

FORMULASI KIT MIBI SEBAGAI PREPARAT PENATAH JANTUNG

Widyastuti, Hanafiah A., Yunilda, Laksmi A.,
Sri Setiyowati, dan Veronika Y.

ABSTRAK

FORMULASI KIT MIBI SEBAGAI PREPARAT PENATAH JANTUNG. Sediaan 2-methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) telah diketahui sebagai preparat penatah perfusi miokardial (otot jantung) yang telah ditandai dengan ^{99m}Tc . Sediaan ini menghasilkan gambaran yang sama baiknya dengan sediaan Talium- ^{201}Tl , dan dapat menggantikan sediaan Tl-201 karena mempunyai beberapa keunggulan. Kit MIBI ini dibuat dari senyawa MIBI yang disintesis di P2RR-BATAN yang telah melalui karakterisasi dan serangkaian uji kualitas. Formula kit MIBI yang digunakan mengacu pada formula yang digunakan oleh produk impor (*Cardiolite*^R, kit MIBI buatan Dupont), dan pengujian kualitas dilakukan dengan membandingkan beberapa parameter terhadap produk impor tersebut. Parameter yang digunakan dalam uji kualitas ini meliputi kemurnian radiokimia, biodistribusi (perbandingan % radioaktivitas di jantung dan hati), dan gambaran organ menggunakan gamma kamera pada manusia. Hasil percobaan menunjukkan kemurnian radiokimia rata-rata 95%, biodistribusi di jantung dan hati memberikan rasio 0,7, 1,5 dan 2,53 berturut-turut pada waktu pencacahan 10, 30 dan 60 menit setelah penyuntikan. Hasil pengujian pada manusia menunjukkan gambaran yang sangat jelas dan kurang lebih sama dengan yang dihasilkan oleh produk impor. Dari percobaan ini telah diketahui pula kondisi pengeringan kit yang baik, yang menghasilkan kit dengan kekeringan yang cukup baik dan waktu daluwarsa lebih dari 6 bulan.

ABSTRACT.

FORMULATION OF MIBI KIT AS A HEART IMAGING AGENT. ^{99m}Tc labelled 2-methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) has been known as an imaging agent for myocardial perfusion. This radiopharmaceutical preparation gives the same satisfactory result as Thallium- ^{201}Tl , and presumably could replace ^{201}Tl because of some advantages. MIBI kit was formulated from MIBI ligand produced by RPC-BATAN which has been characterized and tested for quality. The formula used in this research referred to the formula of imported product (*Cardiolite*, MIBI kit produced by Dupont), and the quality control testing was performed by comparing some parameters to the imported product. The parameters used for QC testing were radiochemical purity, biodistribution in mice and heart imaging in human volunteer using gamma camera. The result of the experiment showed that the radiochemical purity was 95 % in average, biodistribution in heart to liver gave the ratio of 0.67, 1.5 and 2.53 respectively at 10, 30 and 60 minutes after injection.

The result of clinical testing in some volunteers gave contrast images as good as given by *Cardiolite*. The optimum condition of freeze drying has been found, and the kit can be used for more than 6 months.

PENDAHULUAN

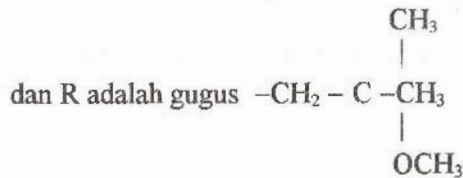
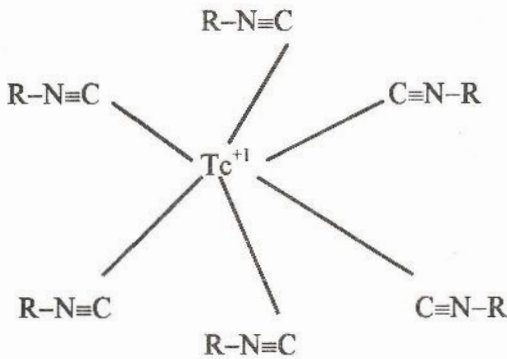
Penyakit arteri koroner yang disebabkan oleh berkurangnya suplai darah ke otot jantung (miokardium) merupakan salah satu penyebab kematian terbesar di dunia. Sebagai salah satu perangkat diagnosis penyakit ini adalah dengan melihat gambaran perfusi darah pada miokardium menggunakan sediaan radiofarmaka.

Sediaan MIBI merupakan sediaan yang berfungsi sebagai perunut fungsi jantung setelah ditandai dengan Teknesium-99m, dan dapat digunakan untuk melihat berbagai fenomena kelainan pada jantung, misalnya dengan mengamati profil perfusi myocardial dapat diketahui apakah seseorang mengalami ischemia (kurangnya suplai oksigen ke dalam jantung dalam keadaan stres atau sehabis berolah raga) atau bahkan mengalami gagal jantung (infark). Sediaan radiofarmaka lain yang mempunyai kegunaan yang hampir sama dengan MIBI ialah senyawa bertanda Thallium-201 yang diproduksi di siklotron [3].

