

KARAKTERISTIK FISIKOKIMIA KIT KERING KANAMYCIN *

Eva Maria Widyasari, Misyyetti, Teguh Hafiz Ambar W dan Witri Nuraeni

Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometri – Badan Tenaga Nuklir Nasional
Jl. Tamansari 71 Bandung
E-mail: evamaria@batan.go.id

Diterima: 28-05-2013

Diterima dalam bentuk revisi: 14-06-2013

Disetujui: 02-07-2013

ABSTRAK

KARAKTERISTIK FISIKOKIMIA KIT KERING KANAMYCIN. Kanamycin merupakan antibiotik yang berspektrum luas dan biasa digunakan untuk pengobatan infeksi jika antibiotik yang kurang kuat seperti penisilin tidak dapat diberikan. Pada penelitian ini dilakukan pengujian sifat fisikokimia ^{99m}Tc -kanamycin yang dibuat dalam bentuk kit kering kanamycin untuk menjamin aplikasinya pada manusia. Kit diagnostik kanamycin tersedia dalam bentuk kit kering yang dikemas dalam satu flakon yang bersisi ligan kanamycin, co-ligan pirofosfat dan reduktor SnCl_2 . Pengujian kemurnian radiokimia dilakukan dengan cara instant kromatografi lapis tipis (ITLC-SG) menggunakan NaOH 0,5 N sebagai fase gerak dan kromatografi kertas menaik menggunakan kertas whatman 3 dengan aseton sebagai fase gerak. Ikatan protein plasma diuji secara *in vitro* dengan metode pengendapan menggunakan larutan asam trikloro asetat (TCA) 5% dan lipofilisitas ($\log P$) ^{99m}Tc -kanamycin ditentukan dengan menentukan koefisien partisipasinya dalam pelarut organik-air. Disamping itu juga dilakukan pengujian pengaruh besarnya radioaktivitas dan volume larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ terhadap kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -kanamycin. Dari percobaan ini diperoleh sifat fisikokimia kit kering kanamycin yaitu hidrofil, 59,54 % sediaan berikatan dengan plasma, kemurnian radiokimianya > 95%, volume akhir sediaan 2mL dan akan stabil hingga 2 jam setelah penambahan ^{99m}Tc dengan radioaktivitas <3 mCi.

Kata kunci : kit-kering, karakteristik fisikokimia, kanamycin, ^{99m}Tc

ABSTRACT

PHYSICOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE KANAMYCIN-LYOPHILIZED KIT. Kanamycin is a broad-spectrum antibiotic and usually used for the treatment of infections when antibiotics like penicillin are less powerful and can not be given. This research was performed to obtain the several physicochemical character of ^{99m}Tc -kanamycin which were made in the form of lyophilized kanamycin kit to ensure the later application in humans. Kanamycin diagnostic kit were provided in lyophilized kit comprising kanamycin as ligand compound, pyrophosphate as co-ligand and SnCl_2 as reducing agent. The radiochemical purity was determined by instant thin layer chromatography (ITLC-SG) using 0.5 N NaOH as the mobile phase and ascending paper chromatography using Whatman paper 3 with acetone as the mobile phase. The plasma binding protein of ^{99m}Tc -kanamycin was investigated *in vitro* by precipitation method using 5% of trichloro acetic acid (TCA) solution, whereas the lipophilicity ($\log P$) was obtained by determination the partition coefficient in organic solvent-water system. Studies on the effect of the amount of radioactivity and the volume of $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ solution to the radiochemical purity of ^{99m}Tc -kanamycin were also performed. From this experiment it was obtained that kanamycin lyophilized-kit was hydrophilic, 59,54 % of solutions bound to plasma, radiochemical purity was more than 95%, and the final volume of 2 ml dosage was stable up to 2 hours after the addition of ^{99m}Tc with a radioactivity of less then 3 mCi.

Keywords: lyophilized-kit, physicochemical characteristic, kanamycin, ^{99m}Tc

* Dipresentasikan pada Seminar Nasional Sains dan Teknologi Nuklir, PTNBR BATAN-UNPAD, Bandung, 4 Juli 2013.

