

DESAIN DAN PERFORMA PROTOTIPE GENERATOR $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ DENGAN KOLOM MATERIAL BERBASIS ZIRKONIUM DAN KOLOM ALUMINA

(DESIGN AND PERFORMANCE OF $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ GENERATOR PROTOTIPE WITH ZIRCONIUM-BASED MATERIAL AND ALUMINA COLUMN)

Marlina, Sriyono, E.Lestari, Abidin, H. Setiawan, dan Kadarisman

Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka
Gd. 11 Puspiptek, Serpong, 15314

E-mail : marlina@batan.go.id

Received: 8 Juni 2016; revised: 13 Juli 2016; accepted: 2 September 2016

ABSTRAK

Hingga saat ini radioisotop tehnesium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) masih banyak digunakan di bidang kedokteran nuklir di seluruh dunia. Hal ini karena $^{99\text{m}}\text{Tc}$ memiliki waktu paro 6 jam dan memancarkan gamma murni pada energi 140 keV sehingga merupakan radioisotop yang ideal untuk diagnosis. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dapat dihasilkan salah satunya dari generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Prototipe generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ dibuat dengan menggunakan Molibdenum-98 (^{98}Mo) alam hasil iradiasi neutron, yang dilengkapi dengan kolom berisi material berbasis zirkonium (MBZ) dan kolom alumina. Penentuan performa prototipe generator dilakukan dengan menentukan *yield* $^{99\text{m}}\text{Tc}$, kualitas larutan natrium pertechnetat ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$) yang dihasilkan, dan laju dosis pada permukaan prototipe generator. *Yield* $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dari prototipe generator yaitu $76,95 \pm 7,7\%$. Prototipe generator menghasilkan radioisotop $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$) dengan karakteristik yang memenuhi persyaratan US Pharmacopoeia, yaitu larutan jernih, memiliki pH $6 \pm 0,6$, kemurnian radionuklida (lolosan ^{99}Mo) sebesar $0,022 \mu\text{Ci/mCi } ^{99\text{m}}\text{Tc}$, kemurnian radiokimia $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ sebesar $99,85 \pm 0,05\%$, kemurnian kimia (lolosan alumina) $< 5 \mu\text{g/mL}$, dan laju dosis permukaan prototipe sebesar $1,18 \text{ mSv/jam}$. Dengan demikian prototipe generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ini sudah menunjukkan performa yang baik dalam menghasilkan radioisotop $^{99\text{m}}\text{Tc}$ untuk keperluan medis dan memiliki laju dosis yang aman, namun perlu ditingkatkan kembali *yield*-nya.

Kata kunci : Tehnesium-99m, Generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, MBZ, Alumina

ABSTRACT

Nowdays Technetium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) radioisotope is still widely used in the field of nuclear medicine worldwide. This is due to the fact that half-life of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ is 6 hours and it emits gamma rays at 140 keV, which makes it an ideal radioisotope for diagnosis. One of the methods to produce $^{99\text{m}}\text{Tc}$ is by $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator. The $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator prototype was prepared by using neutron-irradiated natural Molybdenum, with Zirconium-Based Material (ZBM) column equipped with alumina column. The performance of the $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator prototype was carried out by determining yield of $^{99\text{m}}\text{Tc}$, quality of the resulting sodium pertechnetate ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$) solution, and the dose rate on the surface of the generator prototype. In this study, a $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator prototype with ZBM-Alumina column has been successfully prepared. The yield of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ of the generator prototype amounted to $76.95 \pm 7.7\%$. This generator prototype generated $^{99\text{m}}\text{Tc}$ radioisotope (in the form of $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$) which meets US Pharmacopoeia requirements as $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ injection solution, namely a clear solution, pH of 6 ± 0.6 , the radionuclide purity (^{99}Mo breakthrough) of $0.022 \mu\text{Ci/mCi } ^{99\text{m}}\text{Tc}$, the radiochemical purity in the form of $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ of $99.85 \pm 0.05\%$, the chemical purity (alumina breakthrough) of less than $5 \mu\text{g/mL}$ and the dose rate on the surface of the generator prototype is about $1,18 \text{ mSv/hari}$. Thus, the prepared $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator prototype with ZBM-Alumina column has shown a good performance in producing $^{99\text{m}}\text{Tc}$ radioisotope for medical purpose and has a safe dose rate, however the yield of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ need to be improved.

Key words : Technetium-99m, $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator, ZBM, Alumina