Banyaknya kasus penyakit jantung di dunia pada umumnya, dan di negara kita pada khususnya, menyebabkan perlu adanya perangkat kedokteran atau sediaan yang dapat digunakan untuk mendiagnosis kelainan jantung secara tepat dan cepat. Salah satu alternatif untuk tujuan tersebut adalah penggunaan sediaan radiofarmaka atau senyawa bertanda radioisotop yang sudah mulai banyak digunakan di bidang kedokteran nuklir, yang antara lain ialah Thallium-201 dan ^{99m}Tc -MIBI.

Kelebihan ^{99m}Tc -MIBI dibandingkan Thallium-201 adalah dapat disimpan dalam waktu yang relatif lama karena dibuat dalam keadaan tidak mengandung radioisotop ('cold kit') dan harganya relatif murah serta tidak mengalami distribusi ulang di jantung, sedangkan kekurangannya adalah dapat terakumulasi di hati dan paru-paru dalam jumlah yang relatif besar [4].

Kompleks ^{99m}Tc -MIBI terbentuk dari 1 atom Tc valensi +1 dan 6 ligand MIBI, dengan struktur kimia sebagai berikut [1,4] :



Penelitian mengenai sintesis MIBI dalam skala laboratorium telah berhasil dilakukan oleh peneliti BATAN beberapa tahun yang lalu, dan berikut ini akan dilanjutkan dengan penelitian mengenai formulasi/ pembuatan kit MIBI mulai dari sintesa MIBI menggunakan metoda yang ada, formulasi dan pembuatan kit kering MIBI. Terhadap produk yang dihasilkan akan dilakukan pengujian kualitas, yang meliputi kemurnian radiokimia, biodistribusi pada hewan percobaan, uji klinis pada manusia dan uji stabilitas kit. Sasaran penelitian adalah menghasilkan kit MIBI yang memenuhi persyaratan sediaan radiofarmasi, meliputi sterilitas dan apirogenitas, kemurnian radiokimia, pH, kadar, stabilitas (berkaitan dengan umur penyimpanan) dan efek pencitraan (dilihat dari hasil gambaran gamma kamera). Penetapan kriteria sediaan radiofarmaka yang baik dilakukan dengan mengacu pada spesifikasi produk MIBI impor (*Cardiolite*), yaitu kemurnian radiokimia diatas 90%, biodistribusi memberikan rasio akumulasi di jantung terhadap hati minimal sebesar 0,5, dan hasil pencitraan gamma kamera sangat jelas dan kontras [2].

BAHAN DAN TATA KERJA

Bahan dan Peralatan

Bahan yang digunakan ialah senyawa ligand MIBI (2-metoksi-isobutil-isonitril) yang disintesa sendiri di P2RR, L-cystein-HCl (Merck), manitol (Merck), natrium sitrat dihidrat (Merck), stano klorida dihidrat (Merck), larutan HCl 1N, larutan NaOH 1N, air steril untuk injeksi (Ipha) dan gas nitrogen. Bahan yang digunakan untuk pengujian ialah metanol (Merck), ammonium sulfat 0,05M, etanol (Merck), lembar alumina untuk kromatografi (Merck), larutan NaCl fisiologis (Ipha), larutan perteknetat ^{99m}Tc (BATEK), eter dan hewan percobaan mencit.

Alat-alat yang digunakan ialah alat pengujian titik leleh, spektrofotometer infra merah (Jasco), HPLC (Waters), 'CHN analyzer', peralatan gelas, pH-meter (Fisher), pengaduk magnetik (Fisher), syringe berbagai ukuran, 'freeze dryer' (Labconco), fasilitas ruang steril, alat pencacah gamma (Victoreen), peralatan kromatografi lapis tipis dan 'radiochromatography scanner' (Bioscan).

Tahap pengerjaan meliputi pengujian kemurnian bahan baku (senyawa ligand MIBI), formulasi untuk mendapatkan formula sediaan MIBI yang baik, penandaan dengan ^{99m}Tc , pemilihan metoda KLT untuk pengujian kemurnian radiokimia, pengujian biodistribusi, pembuatan kit kering MIBI, uji sterilitas, uji pirogenitas, uji klinis dan uji stabilitas kit.

Pengujian bahan baku

Pengujian senyawa ligand MIBI meliputi uji titik leleh, spektrum infra merah, HPLC dan analisa elemen. Untuk pengujian kemurnian dengan HPLC digunakan kolom C-18 fasa balik (mikrobondapack C18) dengan larutan pengelusi metanol dan amonium sulfat 0,05 M dengan perbandingan 95:5 dan kecepatan aliran 1 ml/menit. Analisa elemen menggunakan CHN analyzer dilakukan di JAERI, Jepang. Hasil pengujian bahan baku kemudian dibandingkan dengan data menurut literatur (IAEA Tecdoc-805) dan hasil perhitungan secara teoritis.

Formulasi kit MIBI

Formula sediaan diperoleh dari IAEA-Tecdoc 805, dan tiap kit (vial) mengandung 1 mg metoksi-isobutil-isonitрил (MIBI), 1 mg L-cystein, 20 mg manitol, 2,6 mg natrium sitrat dihidrat, dan 0,1 mg stanno klorida dihidrat dengan pH larutan 5,3-5,9.

Penandaan dengan ^{99m}Tc

Sebanyak 1 mL larutan formula MIBI dicampurkan dengan kurang lebih 20-30 mCi larutan perteknetat ^{99m}Tc , dipanaskan dalam penangas air mendidih selama 10 menit, kemudian didinginkan pada suhu kamar.