1. PENDAHULUAN

Kanamycin merupakan antibiotik golongan aminoglikosida yang bekerja menghambat proses sintesis protein mikroorganisme. Sebagai antibiotika berspektrum luas kanamycin mampu berikatan dengan bakteri gram negatif maupun positif. Kanamycin ditemukan pertama kali di Jepang pada tahun 1957 oleh Umezawa dari filtrat kultur *Streptomyces kanamyceticus*. Senyawa kanamycin sulfat merupakan antibiotik bakterisidal yaitu antibiotik yang bersifat membunuh mikroorganisme. Kanamycin digunakan untuk pengobatan infeksi, jika penisilin ataupun obat yang kurang toksik lainnya tidak dapat digunakan (1-3).

Teknesium-99m (^{99m}Tc) merupakan radionuklida yang dipakai secara luas dalam radiofarmaka untuk keperluan diagnosis, karena ^{99m}Tc mempunyai waktu paruh yang pendek (6,08 jam), memancarkan sinar gamma murni dengan energi yang ideal untuk pencitraan dengan kamera gamma (140 keV), toksisitas rendah serta dapat berikatan dengan berbagai molekul organik (4). Pada tahun 1965 Richards beserta kawan-kawannya dari Brookhaven Laboratories mem-perkenalkan generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ untuk digunakan pada kegiatan klinis. Teknologi generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ mempermudah kegiatan penelitian klinis sehingga penggunaan radiofarmaka untuk diagnosis menggunakan radionuklida ^{99m}Tc meningkat hingga 85% (5).

Suatu radiofarmaka bertanda radionuklida ^{99m}Tc dapat diformulasi dalam bentuk kit kering, yaitu sediaan setengah jadi, steril, dan bebas pirogen yang dikemas

secara terpisah dari radionuklidanya serta dikeringkan dengan cara liofilisasi (kering-beku). Bentuk sediaan kering ini diharapkan lebih stabil dibandingkan bentuk cair. Kit kering berisi ligan yang telah diformulasikan dengan bahan-bahan pembantu lainnya kemudian ditandai dengan radionuklida ^{99m}Tc , sehingga menghasilkan senyawa bertanda ^{99m}Tc -ligan, yang secara selektif dapat terakumulasi pada organ tertentu di dalam tubuh sesuai dengan ligan yang digunakan (6).

Untuk menjamin bahwa kit kering ini dapat digunakan dan dipasarkan pada konsumen, maka sediaan harus memiliki karakteristik tertentu. Beberapa sifat tersebut antara lain adalah: kemurnian radiokimia, lipofilisitas dan ikatan protein plasma (6) yang merupakan informasi penting bagi pengguna untuk menjamin aplikasinya. Penelitian yang dilakukan oleh Jenghir dkk (3) pada tahun 2005 menyatakan bahwa sediaan ^{99m}Tc -kanamycin yang telah diformulasikan tanpa mengalami proses liofilisasi memiliki stabilitas *in vitro* dalam plasma darah manusia hingga 24 jam pada suhu 37°C .

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui karakteristik fisikokimia radiofarmaka ^{99m}Tc -kanamycin yang diformulasi oleh PTNBR-BATAN dalam bentuk kit kering. Data karakteristik fisikokimia suatu radiofarmaka sangat penting dalam menentukan keberhasilan diagnosis. Adapun karakter fisikokimia yang diuji meliputi: kemurnian radiokimia, pH, muatan listrik, lipofilisitas, ikatan protein plasma, pengaruh penambahan volume dan radioaktivitas ^{99m}Tc terhadap stabilitas, serta

stabilitas kit kering dalam penyimpanan.

2. TATA KERJA

2.1. Bahan dan Alat

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi: kanamycin sulfat (Meiji), timah(II) klorida/ SnCl_2 (Sigma-Aldrich), natrium pirofosfat (E. Merck), aseton (E. Merck), natrium hidroksida (E. Merck), natrium klorida fisiologis (IPHA), akuabides steril (IPHA), pH *indicator* universal (E. Merck), oktanol (Merck), TCA (Merck), serum darah manusia (PMI), generator ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (BATEK), kertas whatman 3 dan ITLC-SG (Agilent). Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi: *dose calibrator* (Victoreen), *vortex mixer*, *single channel analyzer* (Ortec), *freeze dryer* (Labconco), inkubator (Memmert), seperangkat alat kromatografi, seperangkat alat elektroforesis dan peralatan gelas.

