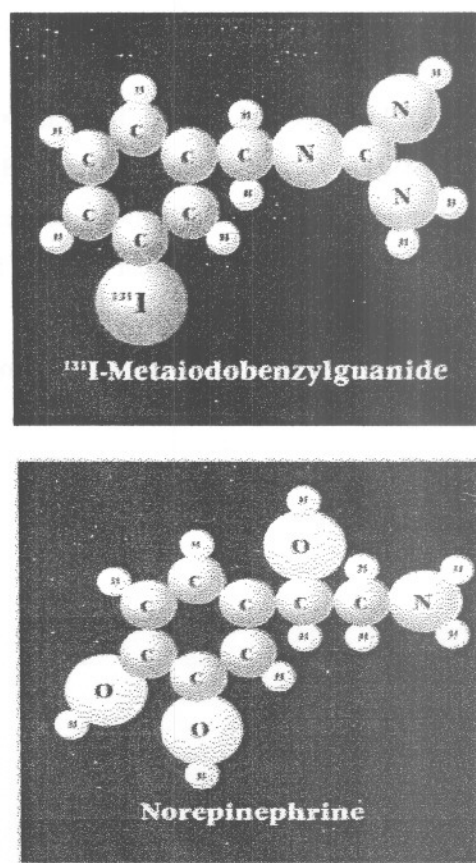
Uji stabilitas yang akan dilakukan meliputi uji stabilitas sediaan sediaan  $^{131}\text{I}$ -MIBG pada suhu kamar, uji stabilitas sediaan sediaan  $^{131}\text{I}$ -MIBG pada suhu lemari pendingin ( $8^\circ\text{C}$ ) serta uji sediaan  $^{131}\text{I}$ -MIBG pada plasma darah manusia. Uji sediaan 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 pada saat 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 berbeda pada penyimpanan sediaan yang dilakukan di dalam lemari pendingin. 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.

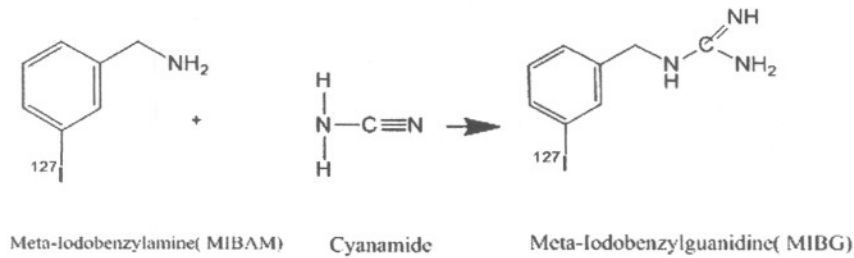
## HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa  $^{131}\text{I}$ -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  $^{131}\text{I}$ -MIBG yang dilakukan pada suhu 160°C selama 30 menit dengan komposisi 2 mg MIBG sulfat, 30 µl larutan  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  6,5 mg/ml, 4 mg  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ , 100 µl asam asetat glasial dan 10-20 mCi larutan  $\text{Na-}^{131}\text{I}$  dengan kemurnian radiokimia  $\geq 95\%$ . Hasil dari uji kualitas yang telah dilakukan menunjukkan bahwa sediaan radiofarmaka  $^{131}\text{I}$ -MIBG berupa larutan jernih tak berwarna, pH antara 5,5-7,0. Reaksi sintesa prekursor MIBG sulfat dapat dilihat pada gambar 2. Pada gambar tersebut ditunjukkan bahwa prekursor MIBG sulfat diperoleh dari reaksi antara

MIBAM dengan sianamida dan melalui pembentukan garam bikarbonat yang kemudian diubah menjadi garam sulfat.