Pengujian kemurnian radiokimia

Pengujian kemurnian radiokimia terhadap larutan formulasi dilakukan dengan 2 jenis metoda kromatografi lapis tipis (KLT), yang pertama menggunakan fasa diam ITLC-SG dengan fasa gerak aseton untuk memisahkan $^{99m}\text{TcO}_2$ (Rf 0) dari campuran $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ dan $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (Rf 1), serta eluen salin untuk memisahkan $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (Rf 1) dari campuran $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ dan $^{99m}\text{TcO}_2$ (Rf 0). Metoda kedua menggunakan fasa diam alumina dan fasa gerak etanol, dimana campuran $^{99m}\text{TcO}_2$ dan $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (Rf antara 0 dan 0,5) dipisahkan dari kompleks $^{99m}\text{c-MIBI}$ (Rf antara 0,8-1). Tiap kali pengujian digunakan 2 buah strip fasa diam yang telah ditotol dengan cuplikan dan 1 buah strip yang ditotol dengan larutan ^{99m}Tc sebagai kontrol. Elusi dilakukan sampai jarak ± 10 cm dari permukaan pelarut, dan kromatogram dideteksi dengan "radiochromatography scanner" dengan detektor NaI/Tl. Persentase kemurnian radiokimia diperoleh dari perhitungan :

Cacahan kompleks $^{99m}\text{Tc-MIBI} \times 100\%$

Cacahan total

Khusus untuk metoda pertama, untuk memperoleh % kemurnian radiokimia $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, persentase campuran $^{99m}\text{Tc-MIBI} + ^{99m}\text{TcO}_4^-$ harus dikurangkan dengan persentase $^{99m}\text{TcO}_4^-$ atau dapat juga persentase $^{99m}\text{Tc-MIBI} + ^{99m}\text{TcO}_2$ dikurangkan dengan persentase $^{99m}\text{TcO}_2$. Dari kedua metoda tersebut dipilih metoda yang paling baik, mudah dan murah, dan selanjutnya akan digunakan untuk pengujian produk akhir (kit MIBI) dan akan dipilih sebagai metoda standar.

Pengujian biodistribusi pada hewan percobaan

Hewan percobaan yang digunakan ialah mencit, jumlah cuplikan ^{99m}Tc -MIBI yang disuntikkan $\pm 0,1-0,2$ mL (maksimal 2 mCi) melalui vena ekor, dan organ yang dicacah ialah jantung, hati, darah, ginjal, paru-paru, usus, lambung dan karkas. Pengambilan organ dan pencacahan dilakukan pada waktu 10, 30 dan 60 menit setelah penyuntikan kemudian dihitung perbandingan persentase ^{99m}Tc MIBI yang terakumulasi per gram jantung terhadap hati.

Pembuatan kit kering MIBI

Pembuatan kit kering MIBI dilakukan menggunakan prosedur standar pembuatan sediaan radiofarmaka secara aseptis, pengeringan dalam 'freeze dryer' dilakukan dengan 2 cara yaitu selama ± 48 jam, dengan suhu 0°C selama 36 jam pertama dan suhu 10°C selama 12 jam terakhir (percobaan 1). Cara kedua ialah selama 48 jam dengan pengaturan suhu 0°C selama 24 jam pertama, suhu 10°C selama 12 jam berikutnya dan suhu 15°C selama 12 jam terakhir (percobaan 2).

Pengujian sterilitas

Pengujian sterilitas kit MIBI dilakukan menggunakan media cair 'Trypto-Soy-Broth (TSB) untuk menguji pertumbuhan jamur dan 'Fluid-Thio-Glycolate' (FTG) untuk menguji pertumbuhan bakteri, dengan waktu pengamatan 2-5 hari. Kit dinyatakan steril bila tidak timbul kekeruhan setelah media disimpan pada suhu $22^{\circ}-25^{\circ}\text{C}$ untuk TSB dan $30^{\circ}-32^{\circ}\text{C}$ untuk FTG.

Uji pirogenitas

Uji pirogenitas dilakukan menggunakan kelinci. Kit MIBI yang telah dilarutkan dalam 2 mL larutan salin untuk suntik disuntikkan sebanyak 1 mL masing-masing pada 2 ekor kelinci, kemudian diamati ada atau tidaknya kenaikan suhu pada tubuh kelinci setelah 1 jam. Apabila tidak ada kenaikan suhu lebih dari 1°C , maka kit MIBI dinyatakan bebas pirogen.

Uji klinis

Pengujian pada manusia dilakukan terhadap 6 orang relawan, yang masing-masing percobaan diujikan pada 2 orang, yaitu menggunakan kit MIBI yang divariasikan pengaturan suhu pengeringannya (percobaan 1 dan 2). Kit yang diperoleh dari kondisi yang optimal diuji ulang pada 2 orang relawan lainnya. Pengujian dilakukan menggunakan gamma kamera, dan hasilnya dibandingkan dengan gambaran dari produk impor MIBI (*Cardiolite*). Kit MIBI yang telah teruji dikirim ke beberapa Rumah Sakit untuk digunakan pada pasien.