2.2. Pembuatan Kit Kering Kanamycin

Kit kering kanamycin didesain dalam 1 buah flakon 10 mL, dalam keadaan steril, kering dan vakum. Flakon berisi 6 mg kanamycin, 300 μg SnCl_2 dan 1,5 mg sodium pirofosfat. Ke dalam vial 50 ml dilarutkan 184,8 mg kanamycin dalam 19,6 mL akuabides steril, dikocok hingga homogen (Larutan A). Ke dalam vial 25 ml dilarutkan 49,5 mg natrium pirofosfat dalam 9 mL akuabides steril, dikocok hingga homogen, kemudian ditambah 9,9 mg SnCl_2 , dibiarkan mengembang, dan dikocok hingga homogen (Larutan B). Ke dalam larutan A ditambahkan 8,4 mL larutan B, lalu dikocok hingga homogen. Campuran kemudian

disaring menggunakan penyaring bakteri (0,22 μm) dan dibagi ke dalam 25 buah flakon 10 mL steril masing-masing sebanyak 1 mL lalu dikeringkan dengan cara liofilasi.

2.3. Karakteristik Fisikokimia Senyawa Bertanda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -kanamycin

2.3.1. Penyediaan senyawa bertanda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -kanamycin

Ke dalam flakon kit kering kanamycin ditambahkan 2 mL larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$. Campuran dikocok sebentar dengan *vortex mixer*, diinkubasi 10 menit pada temperatur ruang dan kemurnian radiokimia ditentukan dengan metode kromatografi kertas.

2.3.2. Penentuan kemurnian radiokimia $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -kanamycin

Penentuan kemurnian radiokimia dilakukan dengan kromatografi kertas menaik menggunakan kertas whatman 3 (10 cm x 1 cm) sebagai fase diam dan aseton sebagai fase gerak yang dapat memisahkan pengotor dalam bentuk $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -perteknetat ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) pada $R_f = 1,0$, sedangkan pengotor dalam bentuk $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tereduksi ($^{99\text{m}}\text{TcO}_2$) dipisahkan dengan menggunakan fase diam ITLC-SG (10 cm x 1 cm) dengan fase gerak NaOH 0,5 N pada $R_f = 0,0$. Kromatogram dikeringkan, dipotong-potong sepanjang 1 cm kemudian dicacah dengan alat *single channel analyzer* (SCA).

2.3.3. Pengujian pH senyawa bertanda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -kanamycin

Sedikit larutan senyawa bertanda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -kanamycin yang telah disiapkan diambil menggunakan syring kemudian

diteteskan pada pH indikator universal. Warna yang muncul dicocokkan dengan standar warna pada box pH lalu nilai pH dicatat.

2.3.4. Pengujian muatan listrik senyawa bertanda ^{99m}Tc -kanamycin

Muatan listrik dari senyawa bertanda ^{99m}Tc -kanamycin ditentukan dengan metode elektroforesis kertas dengan larutan buffer fosfat 0,2 M pH 7,5 sebagai larutan elektrolit. Sedikit larutan senyawa bertanda ^{99m}Tc -kanamycin yang telah disiapkan diambil menggunakan syring kemudian diteteskan pada kertas whatman 1 (1 cm x 51 cm) diposisi 0 dimana kertas telah ditandai setiap 1 cm mulai dari -25 s.d. +25 (dibuat duplo). Sebagai kontrol dibuat juga larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ pada kertas whatman 1 yang lainnya. Kemudian, semua kertas whatman 1 yang telah ditetesi sampel atau kontrol dimasukkan ke dalam *chamber* elektroforesis dengan titik 0 pada posisi tengah. Ujung kertas angka negatif dipastikan berada pada posisi katoda sedangkan ujung kertas angka positif berada pada posisi anoda. Kedua ujung kertas harus tercelup dalam larutan elektrolit, seluruh permukaan kertas dibasahi dengan larutan buffer lalu alat elektroforesis ditutup. Alat elektroforesis dinyalakan pada tegangan 350 volt selama 2 jam kemudian seluruh kertas whatman 1 diangkat dan dikeringkan. Kertas whatman 1 dipotong-potong sepanjang satu cm dan dicacah menggunakan SCA.

