

**SINTESIS SENYAWA BERTANDA  $^{99m}\text{Tc}$ -PIPERIN SEBAGAI AGEN RADIOFARMAKA  
DIAGNOSTIK BERBASIS SENYAWA BAHAN ALAM**

**Laporan Tugas Akhir**

**ALDO AGUSTIAN  
11161002**



**Universitas Bhakti Kencana  
Fakultas Farmasi  
Program Strata I Farmasi  
Bandung  
2020**

## LEMBAR PENGESAHAN

### SINTESIS SENYAWA BERTANDA $^{99m}\text{Tc}$ -PIPERIN SEBAGAI AGEN RADIOFARMAKA DIAGNOSTIK BERBASIS SENYAWA BAHAN ALAM

#### Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

**ALDO AGUSTIAN**

**11161002**

Bandung, Agustus 2020

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(Dr.apt. Fauzan Zein Muttaqin, M.Si.)



(apt. Winasih Rachmawati, M.Si.)

## ABSTRAK

### SINTESIS SENYAWA BERTANDA $^{99m}\text{Tc}$ -PIPERIN SEBAGAI AGEN RADIOFARMAKA DIAGNOSTIK BERBASIS SENYAWA BAHAN ALAM

Oleh :

**ALDO AGUSTIAN**

**11161002**

Kedokteran nuklir merupakan salah satu prosedur diagnosis yang saat ini sedang dikembangkan untuk keperluan diagnosis penyakit yang menyerang organ dalam. Dalam praktiknya, kedokteran nuklir memanfaatkan radiofarmaka berbasis  $^{99m}\text{Tc}$  sebagai sumber radiasi terbuka. Piperin, sebagai salah satu senyawa bahan alam yang telah dikonfirmasi memiliki berbagai aktivitas farmakologi menjadi kandidat senyawa farmaka yang berpotensi untuk diformulasikan dengan  $^{99m}\text{Tc}$  menjadi suatu radiofarmaka. Pada penelitian ini dilakukan optimasi kondisi penandaan piperin oleh radionuklida  $^{99m}\text{Tc}$  untuk memperoleh radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -Piperin yang dapat digunakan sebagai agen radiofarmaka diagnostik. Penandaan dilakukan menggunakan metode *Direct labelling* yang dilanjutkan oleh teknik Kromatografi Lapis Tipis untuk pengujian kemurnian radiokimia. Hasilnya, diperoleh radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -Piperin dengan kemurnian radiofarmaka tertinggi sebesar 57,58%. Untuk memperoleh persentase kemurnian radiokimia tersebut, kondisi penandaan yang paling optimal adalah pada pH 7, penambahan reduktor  $\text{SnCl}_2$  sebesar  $300\mu\text{g}/300\mu\text{l}$ , radioaktivitas  $^{99m}\text{Tc}$  sebesar  $37\mu\text{Ci}$ , waktu inkubasi 30 menit, dan suhu inkubasi  $25^\circ\text{C}$ . Kemurnian radiofarmaka yang diperoleh pada penelitian ini tidak memenuhi persyaratan yang mengharuskan radiofarmaka memiliki kemurnian radiokimia  $>95\%$ , sehingga radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -Piperin ini belum dapat digunakan dalam pengujian secara *in vivo*. Diperlukan optimasi penandaan lebih lanjut agar diperoleh radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -Piperin dengan persentase kemurnian radiokimia yang memenuhi persyaratan untuk pengujian secara *in vivo*.