Uji stabilitas kit

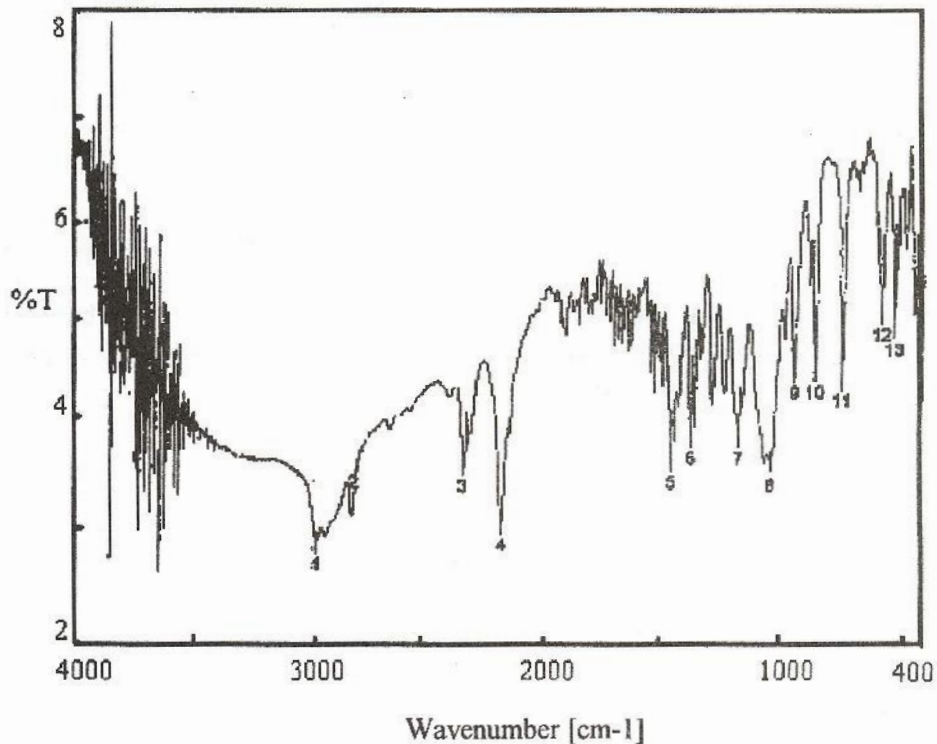
Pada kit MIBI percobaan 1 (suhu pengeringan diatur pada 0°C selama 36 jam pertama dan 10°C pada 12 jam terakhir) dan kit percobaan 2 (suhu pengeringan diatur pada 0°C pada 24 jam pertama, 10°C pada 12 jam berikutnya dan 15°C pada 12 jam terakhir) dilakukan pengujian kemurnian radiokimia setiap bulan selama 6 bulan berturut-turut, untuk mengetahui stabilitas kit selama penyimpanan dan untuk menentukan waktu kadaluwarsa kit apabila waktunya memungkinkan.

Kondisi percobaan

Pembuatan kit kering dilakukan secara aseptis mengikuti prosedur standar yang ada di P2RR, dan komposisi kit mengacu pada *Cardiolite* (produk impor dari Dupont). Prosedur yang digunakan meliputi teknik pembuatan, kondisi pH, dan sebagainya mengacu pada IAEA Tecdoc-805. Pada tahap formulasi jumlah sediaan yang dibuat sebanyak 5 mL, sedangkan pada tahap pembuatan kit volume yang dibuat sebanyak 50 mL (untuk 50 vial).

PEMBAHASAN

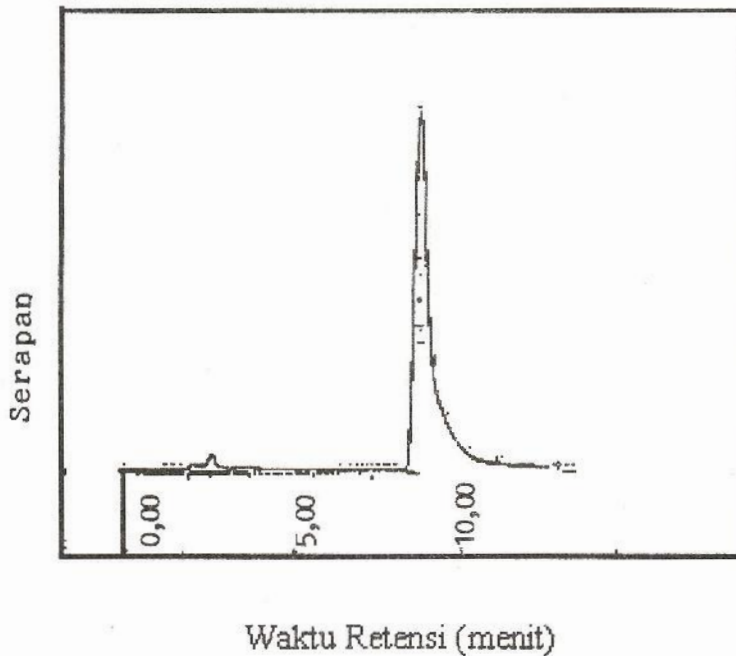
Hasil pengujian senyawa MIBI hasil sintesa dengan spektrofotometri infra merah menunjukkan serapan yang sama dengan yang dinyatakan dalam literatur (IAEA-Tecdoc 805), yaitu pada panjang gelombang 2190 ($=C$), 1180, 1150, 1070 ($-OCH_3$), dapat dilihat pada (Gambar 1).