2.3.5. Pengujian lipofilisitas senyawa bertanda ^{99m}Tc -kanamycin

Metode ini didasarkan kepada koefisien distribusi (P) senyawa kompleks dalam fase organik (n-oktanol) dan fase air (NaCl). Lipofilisitas dihitung sebagai log P yaitu perbandingan cacahan dalam fase oktanol dan fase air. Lipofilisitas senyawa bertanda ditentukan dengan metode yang dikembangkan oleh Vogel (7). Ke dalam tabung reaksi 5 ml yang telah berisi 1 mL larutan NaCl fisiologis (fraksi NaCl) dan 1 mL n-oktanol (fraksi oktanol), dimasukkan larutan senyawa bertanda ^{99m}Tc -kanamycin sebanyak 100 μL . Campuran dikocok menggunakan vortex *mixer* selama 1 menit dan disentrifugasi selama 15 menit. Setelah fraksi n-oktanol dan NaCl terpisah sempurna, masing-masing fraksi diambil sebanyak 100 μL , kemudian dicacah dengan SCA. Percobaan diulang sebanyak 3 kali. Besarnya lipofilisitas (log P) dihitung menggunakan persamaan [1].

$$\text{Lipofilisitas} = \frac{\text{cacahan fraksi oktanol (nonpolar)}}{\text{cacahan fraksi NaCl (polar)}} \quad [1]$$

2.3.6. Pengujian ikatan protein plasma senyawa bertanda ^{99m}Tc -kanamycin

Ke dalam tabung reaksi 5 mL yang berisi 0,5 mL plasma darah manusia ditambahkan 50 μL senyawa bertanda ^{99m}Tc -kanamycin, kemudian dikocok dengan vortex *mixer* selama 1 menit. Campuran diinkubasi pada inkubator 37 °C selama 15 menit. Ke dalam campuran ditambahkan 1 mL TCA 5%, diaduk dengan vortex *mixer*, disentrifugasi selama 15 menit, selanjutnya endapan dan supernatan dipisahkan. Ke

dalam supernatan ditambahkan 1 mL larutan TCA 5% dan proses pengendapan serta pemisahan diulangi kembali seperti percobaan sebelumnya. Fraksi endapan dicuci dengan 1 mL larutan NaCl fisiologis dengan mengocoknya menggunakan vortex *mixer*, disentrifugasi dan endapan dipisahkan dari supernatan. Masing-masing fraksi dicacah dengan SCA. Besarnya ikatan protein plasma dihitung menggunakan persamaan [2].

$$\% \text{ Ikatan dengan protein plasma} = \frac{\text{Cacahan endapan}}{\text{Cacahan (endapan + supernatan)}} \times 100 \% \quad [2]$$

2.3.7. Pengaruh volume larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ terhadap kemurnian senyawa bertanda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -kanamycin

Ke dalam 4 flakon kit kering kanamycin ditambahkan larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ (20 mCi) dalam jumlah yang bervariasi (1, 2, 4, 6 mL). Campuran dikocok dengan vortex *mixer* dan diinkubasi 10 menit pada temperatur ruang selanjutnya kemurnian radiokimia ditentukan.

2.3.8. Pengaruh radioaktivitas $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ terhadap kemurnian senyawa bertanda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -kanamycin

Ke dalam 4 flakon kit kering kanamycin ditambahkan larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ (2 mL) dengan radioaktivitas bervariasi (30, 40, 50, 60 mCi). Campuran dikocok dengan vortex *mixer* dan diinkubasi 10 menit pada temperatur ruang selanjutnya kemurnian radiokimia ditentukan.

2.3.9. Pengujian stabilitas senyawa bertanda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -kanamycin

Stabilitas senyawa bertanda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -kanamycin ditentukan dengan melihat

kemurnian radiokimianya dari waktu ke waktu. Senyawa bertanda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -kanamycin disimpan pada temperatur ruang dan ditentukan kemurnian radiokimianya pada 0, 1, 2, 4 dan 5 jam.

2.3.10. Pengujian stabilitas kit-kering kanamycin

Stabilitas kit kering kanamycin ditentukan dengan melihat kemurnian radiokimianya setelah kit kering disimpan selama beberapa waktu.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini telah berhasil dibuat kit kering kanamycin dengan formulasi kadar kanamycin 6 mg, SnCl_2 300 μg , Na-pirofosfat 1,5 mg dan derajat keasaman sediaan adalah 6. Seluruh tahapan pengerjaan dilakukan secara aseptik pada keadaan laju udara laminar. Kit didesain dalam 1 flakon dan dikeringkan dengan cara liofilisasi. Untuk memastikan bahwa kit kering kanamycin yang ditandai dengan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ telah memenuhi persyaratan sebagai radiofarmaka yang dapat diaplikasikan secara klinis, telah dilakukan beberapa pengujian karakteristik fisikokimia dari radiofarmaka tersebut.