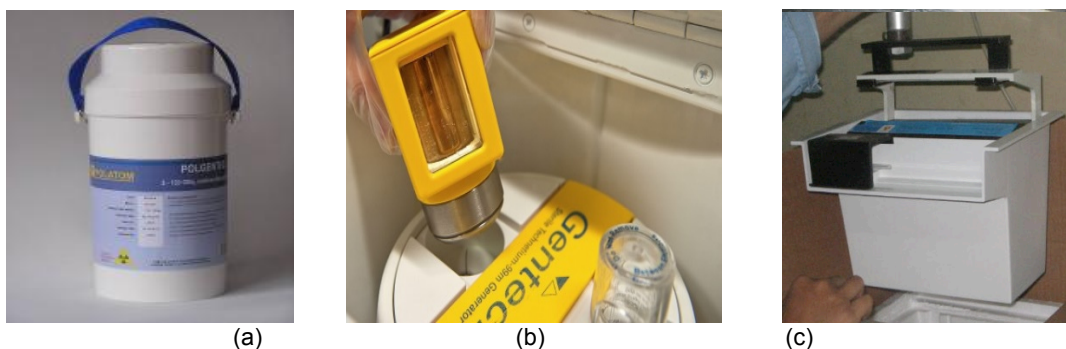
PENDAHULUAN

Radioisotop untuk kesehatan telah digunakan lebih dari 10.000 rumah sakit di seluruh dunia dan 90% penggunaannya adalah untuk tujuan diagnosis. Radioisotop yang paling sering digunakan untuk tujuan ini adalah ^{99m}Tc (Eckelman *et al.* 2013). ^{99m}Tc dihasilkan salah satunya melalui generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ berupa natrium perteknetat ($\text{Na}[^{99m}\text{TcO}_4]$). Radioisotop ini merupakan anak luruh dari Molibdenum-99 (^{99}Mo) yang memiliki waktu paro 66 jam. ^{99m}Tc memiliki waktu paro 6 jam dan meluruh menjadi ^{99}Tc dengan memancarkan energy gamma ($E_\gamma = 140 \text{ keV}$) (Hahn *et al.* 2014). Radioisotop ^{99m}Tc ini aplikasinya digunakan pada radiofarmaka bertanda ^{99m}Tc . Jenis radiofarmaka ^{99m}Tc antara lain ^{99m}Tc -MDP (metilen difosfonat) untuk *staging* atau penentuan stadium pada kanker yang akan memberikan pencitraan pada tulang (Khairah *et al.* 2013); ^{99m}Tc -DTPA-transtuzumab untuk asesmen pada kanker payudara yang mengekspresikan HER2/neu (Bhusari *et al.* 2015); ^{99m}Tc -PYP (pirofosfat) untuk mendeteksi kebocoran cairan otak (*cerebrospinal fluid*) (Ponto and Graham 2014); ^{99m}Tc -merkaptasetil-triglisin (MAG3) untuk diagnosis fungsi ginjal (Takahara *et al.* 2013); ^{99m}Tc -teboroxime, ^{99m}Tc -sestamibi, ^{99m}Tc -tetrofosmin, untuk perfusi jantung (Eckelman *et al.* 2013); ^{99m}Tc -exametazime, ^{99m}Tc -bicisate untuk perfusi otak (Eckelman *et al.* 2013); ^{99m}Tc -mertiatide untuk deteksi fungsi ginjal (Eckelman *et al.* 2013); ^{99m}Tc -TRODAT1 untuk *Dopamin reuptake* (Eckelman *et al.* 2013); ^{99m}Tc -depreotide untuk eksresi reseptor somastostatin (Eckelman *et al.*

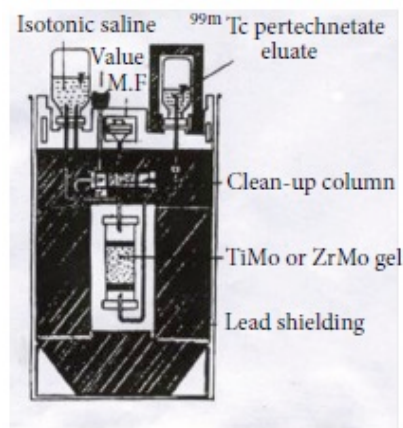
2013); dan ^{99m}Tc -tilmanocet untuk *lymph node uptake* (Eckelman *et al.* 2013).

Generator kolom $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ pertama kali dikembangkan oleh Walter Tucker dan Margaret Greens, pada tahun 1958 (Le 2014). Prinsip pemisahan ^{99m}Tc dari ^{99}Mo pada generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ yaitu menggunakan teknik kromatografi kolom. Adsorben yang biasa digunakan untuk generator ini yaitu alumina. Generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ berbasis kolom alumina dapat digunakan untuk menyerap ^{99}Mo yang memiliki aktivitas spesifik yang tinggi, yaitu $> 10.000 \text{ Ci/g}$. ^{99}Mo dengan aktifitas spesifik tinggi diperoleh dari hasil reaksi fisi U-235 (^{235}U) (Le 2014). Contoh generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ berbasis kolom alumina yang sudah tersedia secara komersil diantaranya yaitu Polatom Polgentec (Polandia) dan Gentech® Generators (Australia), dan generator produksi PT. Batan Teknologi/ PT. Inuki (Indonesia). Generator-generator tersebut ditunjukkan pada Gambar 1.

Selain alumina, material pengisi kolom generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ yang telah dikembangkan yaitu berupa gel zirkonium molibdat atau titanium molibdat dan senyawa polimer zirkonium (*Poly Zirconium Compound, PZC*). Penggunaan generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ berbasis gel zirkonium sudah banyak tersedia secara komersil, diantaranya Gelutec A, Gelutec B, dan Gelutec C (diproduksi oleh NRI, Vietnam), serta Geltech (diproduksi oleh BRIT, India), dimana generator-generator tersebut terdiri dari dua kolom, yaitu kolom berisi gel zirkonium molibdat dan kolom berisi alumina (Le 2014). Generator-generator tersebut ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 1. Generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ berbasis alumina yang tersedia secara komersil: (a) Polatom Polgentec (National Center for Nuclear Research Poland 2016a (diakses 1 Juni 2016)), (b) Gentech® Generator (Australian Nuclear Science and Technology Organisation 2016b (diakses 1 Juni 2016)), dan (c) Generator ^{99m}Tc (sumber: PT. Batan Teknologi/ PT. Inuki)



(a)



(b)



(c)

Gambar 2. Generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ berbasis kolom gel zirkonium molibdat dan kolom alumina:
(a) Gelutec A (Le 2014), (b) Gelutec C (Le 2014), (c) Geltech (Le 2014)