Gambar 1. Struktur  $^{131}\text{I}$ -MIBG (meta-iodobenzilguanidin) dan *norepinephrine*

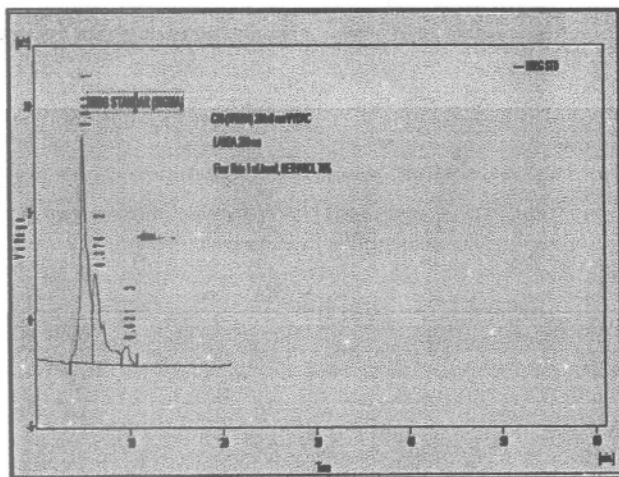


**Gambar 2.** Reaksi sintesa prekursor MIBG

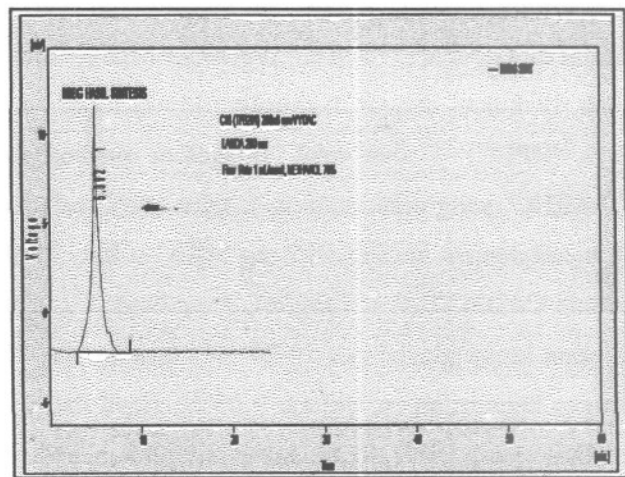
Hasil karakterisasi, MIBG dari hasil sintesa PRR dan MIBG standar (Sigma, dengan HPLC), dapat dilihat pada Gambar 3 (Gambar 3-a dan 3-b). Dari gambar tersebut dapat dilihat bahwa MIBG hasil sintesa PRR (Gambar 3-a) relatif lebih murni bila dibandingkan dengan MIBG standar (Gambar 3-b), dengan tingkat kemurnian > 95%.

Hasil karakterisasi dengan FTIR dapat dilihat pada Gambar 4. Dari Gambar 4 dapat

diketahui adanya gugus NH dan NH<sub>2</sub> pada daerah 3300-3100 cm<sup>-1</sup>, serta gugus C=N, guanidine pada 1644 cm<sup>-1</sup> dan 1602 cm<sup>-1</sup>. Gugus gugus tersebut sesuai dengan gugus yang dimiliki oleh MIBG. Hasil pengamatan terhadap titik leleh menunjukkan bahwa kristal MIBG hasil sintesa meleleh pada suhu 165-166°C tak berbeda jauh dari pustaka yaitu 166-167°C [3].

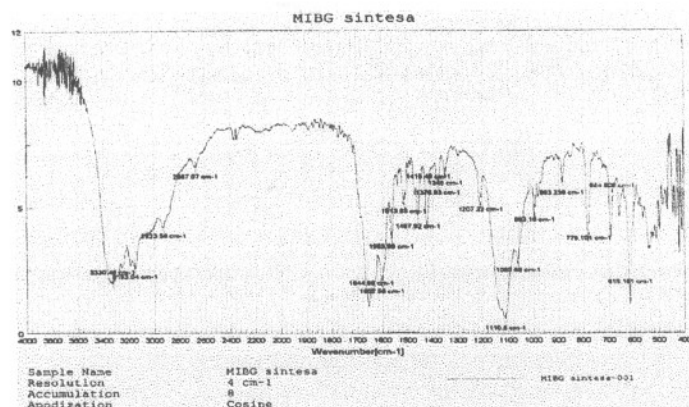


(a)



(b)

**Gambar 3.** Kromatogram HPLC dari MIBG hasil sintesa PRR (a) dan kromatogram HPLC dari MIBG standar (sigma) (b) menggunakan fasa diam kolom C-18, fasa gerak methanol 70%, laju alir 1 ml/menit.