Salah satu faktor yang sangat penting dalam keberhasilan klinis suatu radiofarmaka adalah kemurnian radiokimia. Radiofarmaka dengan hasil klinis yang baik umumnya mempunyai kemurnian radiokimia $\geq 90 \%$, karena diketahui bahwa jumlah pengotor radiokimia $\leq 10 \%$ tidak mengganggu keberhasilan proses penyidikan dengan kamera gamma (8). Pengujian kemurnian radiokimia $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -kanamycin dilakukan menggunakan metode

kromatografi seperti yang dikembangkan oleh Roohi dkk (2). Penggunaan fase diam whatman 3 dengan fase gerak aseton dapat memisahkan pengotor radiokimia dalam bentuk ^{99m}Tc -perteknetat ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) dengan $R_f = 1$; sedangkan pengotor radiokimia dalam bentuk ^{99m}Tc -tereduksi ($^{99m}\text{TcO}_2$) dapat dipisahkan dengan menggunakan fase diam ITLC-SG dengan fase gerak NaOH 0,5 M dengan $R_f = 0$. Hasil pengujian kemurnian radiokimia yang dilakukan terhadap beberapa kit kering kanamycin disajikan dalam Tabel 1 yang memberikan hasil sebesar $96,25 \pm 1,71\%$.

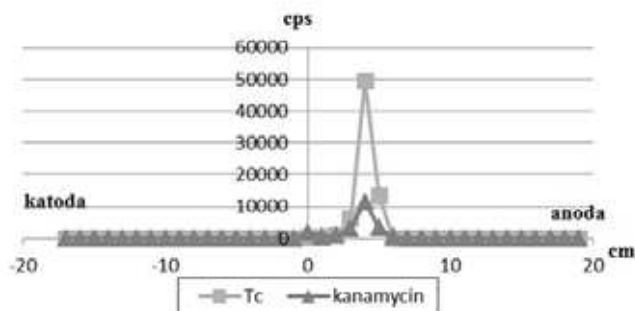
Kelarutan dan kestabilan suatu senyawa obat dalam air sangat dipengaruhi oleh pH larutan. Oleh karena itu pada percobaan sebelumnya telah ditentukan kondisi pH optimum untuk sediaan ^{99m}Tc -kanamycin yaitu pH=6. Besarnya pH ideal untuk suatu radiofarmaka adalah 7,4 (pH darah). Namun, jangkauan pH yang dapat diterima untuk sediaan yang akan diberikan secara intravena adalah 3 sampai 10,5. Sediaan yang diberikan tidak secara

intravena jangkauan pH-nya adalah 4 sampai 9 (9). Hasil lengkap pengujian pH ^{99m}Tc -kanamycin pada percobaan ini disajikan dalam Tabel 1. Sediaan ^{99m}Tc -kanamycin diberikan secara intravena, sehingga nilai pH=6 masuk dalam batas yang diijinkan.

Besarnya ikatan suatu senyawa bertanda dengan protein plasma menunjukkan banyaknya sediaan tersebut terikat dalam protein di dalam darah. Ikatan protein plasma suatu sediaan memberikan efek distribusi pada jaringan dan *uptake* oleh organ atau jaringan sasaran serta *plasma clearance*. Oleh karena itu, ikatan protein plasma untuk suatu radiofarmaka harus selalu ditentukan sebelum penggunaan klinis. Percobaan penentuan ikatan ^{99m}Tc -kanamycin dengan protein plasma yang dilakukan secara *in vitro* dengan kondisi yang sama seperti di dalam tubuh menggunakan serum darah manusia pada temperatur 37°C memberikan nilai ikatan protein plasma sebesar $59,54 \pm 3,4\%$ (Tabel 1).

Tabel 1. Pengujian dan karakteristik senyawa bertanda ^{99m}Tc -kanamycin

Jenis Pengujian	Hasil
Kemurnian radiokimia	$96,25 \pm 1,71\%$
pH	6
Muatan listrik	Negatif (-)
Ikatan dengan protein plasma	$59,54 \pm 3,4\%$
Lipofilisitas	$-2,45 \pm 0,36$

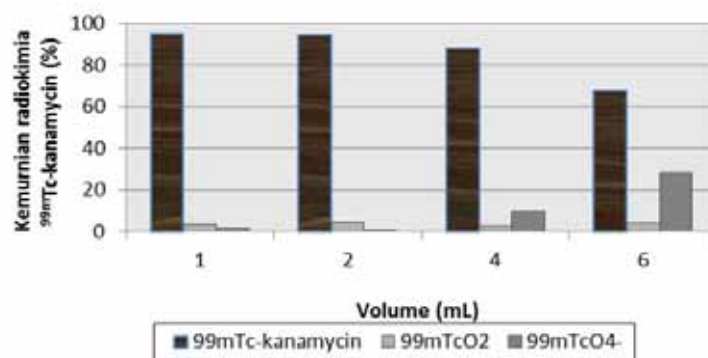


Gambar 1. Hasil elektroforesis ^{99m}Tc -kanamycin dan ^{99m}Tc -perteknetat.