Di Indonesia, saat ini kebutuhan radioisotop $^{99\text{m}}\text{Tc}$ terus meningkat seiring dengan bertambahnya pasien di rumah sakit, khususnya pasien kanker. Sementara itu industri nuklir dalam negeri sedang mengalami kendala dalam memenuhi permintaan radioisotop $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Dengan demikian, kebutuhan radioisotop $^{99\text{m}}\text{Tc}$ di rumah sakit di seluruh Indonesia dipenuhi dengan cara impor generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Satu-satunya industri nasional yang memproduksi generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ adalah PT. Inuki. Generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ yang diproduksi PT. Inuki, menggunakan kolom berbasis alumina. Generator ini menggunakan radioisotop ^{99}Mo yang merupakan hasil produk fisi dari peluruhan Uranium-235 pengayaan tinggi (*High Enriched Uranium*, HEU, kadar ^{235}U 93%). ^{99}Mo hasil produk fisi ^{235}U memiliki aktivitas spesifik yang tinggi (jumlah aktivitas per gram Mo). Oleh karena itu kolom alumina dapat digunakan sebagai bahan penyerap yang baik untuk ^{99}Mo yang memiliki aktivitas spesifik yang tinggi. Seiring dengan adanya pembatasan penggunaan HEU melalui amandemen Kongres Amerika Serikat, maka produksi ^{99}Mo di Indonesia hanya dapat dilakukan melalui iradiasi Mo alam (^{98}Mo) dengan menggunakan neutron termal di reaktor nuklir ($^{98}\text{Mo} (n, \gamma) ^{99}\text{Mo}$). Namun demikian, ^{99}Mo yang dihasilkan dari reaksi tersebut, memiliki aktivitas spesifik yang rendah (kelimpahan isotop $^{98}\text{Mo} = 24,2\%$) (Saptiama *et al.* 2016). Oleh karena itu, dibutuhkan suatu material yang

dapat menyerap ^{99}Mo yang memiliki aktivitas spesifik rendah.

Saat ini, Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka BATAN telah mengembangkan material sebagai bahan pengisi kolom generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, yaitu Material Berbasis Zirkonium (MBZ). Berbeda dengan generator komersial yang umumnya menggunakan alumina sebagai penyerap ^{99}Mo hasil fisi ^{235}U , MBZ ini dapat digunakan untuk menyerap ^{99}Mo yang berasal dari iradiasi ^{98}Mo oleh neutron termal. MBZ ini memiliki kapasitas serap Mo hingga 193 mg Mo/g MBZ dan dapat menghasilkan radioisotop $^{99\text{m}}\text{Tc}$ hingga 70 % yang dielusi dengan menggunakan eluen NaCl 0,9 % dan NaOCl 3% (Saptiama *et al.* 2015). Material ini akan digunakan sebagai matriks pada kolom generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Penggunaan kolom alumina dimaksudkan untuk menahan lolosan Mo (*Mo breakthrough*) yang dihasilkan dari kolom MBZ. ^{99}Mo yang digunakan merupakan hasil iradiasi ^{98}Mo alam dengan neutron termal di reaktor. Pada penelitian ini telah dibuat prototipe generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ yang terdiri dari kolom MBZ dan kolom alumina serta penentuan performa prototipe generator tersebut. Pembuatan prototipe ini dilakukan dengan memperhitungkan aspek keselamatannya.

Generator radioisotop yang ideal harus memenuhi beberapa karakteristik, yaitu desain sederhana, nyaman dan mudah untuk digunakan, menghasilkan *yield* radioisotop yang

tinggi dan memenuhi persyaratan radioisotop medis, harus dikemas dengan baik untuk meminimalkan paparan radiasi, dan kokoh saat pengiriman (Saha 2004). Performa prototipe generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ dengan kolom MBZ-alumina ini ditentukan dengan mengukur beberapa parameter yaitu : (1) *Yield* $^{99\text{m}}\text{Tc}$, (2) profil elusi, kemurnian radionuklida, kemurnian radiokimia, kemurnian kimia, dan pH dari eluat, dan (3) laju dosis permukaan dari prototipe generator.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan utama untuk pembuatan prototipe generator adalah *shielding* timbal (terdiri atas 95% Pb dan 5% Sb), MBZ Batch 013 (produksi PTRR, BATAN), alumina netral Al_2O_3 (Merck), *filter* steril Millex GS 0,22 μm , larutan NaCl 0,9% (IPHA), larutan NaOCl 3%, dan vial vakum. Sedangkan alat yang digunakan meliputi peralatan gelas, *dose calibrator ATOMLAB 100 plus, Multi-Channel Analyzer (MCA) detector HP-Ge merk Ortec, Cyclone® Plus Autoradiography Scanner*, dan *Surveymeter Tele-STTC with Radiagem 2000*.

Metode

Metode penelitian ini terdiri dari pembuatan desain, perakitan, dan penentuan profil elusi prototipe generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ berbasis kolom MBZ dan kolom alumina, serta penentuan kualitas larutan natrium pertechnetat ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$) yang dihasilkan dari generator.

Pembuatan Desain Prototipe Generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Berbasis Kolom MBZ dan Kolom Alumina

Pembuatan desain prototipe generator dilakukan dengan menggunakan *software Microsoft office Visio 2007*. Penentuan tebal *shielding* Pb generator dilakukan dengan menggunakan *software Rad Pro Calculator Versi 3.26*. Aspek keselamatan pengangkutan generator ditentukan dengan mengacu pada Keputusan Kepala BAPETEN No. 05-P/Ka-BAPETEN/VII-00 Tentang Pedoman Persyaratan Untuk Keselamatan Pengangkutan Zat Radioaktif bahwa tingkat radiasi maksimum bungkusan tipe A, tidak boleh melebihi 2 mSv/jam pada permukaan luar bungkusan.