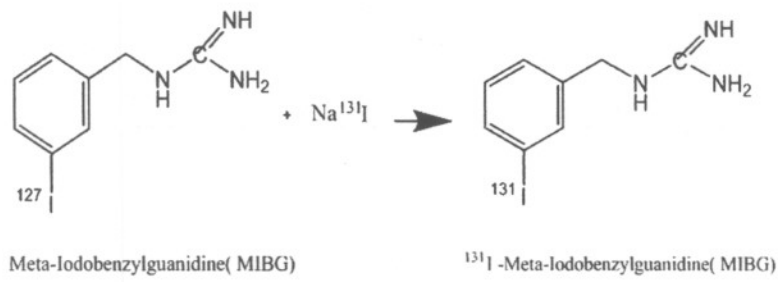


Gambar 4. Gambaran spektrum FT-IR dari MIBG hasil sintesis

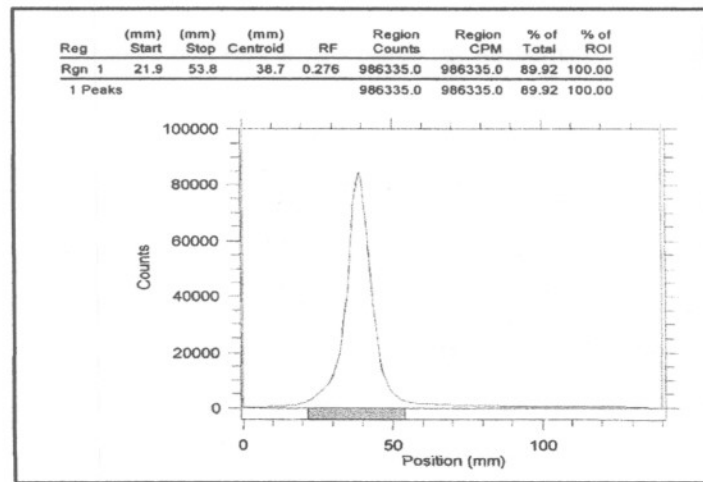
Metoda penandaan MIBG dengan  $^{131}\text{I}$  yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode refluk dengan katalis Cu(I) yang diperoleh dengan cara reduksi Cu(II) dengan natrium disulfid ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) dalam suasana asam asetat glasial pH antara 2,5 – 3,5. Secara umum reaksi penandaan MIBG Sulfat dengan  $^{131}\text{I}$  dapat dilihat pada gambar 5, dimana reaksi yang terjadi pada penandaan MIBG dengan  $^{131}\text{I}$  adalah reaksi pertukaran nukleofilik isotopik antara  $^{127}\text{I}$  non-radioaktif pada MIBG dengan  $^{131}\text{I}$ .