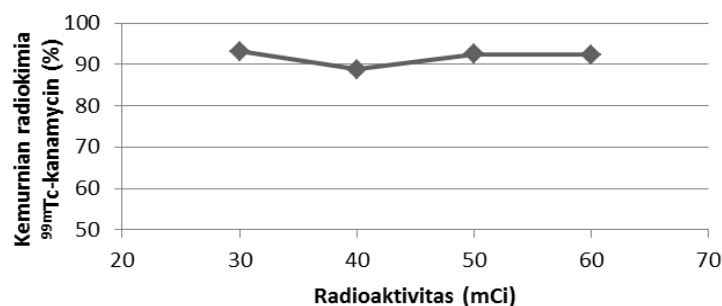
Hal ini menunjukkan bahwa lebih dari 50 % senyawa ^{99m}Tc -kanamycin terikat dengan protein plasma.

Dalam aplikasinya di kedokteran nuklir, satu kit kering dapat digunakan untuk lebih dari satu pasien. Oleh karena itu dipelajari variasi volume dan radioaktivitas dari ^{99m}Tc yang ditambahkan. Secara teoritis, pemakaian volume yang cukup besar pada radiofarmaka dapat mempengaruhi kemurnian radiokimia yang disebabkan oleh penguraian akibat hidrolisis dan volume yang besar akan menyebabkan reaksi berjalan lambat. Di sisi lain, keberadaan radioaktivitas memungkinkan terjadinya proses radiolisis, yang dengan adanya air akan membentuk H_2O_2 . Senyawa ini akan mengoksidasi Sn(II) yang diperlukan untuk mereduksi ^{99m}Tc -

perteknetat ke tingkat oksidasi yang lebih rendah. Berkurangnya daya reduksi akan mengakibatkan tingginya pengotor radiokimia dalam bentuk $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (8). Pengujian pengaruh volume larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ terhadap kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -kanamycin disajikan pada Gambar 2. Dari hasil percobaan terlihat bahwa pemakaian volume larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ sebanyak 1 hingga 2 mL memberikan kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -kanamycin di atas 90 %. Penggunaan larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ dengan volume lebih dari 2 mL mengakibatkan peningkatan pengotor radiokimia dalam bentuk $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Hal ini menunjukkan bahwa penambahan larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ pada kit kanamycin sebaiknya tidak lebih dari 2 mL.



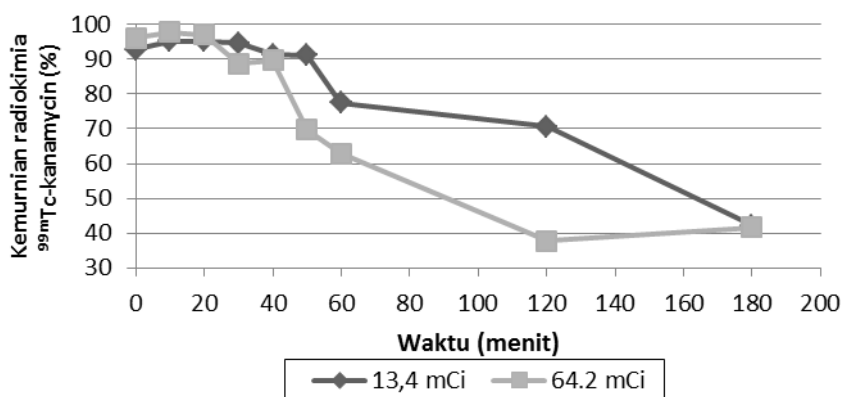
Gambar 2. Pengaruh penambahan volume larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ terhadap kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -kanamycin