Perakitan Prototipe Generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Berbasis Kolom MBZ dan Kolom Alumina

Prototipe generator terdiri atas 2 kolom utama yakni kolom gelas berisi MBZ (diameter luar 2,1 cm; tinggi 8,7 cm) dan kolom berisi alumina (diameter luar 1,3 cm; tinggi 6 cm);

shielding Pb; jarum; *filter* Millex GS 0,22 μm ; vial berisi larutan NaCl 0,9%; vial vakum; dan penutup kemasan prototipe generator. Semua peralatan tersebut dirakit membentuk generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Pada prototipe generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ dengan tebal *shielding* Pb 4,5 cm, dimasukkan kolom MBZ dan kolom alumina. Kolom MBZ berisi ^{99}Mo dengan aktivitas sebesar 277 mCi. ^{99}Mo diperoleh dari hasil iradiasi MoO_3 dengan neutron termal, selama 5 hari, pada posisi CIP (*Central Irradiation Position*) di Reaktor Serba Guna G.A. Siwabessy, Serpong.

Setelah kolom MBZ dan kolom alumina berada dalam *shielding* Pb, kemudian dilakukan pengukuran laju dosis di bagian permukaan samping dan bagian atas *shielding* dengan menggunakan *Surveymeter Tele-STTC with Radiagem 2000*. Hal ini dimaksudkan untuk melihat apakah laju dosis di luar *shielding* Pb tidak melebihi tingkat radiasi yang diijinkan. Laju dosis merupakan jumlah energi radiasi yang terserap udara tiap satuan waktu. Proses pengukuran laju dosis pada permukaan generator ditampilkan pada Gambar 3.

Penentuan Performa Prototipe Generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Berbasis kolom MBZ dan Kolom Alumina

Penentuan performa prototipe generator dilakukan dengan menghitung persentase *yield* $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dan penentuan profil elusi. *Yield* $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dihitung berdasarkan persamaan (1). Sedangkan aktivitas $^{99\text{m}}\text{Tc}$ teoritis dilakukan berdasarkan persamaan (2).

$$\text{Yield Tc} - 99\text{m} = \frac{\text{Aktivitas Tc-99m terelusi}}{\text{Aktivitas Tc-99m teoritis}} \times 100\% \quad (1)$$

$$A_{\text{Tc-99m}(t)} = A_{\text{Mo-99}(t=0)} \times 0,96(1 - e^{-0,105t}) \quad (2)$$

dimana:

$A_{\text{Tc-99m}(t)}$ = Aktivitas $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pada waktu t (jam)

$A_{\text{Mo-99}(t=0)}$ = Aktivitas ^{99}Mo pada waktu kalibrasi



Gambar 3. Proses pengukuran laju dosis pada permukaan generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

Profil elusi ditentukan dengan mengelusi generator menggunakan 10 mL larutan NaCl 0,9% sebagai eluen, dialirkan di atas kolom MBZ yang kemudian mengalir ke kolom alumina. Elusi ^{99m}Tc dilakukan setiap hari (24 jam) berdasarkan waktu pertumbuhan optimal ^{99m}Tc dari generator ^{99}Mo (Saha 2004). Elusi dilakukan satu kali setiap hari selama 4 hari. Eluat ditampung menjadi 10 fraksi masing-masing sebanyak 1 mL. Elusi dilanjutkan dengan menggunakan larutan NaOCl 3% sebanyak 5 mL.

Penentuan Kualitas Larutan Natrium Pertehnetat ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$)

Kualitas eluat ^{99m}Tc dalam bentuk larutan injeksi natrium pertehnetat ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$) ditentukan dengan mengacu pada US Pharmacopeia, yaitu :

- 1) Larutan harus steril dan jernih
- 2) Memiliki pH antara 4,5 – 7,5
- 3) Kemurnian radiokimia $^{99m}\text{TcO}_4^-$ harus lebih besar dari 95%
- 4) Kemurnian radionuklida / kandungan lolosan ^{99}Mo tidak lebih dari 0,15 $\mu\text{Ci Mo/mCi }^{99m}\text{Tc}$
- 5) Kemurnian kimia / kandungan alumina tidak lebih dari $\leq 10 \mu\text{g/mL}$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Desain Prototipe Generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ Berbasis kolom MBZ dan Kolom Alumina

Prototipe generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ didesain untuk kolom MBZ dengan aktivitas ^{99}Mo sebesar 400 mCi dan 200 mCi. Berdasarkan hasil perhitungan laju dosis, untuk radionuklida ^{99}Mo dengan aktivitas 400 mCi, jika digunakan *shielding* Pb dengan tebal 4,5 cm, dan pengukuran laju dosis dilakukan 0,5 cm di atas permukaan *shielding*, maka diperoleh laju dosis sebesar 1,43 mSv/jam. Nilai ini masih di bawah tingkat radiasi maksimum bungkus tipe A, yaitu 2 mSv/jam.

Selanjutnya dibuat desain prototipe generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ berbasis kolom MBZ yang ditandem dengan kolom alumina. Desain dan rancangan prototipe generator tersebut ditunjukkan pada Gambar 4. Pada Gambar 4(a), desain kolom terdiri dari kolom besar yang berisi MBZ dan kolom kecil yang berisi alumina. Kolom besar dengan ukuran seperti pada Gambar 4(a) mampu menampung MBZ maksimal 4 gram dengan aktivitas ^{99}Mo maksimum sebesar 400 mCi, sedangkan pada kolom kecil digunakan alumina sebanyak 1 gram. Alumina sebanyak ini mampu menahan lolosan ^{99}Mo yang keluar dari

kolom MBZ. Kedua kolom disatukan dengan penjepit yang terbuat dari teflon untuk memudahkan pemasangannya. Pada saat proses elusi, eluen larutan salin mengalir dari kolom MBZ ke kolom alumina.