1: 2982.37, 2.9769	2: 2830.99, 3.3434	3: 2365.26, 3.7252
4: 2195.56, 3.1662	5: 1473.35, 3.7710	6: 1388.50, 4.0014
7: 1186.97, 4.0026	8: 1050.05, 3.7420	9: 943.98, 4.6038
10: 858.17, 4.6092	11: 743.42, 4.5329	12: 576.61, 5.1376
13: 520.69, 4.9993		

Gambar 1. Spectrum infra merah dari senyawa MIBI buatan P2RR

Hasil pengujian senyawa MIBI menggunakan HPLC dengan kolom C-18 (Microbondapak water's), eluen ammonium sulfat 0.05 M/ metanol (5 : 95) memberikan puncak serapan pada menit ke-9.5, dan puncak lain yang sangat kecil pada menit ke-3,5. Hasilnya dapat dilihat pada Gambar 2. Sedangkan berdasarkan literatur (IAEA-Tecdoc 805), hasil pengujian senyawa MIBI dengan HPLC menggunakan kolom C-18 (Varian Micropack MCH-10 250 x 4 mm), eluen ammonium sulfat/ metanol (5 : 95), laju aliran 1 ml/ menit dan detektor UV dengan $\lambda = 230$ nm, memberikan puncak tunggal pada waktu retensi 5,32 menit.



Gambar 2. Kromatogram HPLC dari senyawa MIBI buatan P2RR

Kondisi : Kolom microbondapak C-18
Eluen ammonium sulfat 0,05M/metanol (5 : 95)
Kecepatan alir 1 mL/ menit
Detektor ultra violet pada panjang gelombang 230 nm

Hasil pengujian titik leleh menunjukkan hasil yang sama dengan yang dinyatakan dalam literatur, yaitu 85°-87°C sedangkan analisa elemen menunjukkan hasil yang tidak jauh berbeda dengan literatur (Tabel 1). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa senyawa MIBI yang disintesa di P2RR cukup murni.

Tabel 1. Kadar C, H dan N dalam senyawa MIBI buatan P2RR yang ditentukan dengan "CHN analyzer"

Unsur	Hasil Pengujian (%)	Hasil Perhitungan (%)
C	47,18	47,81
H	8,54	7,36
N	9,49	9,29

Hasil kromatografi lapis tipis dari larutan bulk menggunakan fasa diam ITLC-SG dan fasa gerak masing-masing aseton dan larutan salin (NaCl fisiologis) menunjukkan kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -MIBI rata-rata sebesar 89,35 % dengan waktu elusi ± 15 menit, sedangkan menggunakan fasa diam alumina dan fasa gerak etanol menunjukkan kemurnian radiokimia sebesar 96,05 % dengan waktu elusi ± 1 jam. Dari kedua metoda KLT tersebut diatas dapat disimpulkan bahwa metoda yang menggunakan fasa diam alumina dan fasa gerak etanol lebih baik untuk digunakan, karena memberikan hasil yang lebih tinggi, lebih praktis (karena hanya menggunakan satu sistem pelarut) dan harga bahan yang digunakan lebih murah, meskipun waktu elusinya lebih lama.

Dari pengujian menggunakan kedua metoda tersebut juga disimpulkan bahwa formula sediaan MIBI yang dibuat cukup baik, karena kemurnian radiokimianya rata rata lebih dari 90% (Tabel 2).

Tabel 2. Perbandingan % kemurnian radiokimia sediaan cair MIBI menggunakan 2 sistem kromatografi

No.	Penentuan kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -MIBI menggunakan ITLC-SG dengan 2 sistem eluen			Penentuan kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -MIBI menggunakan TLC dengan 1 sistem eluen	
	eluen aseton (% ^{99m}Tc - MIBI+ TcO_4)	eluen salin (% ^{99m}Tc - MIBI+ TcO_2)	% kemurnian ^{99m}Tc -MIBI	eluen etanol (% ^{99m}Tc - MIBI)	% kemurnian ^{99m}Tc -MIBI
1.	92,6	97,1	89,7	97,1	97,1
2.	91,5	97,5	89,0	95,0	95,0

Data hasil biodistribusi menunjukkan rasio akumulasi di jantung terhadap hati sebesar 0,67 pada menit ke-10, 1,5 pada menit ke-30 dan 2,53 pada 1 jam pasca penyuntikan, sedangkan spesifikasi yang ditetapkan untuk *Cardiolite* adalah minimal 0,5 pada menit ke-10 dan menit ke-30, dan 0,6 pada menit ke-60 pasca penyuntikan. Dibandingkan kriteria yang telah ditetapkan sesuai dengan spesifikasi tersebut, dapat disimpulkan bahwa hasil percobaan yang diperoleh memenuhi syarat (Tabel 3).