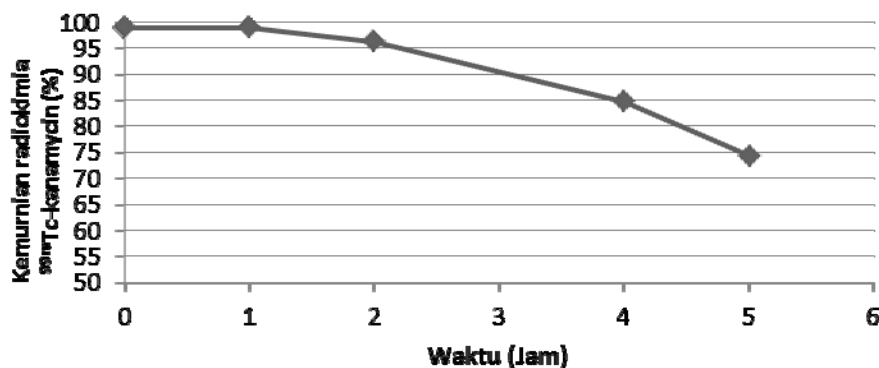
Gambar 3. Pengaruh penambahan radioaktivitas larutan $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ terhadap kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -kanamycin.

Pengaruh penambahan radioaktivitas $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ terhadap kemurnian radiokimia $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -kanamycin disajikan pada Gambar 3. Dari hasil percobaan terlihat bahwa penambahan radioaktivitas larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ tidak berpengaruh terhadap kemurnian radiokimia $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -kanamycin dalam waktu inkubasi 10 menit. Pengaruh radioaktivitas terlihat dalam stabilitas sediaan senyawa bertanda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -kanamycin yang disajikan dalam Gambar 3 dan Gambar 4. Stabilitas sediaan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -kanamycin yang diperoleh dari penandaan kit kering kanamycin dengan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ditentukan berdasarkan kemurnian radiokimianya. Dari hasil pengujian yang

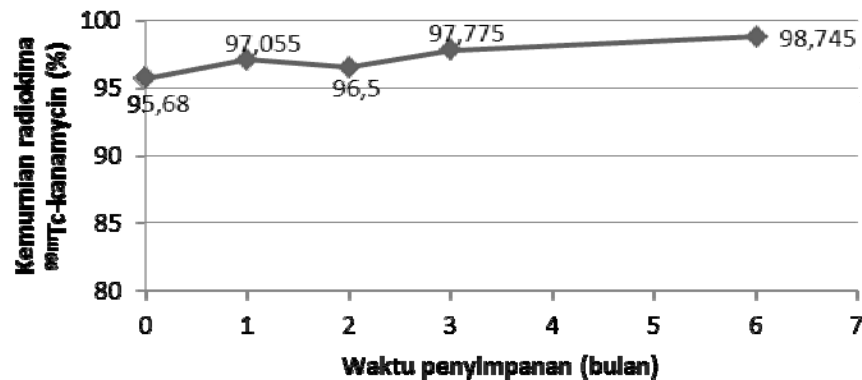
dilakukan dari waktu ke waktu pada sediaan yang disimpan pada temperatur ruang menunjukkan bahwa ketika radioaktivitas $^{99\text{m}}\text{Tc}$ yang ditambahkan dalam kit kering kanamycin lebih dari 10 mCi, maka stabilitas kemurnian radiokimianya menurun yaitu bertahan hingga 20 menit setelah penambahan larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ (Gambar 4). Namun jika radioaktivitas $^{99\text{m}}\text{Tc}$ yang ditambahkan kecil (2 mCi), maka kemurnian radiokimianya stabil hingga 2 jam setelah penambahan larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ (Gambar 5.). Hal ini menunjukkan adanya pengaruh radiolisis dalam senyawa bertanda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -kanamycin



Gambar 4. Stabilitas senyawa bertanda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -kanamycin dengan aktivitas besar.



Gambar 5. Stabilitas senyawa bertanda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -kanamycin dengan aktivitas kecil (2 mCi).



Gambar 6. Stabilitas kit-kering kanamycin dalam penyimpanan.