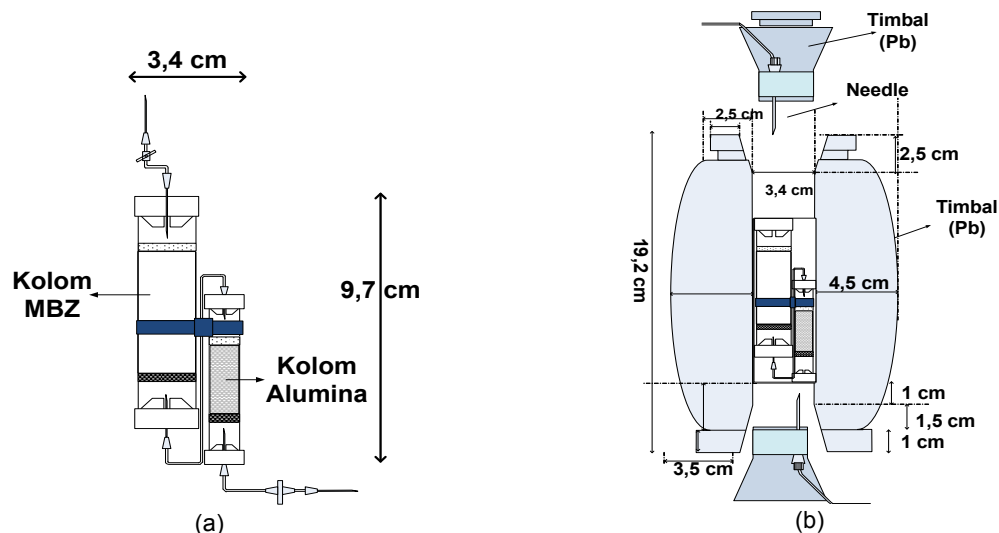
Prototipe Generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ Berbasis kolom MBZ dan Kolom Alumina

Gambar 5(a) menunjukkan kolom MBZ dan kolom alumina yang disatukan oleh penjepit teflon dimasukkan dalam *shielding* timbal. *Shielding* timbal selanjutnya disimpan pada penyangga yang terbuat dari teflon yang berwarna putih (Gambar 5(b)). Bahan teflon digunakan karena memiliki sifat ringan, kuat, serta mudah dibersihkan apabila terjadi kontaminasi radioaktif.

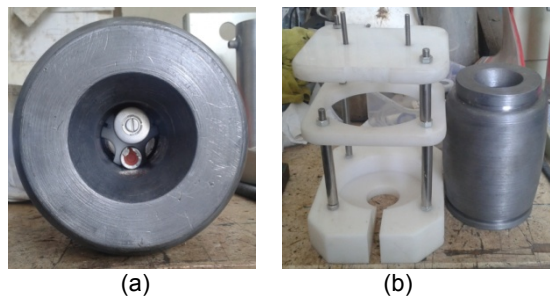
Pengukuran laju dosis permukaan generator yang berisi kolom MBZ dengan aktivitas ^{99}Mo sekitar 250 mCi, menunjukkan laju dosis sebesar 636 $\mu\text{Sv/jam}$ pada permukaan samping, dan 1,18 mSv/jam di bagian atas generator. Laju dosis yang terukur masih di bawah batas laju dosis yang diijinkan yaitu 2 mSv/jam. Dengan demikian, prototipe generator memiliki tingkat radiasi yang aman baik untuk personel pembawa generator ataupun untuk lingkungan.

Shielding Pb berisi kolom MBZ dan kolom alumina yang telah dilengkapi dengan jarum, selang, dan *filter* steril, selanjutnya dibungkus oleh pembungkus yang terbuat dari bahan *stainless* (Gambar 6). Prototipe generator seperti pada Gambar 6 umumnya didesain untuk penggunaan di rumah sakit.

Prototipe generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ berbasis kolom MBZ-alumina ini merupakan pengembangan dari generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ berbasis alumina. Kelebihan prototipe ini yaitu menggunakan sistem kolom kering, yaitu setelah proses elusi, larutan salin yang tertinggal di dalam kolom, baik kolom MBZ ataupun kolom alumina, dikeluarkan dengan menggunakan vial vakum sampai kolom benar-benar kering. Penggunaan sistem kolom kering ini dimaksudkan untuk mencegah radiolisis air yang disebabkan oleh radiasi. Jika air pada eluen mengalami radiolisis, maka akan mengakibatkan pembentukan hidrogen peroksida (H_2O_2) dan radikal bebas perhidroksil (HO_2^\cdot). Kedua spesi ini merupakan oksidan. Jika pada eluat ^{99m}Tc mengandung spesi ini, maka akan mengganggu pada pembentukan kompleks radiofarmaka ^{99m}Tc yang akan digunakan sebagai obat di rumah sakit (Saha 2004).



Gambar 4. (a) Desain kolom (MBZ dan alumina), (b) Rancangan shielding timbal (Pb) pada prototipe generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ berbasis kolom MBZ-alumina



Gambar 5. (a) kolom MBZ dan kolom alumina dalam *shielding* timbal (Pb), (b) *shielding* timbal (Pb), dan penyangga teflon



Gambar 6. Prototipe generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ berbasis kolom MBZ-Alumina

Performa Prototipe Generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Berbasis Kolom MBZ dan Kolom Alumina

$Yield$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dinyatakan sebagai fraksi aktivitas $^{99\text{m}}\text{Tc}$ yang terelusi terhadap aktivitas $^{99\text{m}}\text{Tc}$ teoritis pada waktu tertentu. Persentase $yield$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ini dapat berbeda bergantung pada jenis generatornya. Pada generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, $yield$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ umumnya sebesar 80% sampai dengan 90% (Saha 2004). $Yield$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ prototipe generator ditampilkan pada Tabel 1. Berdasarkan Tabel 1, $yield$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ rata-rata

diperoleh sebesar $76,95 \pm 7,7$ %. Nilai ini masih lebih kecil dibandingkan nilai pada umumnya. Hal ini bisa disebabkan adanya pengotor anorganik yang terlarut dalam eluen ataupun adanya efek radiolisis yang dapat menurunkan $yield$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Secara keseluruhan, $yield$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dari prototipe generator sudah cukup baik karena sudah mendekati persentase $yield$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pada umumnya. Pengembangan prototipe ini harus terus dilakukan sehingga menghasilkan $yield$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ yang lebih baik lagi.