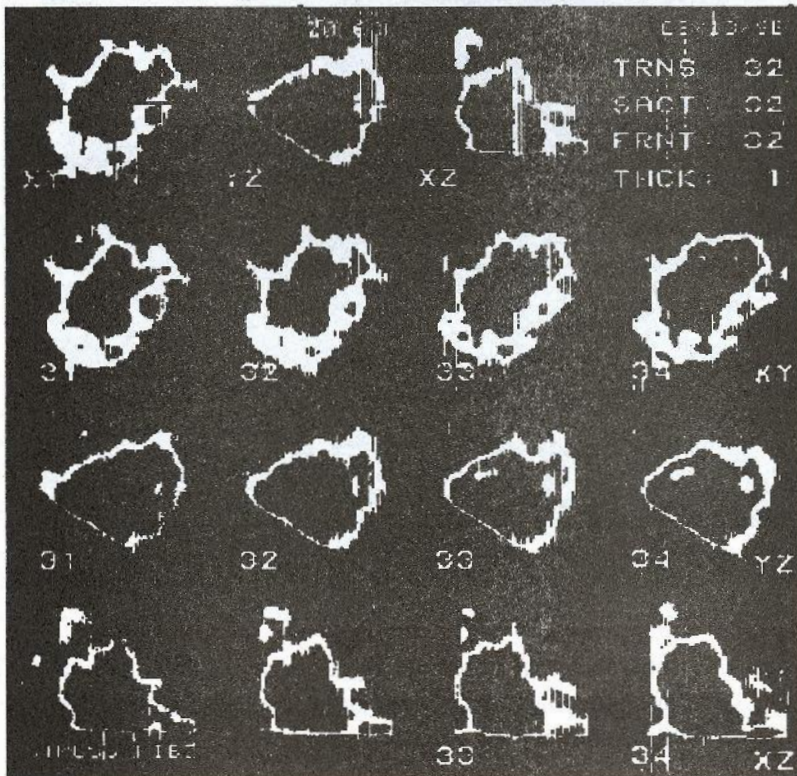
Tabel 3. Biodistribusi ^{99m}Tc -MIBI pada hewan percobaan (mencit)

Organ	Waktu pencacahan (sesudah disuntikkan)		
	10 menit (%)	30 menit (%)	60 menit (%)
Darah	0,15	1,11	1,97
Jantung	5,73	10,17	17,90
Paru-paru	0,57	1,2	1,97
Hati	8,48	6,78	7,07
Usus	4,90	3,33	10,64
Ginjal	10,5	14,40	28,12
Lambung	1,44	1,98	1,46
Ratio jantung / hati	0,67	1,5	2,53

Keterangan : Angka diatas adalah % akumulasi ^{99m}Tc -MIBI per gram organ

Hasil pengujian sterilitas tidak menunjukkan adanya pertumbuhan mikroba (bakteri maupun jamur) selama 5 hari pengamatan, demikian juga hasil pengujian apirogenitas tidak menunjukkan adanya kenaikan suhu tubuh kelinci selama 1 jam pengamatan, sehingga kit MIBI percobaan ini dapat dinyatakan steril dan bebas pirogen. Uji klinis dilakukan terhadap 6 orang relawan di R.S.Hasan Sadikin Bandung dan R.S.Harapan Kita Jakarta. Uji klinis kit percobaan 1 yang dilakukan terhadap 2 orang relawan di R.S.Hasan Sadikin dan R.S.Harapan Kita menunjukkan gambaran gamma kamera yang kurang jelas (Gambar 3), sedangkan kit percobaan 2 menunjukkan gambaran yang cukup jelas dan kontras (Gambar 4 dan 5). Sebagai perbandingan dapat dilihat gambaran dari kit MIBI impor pada (Gambar 6).

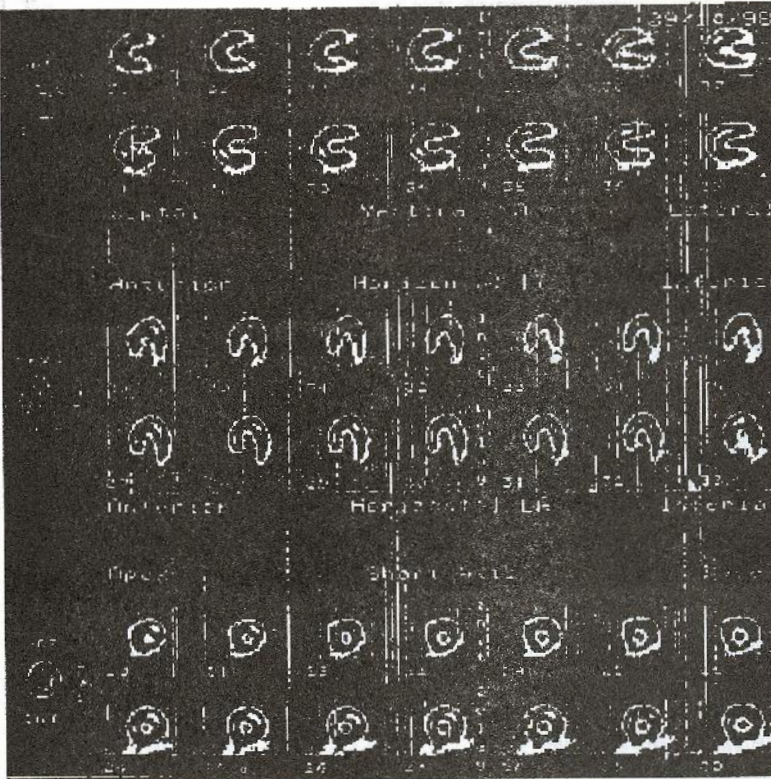
Uji klinis kit 1 di RSHS dilakukan \pm 6 minggu setelah tanggal pembuatan, sedangkan di RSHK dilakukan \pm 2 bulan setelah tanggal pembuatan, sedangkan uji klinis kit 2 dilakukan pada minggu ke 5, dan diulang pada bulan ke 2. Dari hasil uji klinis dapat disimpulkan bahwa kit percobaan 1 belum memenuhi syarat, sedangkan kit percobaan 2 sudah memenuhi syarat. Sampai saat makalah ini disusun, kit MIBI yang dibuat dengan kondisi yang sama dengan kit percobaan 2 telah diuji-coba pada sekitar 500 orang pasien (dari 87 vial kit MIBI) dengan hasil yang cukup baik.