Kit kanamycin yang dibuat dalam bentuk kit kering dapat disimpan dalam waktu yang relatif lama. Untuk mengetahui waktu kadaluarsa kit tersebut dilakukan pengujian stabilitas kit terhadap waktu penyimpanan. Pengujian dilakukan dengan melihat kemurnian radiokimia setelah kit-kering tersebut ditandai dengan radionuklida ^{99m}Tc. Selama periode pengujian, kit kering kanamycin disimpan dalam lemari pendingin dengan temperatur $\pm 4^{\circ}\text{C}$. Hasil pengujian ditampilkan dalam Gambar 6. Dari hasil uji terlihat bahwa dalam penyimpanan hingga 6 bulan kit kering ^{99m}Tc-kanamycin masih memberikan kemurnian radiokimia yang tinggi > 95 %. Hal ini menunjukkan bahwa kit kering kanamycin yang telah disimpan hingga 6 bulan masih layak digunakan karena masih mempunyai kemurnian radiokimia diatas 95%, sehingga mamenuhi persyaratan kemurnian radiokimia suatu radiofarmaka yaitu 95-100 % (12)

4. KESIMPULAN

Kit kering radiofarmaka ^{99m}Tc-kanamycin memiliki kemurnian radiokimia sebesar $96,25 \pm 1,71$ %, ikatan protein plasma sebesar $59,54 \pm 3,4$ %, dan

lipofilisitas $\log P = -2,45 \pm 0,36$. Besarnya radioaktivitas dari ^{99m}Tc yang ditambahkan sangat berpengaruh terhadap stabilitas penandaannya. Dengan radioaktivitas berkisar 1-3 mCi ^{99m}Tc-kanamycin akan stabil hingga 2 jam setelah penandaan dengan kemurnian radiokimia > 95% sedangkan peningkatan radioaktivitas ^{99m}Tc yang ditambahkan akan menurunkan stabilitas penandaannya, penambahan teknesium hingga 60 mCi menurunkan stabilitas penandaannya yaitu stabil hanya 20 menit setelah penambahan ^{99m}Tc. Selain itu volume ^{99m}Tc yang ditambahkan juga berpengaruh terhadap waktu inkubasinya, pemakaian volume larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ sebanyak 1 - 2 mL memberikan kemurnian radiokimia ^{99m}Tc-kanamycin di atas 90 % sedangkan pemakaian larutan $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ dengan volume lebih dari 2 mL akan meningkatkan pengotor radiokimia dalam bentuk $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$. Kit kering kanamycin masih layak digunakan pada penyimpanan sampai 6 bulan.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Bapak Epy Isabela yang telah

banyak memberikan bantuan dalam pelaksanaan penelitian.

6. DAFTAR PUSTAKA

1. Roohi S, Mushtaq A, Jehangir M, Malik SA. Synthesis, quality control and biodistribution of ^{99m}Tc -kanamycin. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 2006; 267: 561-6.
2. Roohi S. Preparation and quality control of technetium-99m labelled compounds for diagnostic purpose. Tesis Program Doktor. Quaid-I-Azam University; 2006. p. 1–64.
3. Jehangir M, Mushtaq A, Malik SA, Roohi S. Synthesis and evaluation of ^{99m}Tc -kanamycin and ^{99m}Tc -isoniazid for Infection Imaging, trends in radiopharmaceuticals (ISTR-2005), Proceedings of International Symposium; 2007; Vienna, Austria. International Atomic Energy Agency; 2007. p 149–65.
4. Zainuddin N, Hidayat B, Iljas R. Pengembangan dan aplikasi klinis kit-kering radiofarmaka siprofloksasin. *Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia* 2009;10(1): 11-24.
5. Zolle I. Technetium-99m pharmaceuticals : preparation and quality control in nuclear medicine. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2007.
6. Theobald, A. Radiopharmaceuticals using radioactive compounds in pharmaceuticals and medicine. New York: Ellis Horwood Limited;1989.
7. Vogel HG. Drug dscovery and evaluation: safety and pharmacokinetic assays. Verlag Berlin Heidelberg New York: Springer; 2006.
8. Zainuddin N, Basry TH, Iljas R, Suminar MR. Karakterisasi radiofarmaka ^{99m}Tc -siprofloksasin sebagai penyidik infeksi. *Majalah Farmasi Indonesia* 2005;16(4): 214-21.
9. Walter L. The pharmaceutical codex principles and practice of pharmaceuticals. 12th ed. London: The Pharmaceutical Press; 1994.
10. Saha GB. Fundamentals of nuclear pharmacy. 5th ed. New York: Springer Science; 2004.
11. Rutkowaska, E., Pajak, K., Jozwiak, K. Lipophilicity-methods of determination and its role in medicinal chemistry. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research, Warszawa* 2013;70(1): 3-18.
12. The Department of Health. British Pharmacopeia 2009. London:The Stationery Office on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA); 2008.