Tabel 1. *Yield* ^{99m}Tc dari prototipe generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ berbasis kolom MBZ-Alumina

Elusi ke-	Aktivitas ^{99m}Tc terelusi (mCi)	Aktivitas ^{99m}Tc teoritis (mCi)	<i>Yield</i> ^{99m}Tc (%)
1	181,55	226,77	80,1
2	132,64	176,77	75,0
3	70,55	82,63	85,4
4	43,78	65,06	67,3

Profil elusi prototipe generator ditunjukkan pada Gambar 7. Profil elusi ini digunakan untuk menentukan fraksi mana yang memiliki konsentrasi radioaktivitas yang paling besar. Konsentrasi radioaktivitas yaitu besarnya aktivitas per satuan volume (mCi/mL).

Elusi ke-1 yaitu elusi yang dilakukan pada hari pertama, elusi ke-2 dilakukan pada hari kedua, dan seterusnya. Pada setiap elusi, eluat ditampung pada fraksi-1 hingga fraksi-10, masing-masing sebanyak 1 mL. Berdasarkan Gambar 7, pada elusi ke-1, aktivitas tertinggi eluat ^{99m}Tc terdapat pada fraksi-5. Fraksi-1 hingga fraksi-3 mengandung ^{99m}Tc yang lebih kecil, hal ini disebabkan belum semua eluat ^{99m}Tc terelusi karena kolom generator terdiri dari 2 kolom (MBZ-Alumina). Pada fraksi-6 hingga fraksi-10 aktivitas ^{99m}Tc menurun. Total kandungan ^{99m}Tc yang dihasilkan adalah 57,55% dari aktivitas ^{99m}Tc teoritis. Untuk mengoptimalkan perolehan ^{99m}Tc , kolom dielusi kembali dengan larutan NaOCl 3% sehingga hasil perolehan elusi ^{99m}Tc meningkat menjadi 80%. Pada elusi ke-2 dan elusi ke-4, aktivitas tertinggi eluat ^{99m}Tc terdapat pada fraksi-4. Pada fraksi-5 hingga fraksi-10, aktivitas ^{99m}Tc kembali menurun. Total kandungan ^{99m}Tc untuk elusi-2 dan elusi-4 masing-masing adalah 75% dan 67%. Pada elusi ke-3, aktivitas tertinggi eluat ^{99m}Tc terdapat pada fraksi-9. Perbedaan profil elusi ke-3 disebabkan karena elusi ke-3 dilakukan pada hari Senin dimana keadaan kolom sudah kering setelah Sabtu dan Minggu tidak dielusi. Pada saat elusi, fraksi-1 hingga fraksi-6 mengandung aktivitas ^{99m}Tc yang sangat kecil, hal ini dikarenakan ^{99m}Tc yang memiliki waktu paro 6 jam telah berubah menjadi ^{99}Tc (waktu paro $2,1 \times 10^5$ tahun). Total kandungan ^{99m}Tc untuk elusi-3 adalah 85%.

Kualitas Larutan Natrium Pertehnetat ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$)

Eluat ^{99m}Tc dalam bentuk larutan natrium pertehnetat ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$) yang dihasilkan dari prototipe generator memiliki karakteristik berwarna jernih dengan kisaran pH 5,5 sampai dengan pH 7.

Pada generator berbasis ^{99}Mo hasil iradiasi neutron, pengotor radionuklida pada larutan natrium pertehnetat berasal dari lolosan ^{99}Mo yang ikut terelusi oleh larutan salin. Oleh karena itu, perlu dilakukan pengukuran kadar lolosan ^{99}Mo . Spektrum pengukuran lolosan ^{99}Mo pada eluat ^{99m}Tc ditunjukkan pada Gambar 8. Berdasarkan spektrum tersebut, terdapat puncak-puncak pada energi 739,3 keV dan 777,4 keV. Puncak pada energi tersebut merupakan energi foton dari ^{99}Mo . Jumlah kandungan ^{99}Mo pada eluat ^{99m}Tc maksimal sebesar 0,022 $\mu\text{Ci/mCi}$ ^{99m}Tc . Berdasarkan US Pharmacopoeia, nilai ini lebih kecil dari batas lolosan ^{99}Mo yang diperbolehkan yaitu 0,15 $\mu\text{Ci/mCi}$ ^{99m}Tc .