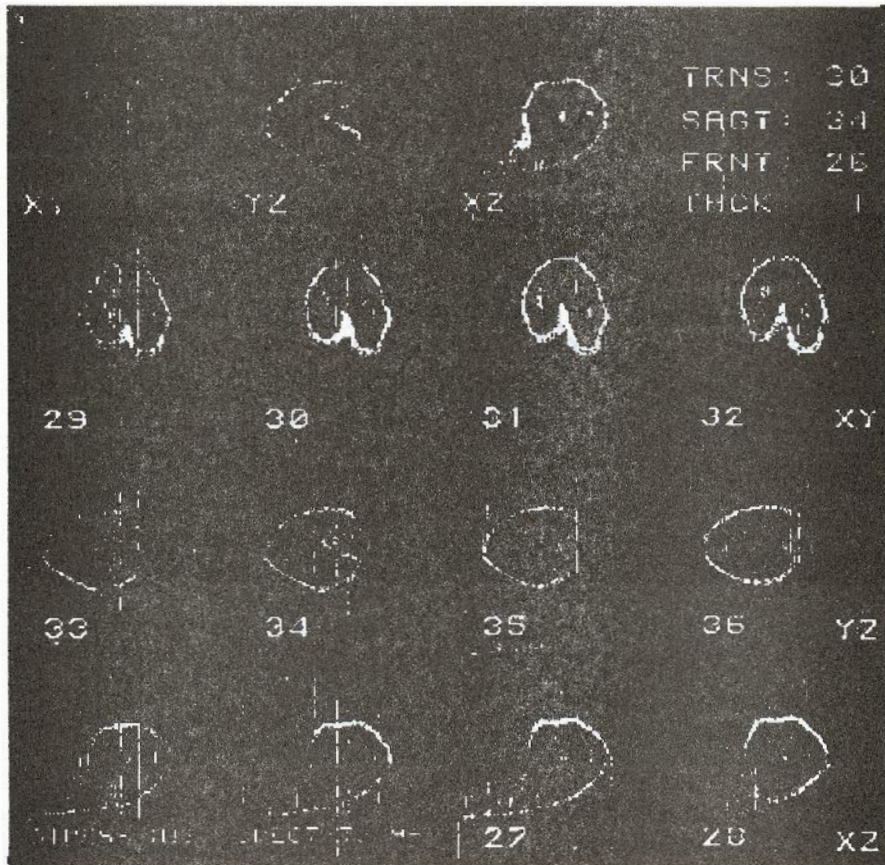
Gambar 3. Gambaran organ jantung menggunakan kit MIBI percobaan 1 (pengujian dilakukan pada bulan kedua setelah produksi, direkam dengan alat gamma kamera)

in naskah...

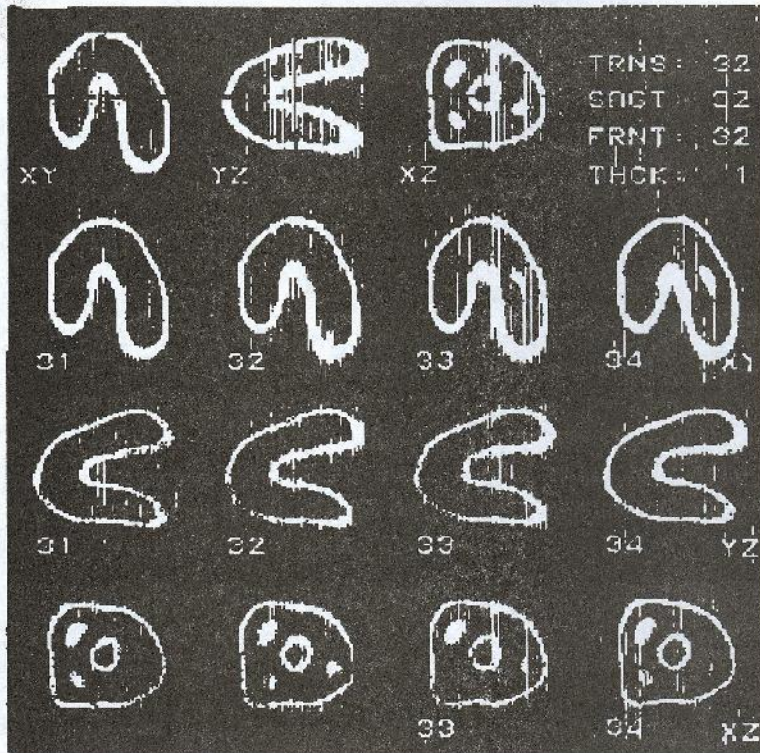
X ini...
memb...
C...
...