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

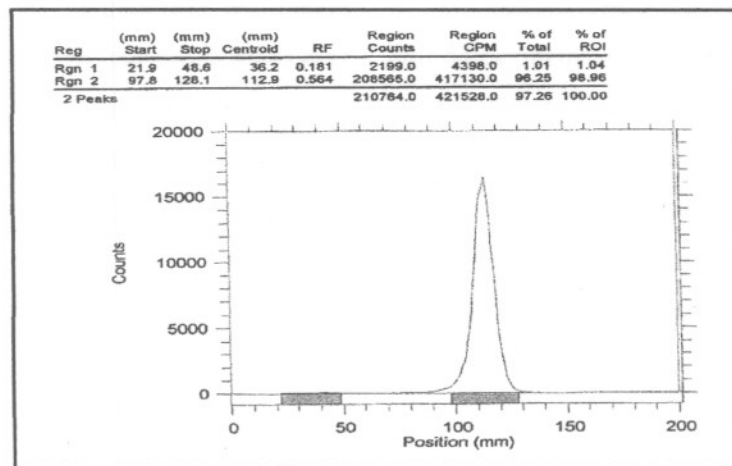
karena sebagian akan terserap oleh permukaan resin. Metoda untuk penentuan kemurnian radiokimia dilakukan sesuai pustaka dengan cara Kromatografi Lapis Tipis (KLT), sebagai fasa diam digunakan kertas Whatman 1 dan sebagai fasa gerak digunakan larutan campuran dari n-butanol : asam asetat glasial : air dengan perbandingan volume 5 : 2 : 1 [6]. 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 6.



**Gambar 5.** Reaksi penandaan I-131



**Gambar 6.** Radiokromatogram hasil uji radiokimia <sup>131</sup>I dengan menggunakan TLC, fase diam kertas whatman dan fase gerak n-butanol:asam asetat glasial:air 5:2:1, dan dideteksi dengan *TLC scanner*.

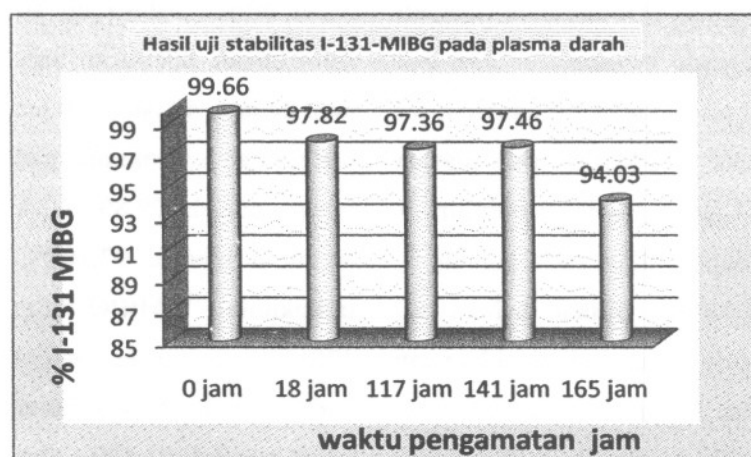


**Gambar 7.** Radiokromatogram hasil uji radiokimia <sup>131</sup>I-MIBG dengan menggunakan TLC, fase diam kertas Whatman dan fase gerak n-butanol:asam asetat glasial:air 5:2:1, dan dideteksi dengan *TLC scanner*.

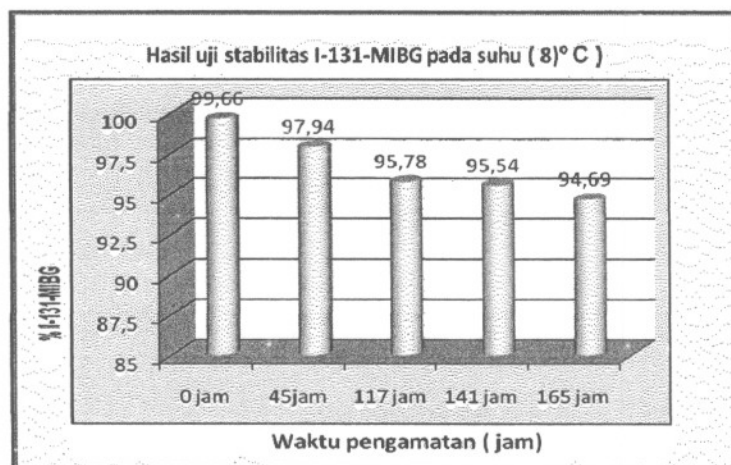


Dari Gambar 6 dapat dilihat kromatogram satu puncak yang signifikan dengan *retention factor* (RF) = 0,3 – 0,5 dengan kemurnian radiokimia 100% sehingga dapat disimpulkan bahwa bahan baku radioaktif  $^{131}\text{I}$  murni dalam bentuk radiokimia  $\text{Na}^{131}\text{I}$ . Kromatogram dari penentuan kemurnian radiokimia sediaan  $^{131}\text{I}$ -MIBG menggunakan KLT dapat dilihat pada Gambar 7. Dari Gambar 7 diketahui