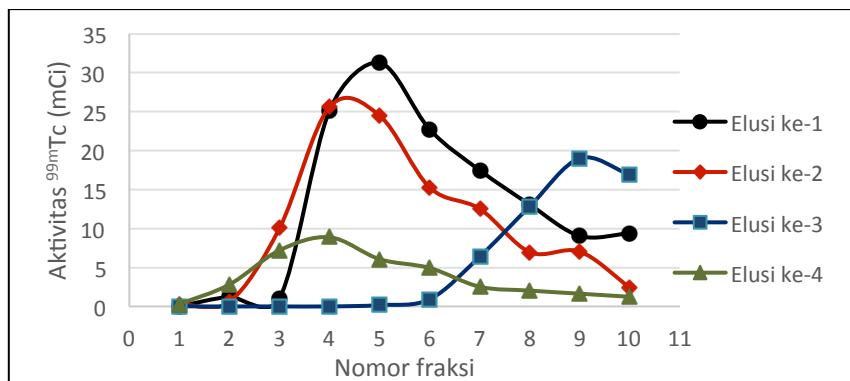
Bentuk spesi ^{99m}Tc yang akan digunakan sebagai radioisotop untuk keperluan medis adalah $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Pengotor radiokimia hasil elusi ^{99m}Tc dari generator adalah spesi $^{99m}\text{TcO}_2$. $^{99m}\text{Tc(IV)}$ terbentuk dari hasil reduksi $^{99m}\text{Tc(VII)}$ oleh partikel β^- (elektron) yang dihasilkan dari peluruhan ^{99}Mo . Pada kromatografi kertas dengan menggunakan fase diam kertas Whatman dan fase gerak methanol:air 85%, spesi $^{99m}\text{TcO}_4^-$ terdapat pada $R_f = 0,8$ sampai dengan 1,0 sedangkan spesi $^{99m}\text{TcO}_2$ terdapat pada $R_f = 0$. Hasil uji kemurnian radiokimia $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (Gambar 9) menunjukkan terdapat satu puncak pada kromatogram yaitu puncak dari spesi $^{99m}\text{TcO}_4^-$ dan tidak terdapat spesi $^{99m}\text{TcO}_2$ ($R_f = 0$). Besarnya nilai kemurnian radiokimia merupakan persentase spesi $^{99m}\text{TcO}_4^-$ terhadap total spesi kimia dalam eluat tersebut. Hasil elusi ke-1 hingga elusi ke-4 menunjukkan persentase kemurnian radiokimia sebesar 99,8% sampai dengan 99,9%. Nilai ini memenuhi persyaratan US Pharmacopoeia.

Hasil penentuan kandungan alumina di dalam eluat ^{99m}Tc menunjukkan bahwa eluat ^{99m}Tc mengandung alumina $< 5 \mu\text{g/mL}$. Nilai ini masih lebih kecil dari batas yang diperbolehkan yaitu 10 $\mu\text{g/mL}$. Pengotor alumina merupakan lolosan alumina yang berasal dari kolom alumina. Apabila eluat ^{99m}Tc mengandung alumina berlebih, maka akan mengganggu dalam pembuatan radiofarmaka ^{99m}Tc -sulfur koloid, khususnya buffer fosfat dalam koloid

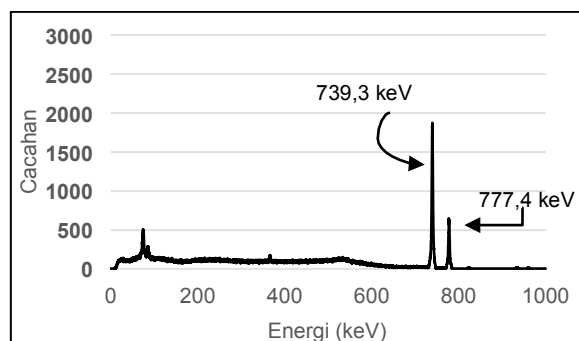
akan cenderung mengendap dengan adanya alumina berlebih (Saha 2004).

Performa dari prototipe generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ berbasis MBZ-alumina yang dibandingkan dengan standar US Pharmacopoeia, dirangkum pada Tabel 2. Berdasarkan Tabel 2, prototipe generator tersebut dapat menghasilkan radioisotop $^{99\text{m}}\text{Tc}$ yang memenuhi standar sebagai larutan injeksi

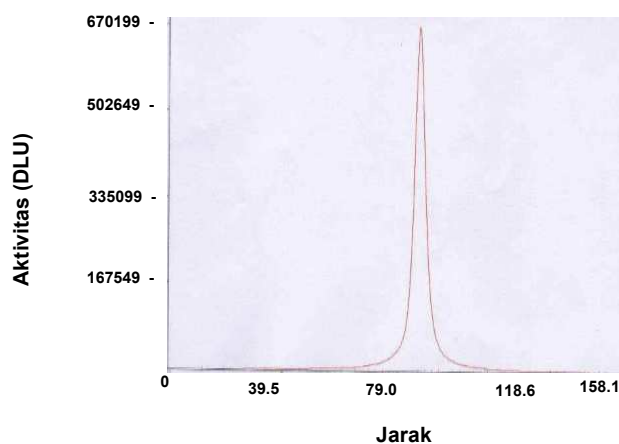
untuk dapat digunakan sebagai radioisotop medis. Radioisotop $^{99\text{m}}\text{Tc}$ selanjutnya akan digunakan dalam pembuatan radiofarmaka berbasis $^{99\text{m}}\text{Tc}$ seperti yang dijelaskan dalam bab Pendahuluan. Namun demikian, *yield* $^{99\text{m}}\text{Tc}$ masih di bawah nilai pada umumnya sehingga perlu pengembangan lebih lanjut untuk meningkatkan *yield* $^{99\text{m}}\text{Tc}$.