Gambar 4. Gambaran organ jantung menggunakan kit MIBI percobaan 2 (pengujian dilakukan pada minggu ke-5 setelah produksi, direkam dengan alat gamma kamera)



Gambar 5. Gambaran organ jantung menggunakan kit MIBI percobaan 2 (pengujian dilakukan pada minggu ke-8 setelah produksi, direkam dengan alat gamma kamera)



Gambar 6. Gambaran organ jantung menggunakan kit MIBI impor (Cardiolite) sebagai pembanding.

Pengujian stabilitas kit dilakukan menggunakan parameter kemurnian radiokimia dan tampilan visual, dan hasilnya menunjukkan kedua jenis kit percobaan memberikan % kemurnian radiokimia yang sama baiknya pada minggu pertama setelah pembuatan (dapat dilihat pada Tabel 4), sedangkan setelah 1 dan 2 bulan kemudian kit 1 menunjukkan penurunan yang cukup besar sedangkan kit 2 hingga bulan ke-7 tidak memberikan penurunan yang berarti dan masih dapat dikatakan memenuhi syarat (% kemurnian radiokimia diatas 90%), dapat dilihat pada Tabel 5.

Kit percobaan 1 kurang stabil disebabkan masih mengandung kadar air yang relatif besar terlihat pada tampilan visual yang kurang kering, sedangkan kit percobaan 2 relatif stabil seperti terlihat pada tampilan visual yang nampak kering (berbentuk serbuk). Penurunan kemurnian radiokimia pada kit percobaan 1 disebabkan oleh tingginya kadar air, yang memungkinkan teroksidasinya ion Sn(II) menjadi ion Sn(IV), sehingga tidak dapat mereduksi Tc(VII) menjadi Tc(I) secara optimal.

Hasil uji klinis yang telah diperoleh juga dapat memperkuat kesimpulan mengenai pengujian stabilitas kit MIBI yang dibua, dimana kit 1 memberikan gambaran yang kurang jelas (Gambar 3), sedangkan kit 2 memberikan gambaran yang sangat jelas dan kontras (Gambar 4 dan 5). Sebagai pembanding dapat dilihat gambaran gamma kamera dari kit MIBI impor (*Cardiolite*) pada Gambar 6.

Tabel 4. Persen kemurnian radiokimia kit kering MIBI

Percobaan	% kemurnian ^{99m} Tc-MIBI
Kit 1	96,71
Kit 2	99,10

Tabel 5. Pengaruh waktu penyimpanan (pada suhu 4°C) terhadap stabilitas kit MIBI

No. Percobaan	% kemurnian radiokimia							
	Bulan ke ↓							
	0	1	2	3	4	5	6	7
Kit 1	96,71	84,54	77,90					
Kit 2	99,10	99,86	98,12	97,80	96,45	93,63	95,4	94,89

KESIMPULAN

Formula yang digunakan untuk pembuatan kit MIBI dalam penelitian ini cukup baik, karena memberikan hasil yang baik pada pengujian kualitas yang meliputi kemurnian radiokimia, biodistribusi dan uji klinis. Kondisi pengeringan (pengaturan suhu pengeringan dalam 'freeze dryer') sangat menentukan kadar air dari kit MIBI, yang berdampak pada kualitas dan waktu daluwarsa kit. Pengujian kadar air kit secara kuantitatif tidak dapat dilakukan karena tidak adanya sarana pengujian, yang dapat dilakukan hanya sebatas pengamatan visual.

Metoda kromatografi lapis tipis menggunakan fasa pendukung sistem alumina/ etanol merupakan pilihan terbaik untuk pengujian sediaan MIBI, hal ini sesuai pula dengan metoda yang digunakan oleh Dupont untuk produk MIBI impor (*Cardiolite*).

Hasil pengujian kemurnian radiokimia dan biodistribusi kit MIBI dapat dikatakan memenuhi syarat setelah dibandingkan dengan spesifikasi kit MIBI impor (*Cardiolite*), demikian pula gambaran yang dihasilkan dengan gamma kamera tidak berbeda antara kit percobaan dengan kit impor (*Cardiolite*).

Dapat disimpulkan bahwa formula kit MIBI yang baik untuk tiap vialnya mengandung 1 mg MIBI, 1 mg L-cystein, 20 mg manitol, 2,6 mg natrium sitrat dihidrat dan 0,1 mg stannio klorida dihidrat, dengan pH larutan 5,3 - 5,9, sedangkan pengaturan suhu pengeringan ialah 0°C selama 24 jam pertama, 10°C selama 12 jam berikutnya dan 15°C selama 12 jam terakhir.

DAFTAR PUSTAKA

1. A. HANAFIAH W.S, et al, Metoda alternatif sintesis 2-metoksi-isobutil isonitril, Seminar Sains dan Teknologi Nuklir, PPTN-BATAN, Bandung, 19-20 Maret 1997.
2. A. VAN ASWEGEN, et al, Pictures in the heart, Nuclear Active No.41, Agustus 1989, 42-45.
3. *Cardiolite Product Monograph*
4. IAEA-TECDOC-805, "Production of ^{99m}Tc -radiopharmaceuticals for Brain, Heart and Kidney Imaging", IAEA, July 1995