radiokromatogram  $^{131}\text{I}$ -MIBG terdapat satu puncak yang signifikan dengan RF sekitar 0,9-0,1. Hasil ini menunjukkan kemurnian radiokimia yang tinggi yaitu 98,96%, dengan pengotor I-131 yang sangat kecil yaitu 1,04 % pada RF 0,3-0,5. Hasil pengukuran ini menunjukkan bahwa penandaan MIBG dengan radioisotop Iodium-131 radioaktif telah berhasil dilakukan dengan tingkat kemurnian tinggi.



Gambar 8. Hasil uji stabilitas I-131-MIBG pada plasma darah manusia untuk pengamatan 165 jam.

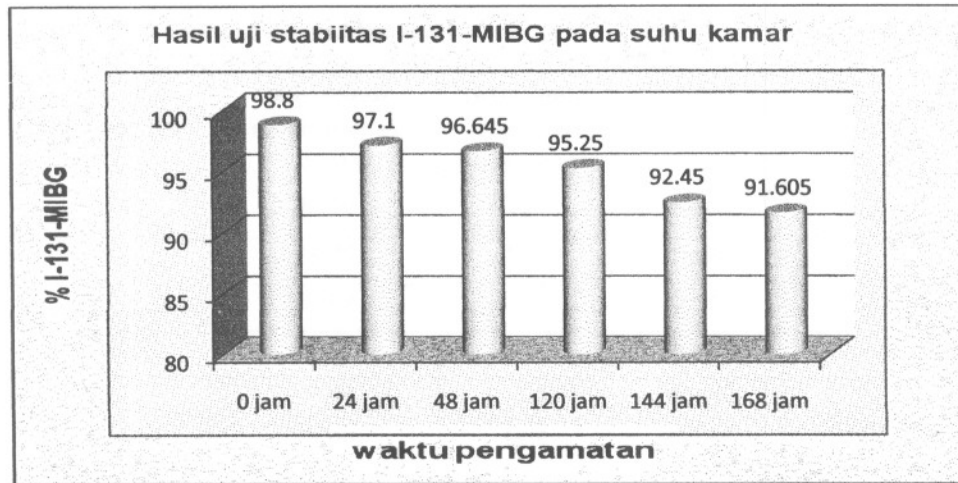


Gambar 9. Hasil uji stabilitas  $^{131}\text{I}$ -MIBG pada suhu 8°C untuk pengamatan 165 jam.

Hasil uji stabilitas I-131 pada plasma darah dapat dilihat pada Gambar 8. Dari gambar tersebut dapat dilihat bahwa uji stabilitas <sup>131</sup>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 menurun menjadi 97,82 %, pada 117 jam kemurnian radiokimia <sup>131</sup>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 <sup>131</sup>I-MIBG pada plasma darah stabil sampai 141 jam. Hasil uji stabilitas I-131 pada suhu kulkas dapat dilihat pada gambar 9, dari gambar tersebut dapat dilihat bahwa uji stabilitas <sup>131</sup>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 menurun menjadi 97,94 %, pada pengamatan 117 jam kemurnian radiokimia.

<sup>131</sup>I-MIBG turun menjadi 95,78 jam, 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 <sup>131</sup>I-MIBG pada penyimpanan suhu kulkas relatif stabil sampai 141 jam (> 95%).