Gambar 7. Profil elusi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dari kolom generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ berbasis MBZ-Alumina



Gambar 8. Spektrum MCA uji lolos ^{99}Mo dengan MCA



Gambar 9. Kromatogram hasil penentuan kemurnian radiokimia $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ dari kolom generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ berbasis MBZ-Alumina

Tabel 2. Ringkasan performa prototipe generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ berbasis MBZ-alumina

Parameter	generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ berbasis MBZ-Alumina	Standar USP
Yield $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (%)	$76,95 \pm 7,7$	80-90 ¹⁾
Kejernihan	Jernih	Jernih
pH	$6 \pm 0,6$	4,5 – 7,5
Kemurnian radiokimia, ^{99}Mo , ($\mu\text{Ci}/\text{mCi } ^{99\text{m}}\text{Tc}$)	0,022	$\leq 0,15$
Kemurnian radiokimia (%)	$99,85 \pm 0,05$	≥ 95
Kemurnian kimia, Alumina, ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$< 5 \mu\text{g}/\text{mL}$	$\leq 10 \mu\text{g}/\text{mL}$

USP : United States Pharmacopoeia

¹⁾ (Saha 2004)

KESIMPULAN

Pada penelitian ini telah diperoleh prototipe generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ berbasis kolom MBZ yang ditandem dengan kolom alumina dengan menggunakan ^{99}Mo hasil iradiasi Mo alam dengan neutron termal. Performa prototipe generator tersebut telah dilakukan pada aktivitas ^{99}Mo 277 mCi dengan yield $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sebesar $76,95 \pm 7,7\%$. Larutan natrium perteknetat $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ yang dihasilkan dari prototipe generator tersebut memiliki kualitas yang telah memenuhi persyaratan US Pharmacopoeia. Dari aspek keselamatan radiasi, prototipe ini memiliki tingkat laju dosis permukaan maksimal sebesar 1,18 mSv/jam. Laju dosis masih di bawah batas laju dosis yang diijinkan yaitu 2 mSv/jam. Dengan demikian prototipe generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ berbasis kolom MBZ yang ditandem dengan kolom alumina sudah dapat menghasilkan radioisotop $^{99\text{m}}\text{Tc}$ yang memiliki kualitas yang telah memenuhi syarat radioisotop diagnosis. Namun demikian, prototipe generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ini masih perlu pengembangan lebih lanjut untuk sampai pada tingkat kesiapan teknologi yang lebih tinggi sehingga siap digunakan di rumah sakit dalam memenuhi permintaan radioisotop $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini sepenuhnya didukung oleh dana pemerintah Indonesia melalui BATAN. Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak Hotman Lubis, Bapak Indra Saptiama, Ibu Endang Sarmini dan Ibu Herlina atas semua diskusi dan bantuan teknis sehingga kegiatan penelitian ini dapat berjalan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

National Center for Nuclear Research Poland. 2016a. <http://www.ncbj.gov.pl/sites/default/files/field/image/2015-02-04->

- generator technetu_1024.jpg*. (diakses 1 Juni 2016)
- Australian Nuclear Science and Technology Organisation. 2016b. <http://www.ansto.gov.au/cs/groups/corporate/documents/stillimage/mdaw/mdm3/~edisp/acs078256.jpg>. (diakses 1 Juni 2016)
- Bhusari, P., R. Vatsa, G. Singh, D. K. Dhawan, J. Shukla, and B.R. Mittal. 2015. Development and Characterization of DTPA-Trastuzumab Conjugates for Radiolabeling with Tc-99m: A Radiopharmaceutical for HER2/neu Breast Cancer. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 29: 8–15.
- Eckelman, W.C., A.G. Jones, A. Duatti, and R.C. Reba. 2013. Progress Using Tc-99m Radiopharmaceuticals for Measuring High Capacity Sites and Low Density Sites. *Drug Discovery Today* 18 (19-20): 984–91.
- Hahn, E.M., A. Casini, and F.E. Kühn. 2014. Re (VII) and Tc (VII) Trioxo Complexes Stabilized by Tridentate Ligands and Their Potential Use as Radiopharmaceuticals. *Coordination Chemistry Reviews* 276 : 97–111.
- Khairah, H., D. Milvita, D. Fitriyani, S.M. Basa, dan F. Nazir. 2013. Analisis Sisa Radiofarmaka Tc-99m-MDP Pada Pasien Kanker Payudara. *Jurnal Ilmu Fisika* 5 (2): 65–71.
- Le, VS. 2014. 99m Tc Generator Development: Up-to-Date 99m Tc-Recovery Technologies for Increasing the Effectiveness of 99 Mo Utilization. *Sci Technol Nuclear Installations* 2014 : 1–41.
- Ponto, J. A. and M. M. Graham. 2014. Technetium Tc-99m Pyrophosphate for Cerebrospinal Fluid Leaks: Radiopharmaceutical Considerations.

- Journal of the American Pharmacists Association* 54 (1): 45–48.
- Saha, Gopal B. 2004. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Fifth Edit. New York: Springer-Verlag.
- Saptiama, I., E. Lestari, E. Sarmini, H. Lubis, Marlina, and A. Mutalib. 2016. Development of $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator System for Production of Medical Radionuclide $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Using a Material (ZBM) as Its Adsorbent. *Atom Indonesia Journal* 42 (3): 115-121.
- Saptiama, I., Marlina, E. Sarmini, Herlina, Sriyono, Abidin, H. Setiawan, Kadarisman, H. Lubis, and A. Mutalib. 2015. The Use of Sodium Hypochlorite Solution for (n,γ) $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator Based on Zirconium-Based Material (ZBM). *Atom Indonesia Journal* 41 (2): 103–9.
- Takahara, N., T. Saga, M. Inubushi, H. Kusuhara, C. Seki, S. Ito, N. Oyama, O. Yokoyama, Y. Sugiyama, and Y. Fujibayashi. 2013. Drugs Interacting with Organic Anion Transporter-1 Affect Uptake of Tc- $^{99\text{m}}$ -Mercaptoacetyl-Triglycine (MAG3) in the Human Kidney: Therapeutic Drug Interaction in Tc- $^{99\text{m}}$ -MAG3 Diagnosis of Renal Function and Possible Application of Tc- $^{99\text{m}}$ -MAG3 for Drug Devel. *Nuclear Medicine and Biology* 40 (5): 643–50.
- The United States Pharmacopeial Convention. 2012. *US Pharmacopeia 35, The National Formulary 30*. Volume 3. Baltimore: United Book Press, Inc.