Hasil uji stabilitas I-131 pada suhu kamar dapat dilihat pada Gambar 10. Dari gambar tersebut dapat dilihat bahwa uji stabilitas <sup>131</sup>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 menurun menjadi 97,10 %, pada 48 jam kemurnian radiokimia <sup>131</sup>I-MIBG turun menjadi 96,65%, pada 120 jam kemurnian radiokimia menjadi 95,25%, pada 144 jam kemurnian radiokimia <sup>131</sup>I-MIBG turun menjadi 92,45% dan akhirnya pada 168 jam menjadi 91,605%. Dari serangkaian pengamatan ini dapat disimpulkan bahwa <sup>131</sup>I-MIBG pada penyimpanan suhu kamar stabil (>95%) sampai 120 jam.



Gambar 10. Hasil uji stabilitas  $^{131}\text{I}$ -MIBG pada suhu kamar untuk pengamatan 168 jam

Data hasil penandaan  $^{131}\text{I}$ -MIBG dan hasil kemurnian radiokimia masing-masing dari 8 kali penandaan (2011 - 2012) dapat dilihat pada Tabel 1. Dari data Tabel 1 diketahui 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  $^{131}\text{I}$ -MIBG menunjukkan bahwa larutan jernih bebas partikel, pH larutan antara 5,5 – 7,0 steril dan bebas pirogen serta memenuhi persyaratan sebagai sediaan injeksi.

**Tabel 1.** Hasil 6 kali penandaan <sup>131</sup>I-MIBG PRR (2011- 2012)

No	No. Penandaan	Aktifitas ( mCi)	Hasil uji kendali kualitas					ket
			kejernihan	Konsentrasi radioaktif (mCi/ml)	Kemurnian radionuklida (%)	Kemurnian radiokimia (%)	pH	
1	01.D20.K	7,13	Jernih	1,66	99,99	97,21	5,5	-
2	02.F15.K	13,10	Jernih	2,68	99,99	99,66	5,8	-
3	03.H03.K	11,70	Jernih	2,66	99,99	98,80	5,5	-
4	01.D12.L	4,10	Jernih	1,50	99,99	99,98	7,0	-
5	02.F12. L.	13,25	Jernih	2,23	99,99	98,33	7,0	-
6	03.G31.L	9,65	Jernih	2,21	99,99	99,90	5,5	-

### 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 Iodium-131 telah dilakukan dengan kemurnian radiokimia >95%. Pada uji stabilitas <sup>131</sup>I-MIBG dihasilkan bahwa <sup>131</sup>I-MIBG pada plasma darah dan penyimpanan pada suhu kulkas stabil sampai 141 jam, sedangkan <sup>131</sup>I-MIBG pada penyimpanan suhu kamar relatif stabil sampai 120 jam. Hasil penandaan dari 6 kali penandaan (2011-2012) menunjukkan bahwa sediaan radiofarmaka <sup>131</sup>I-MIBG berupa larutan jernih tak berwarna, pH antara 5,5-7,0, steril dan bebas pirogen, kemurnian radiokimia > 95 %, dan memenuhi persyaratan sebagai sediaan injeksi untuk digunakan diagnosa maupun terapi neuroblastoma di Rumah Sakit .

### UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kepala Pusat Radioisotop & Radiofarmaka, Kepala Bidang Radiofarmaka (Ibu Dra. Siti Darwati,

M.Sc.), 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

1. PREMONO B, UGRASENA IGD. Neuroblastoma: dalam: Buku Ajar Hematologi Onkologi Anak; Ikatan Dokter Anak Indonesia.2005.pp 256-264.
2. 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.
3. 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.
4. 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 Aplicacion*, 43, 1992, pp 737-740.
  6. BARBOZA,M.F, PEREIRA N.S, CULTURATO.M.T. AND SILVA.P.G. Miniaturized Chromatographic Radiochemical Procedure for <sup>131</sup>I-MIBG . (Congreso de La Asociation Latinoamericana de Sociedades de Biologia y Medicina Nuclear–ALASBIMN, Santiago–Chile, Oct.08-11.1989)