Kata Kunci :  $^{99m}\text{Tc}$ -Piperin, Diagnostik, Kedokteran nuklir, Radiofarmaka, Senyawa bahan alam

## ABSTRACT

### SYNTHESIS OF LABELED COMPOUND $^{99m}\text{Tc}$ -PIPERIN AS A DIAGNOSTIC RADIOPHARMACEUTICAL AGENT BASED ON NATURAL COMPOUNDS

By :

ALDO AGUSTIAN

11161002

*Nuclear medicine is one of the diagnostic procedures that is currently being developed for the purpose of diagnosis diseases that attack internal organs. In practice, nuclear medicine utilizes  $^{99m}\text{Tc}$  based radiopharmaceutical as an open source of radiation. Piperin, as one of the natural compounds which has been confirmed to have a variety of pharmacological activities, is a candidate for pharmaceutical compounds which has the potential to be formulated with  $^{99m}\text{Tc}$  to become a radiopharmaceutical. In this research an optimization of the labeled condition of piperin by  $^{99m}\text{Tc}$  radionuclides to obtain  $^{99m}\text{Tc}$ -Piperin radiopharmaceutical which can be used as a diagnostic radiopharmaceutical agent. The labeled is carried out using the Direct labeling method followed by the Thin Layer Chromatography technique for radiochemical purity testing. The result, obtained  $^{99m}\text{Tc}$ -Piperin radiopharmaceutical with the highest radiopharmaceutical purity of 57.58%. To obtain this percentage of radiochemical purity, the most optimal labeled conditions are at pH 7, the addition of a  $\text{SnCl}_2$  reductor of  $300\mu\text{g} / 300\mu\text{l}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$  radioactivity of  $37\ \mu\text{Ci}$ , incubation time 30 minutes, and incubation temperature  $25^\circ\text{C}$ . Radiopharmaceutical purity obtained in this research did not meet the requirements which required radiopharmaceutical to have a radiochemical purity of  $> 95\%$ , so that the  $^{99m}\text{Tc}$ -Piperin radiopharmaca cannot yet be used in in vivo testing. Further labeled optimization is needed to obtain  $^{99m}\text{Tc}$ -Piperin radiopharmaceutical with a percentage of radiochemical purity that meets the requirements for in vivo testing.*

*Keywords:  $^{99m}\text{Tc}$ -Piperin, Diagnostics, Natural compound, Nuclear medicine, Radiopharmaceutical*

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum warrahmatullahi wabarakatuh.*

Puji dan syukur penulis sampaikan kepada Allah SWT tuhan semesta alam, atas seizin-NYA penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini. Sholawat serta salam tak lupa penulis sampaikan kepada tauladan besar Nabi Muhammad SAW, yang telah mengubah peradaban manusia dari peradaban yang terpuruk menuju peradaban yang sempurna, juga kepada para sahabatnya, keluarganya, tabi'in, hingga umatnya di akhir zaman.

Skripsi ini disusun sebagai bentuk pengabdian penulis dan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana.

Dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi ini, banyak pihak yang terlibat dalam membantu penulis baik secara moril maupun materil. Untuk itu, dengan segenap kerendahan hati penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

- 1) Ibu Nurhayati, selaku ibunda tercinta dari penulis yang telah menjadi motivasi utama bagi penulis untuk menyelesaikan penelitian.
- 2) Bapak Dr. Fauzan Zein Muttaqin, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing utama yang telah membimbing jalannya penelitian dengan rasa tulus dan sabar.
- 3) Ibu Winasih Rachmawati, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing serta internal yang juga turut membimbing jalannya penelitian dengan rasa tulus dan sabar.
- 4) Ibu Isti Daruwati, M.Si., Apt. dan ibu Iim Halimah, M. Si., selaku dosen pembimbing serta eksternal yang telah membimbing seluruh teknis penelitian yang dilaksanakan di PSTNT BATAN Bandung.
- 5) Laboratorium Farmakokimia Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia (STFI) yang telah memberi dukungan ketersediaan senyawa Piperin tanpa pemungutan biaya.
- 6) Seluruh karyawan Pusat Sains dan Teknologi Nuklir Terapan (PSTNT) Badan Tenaga Nuklir Nasional (BATAN) Bandung.
- 7) Segenap keluarga, sahabat, civitas akademik Universitas Bhakti Kencana, dan semua pihak yang terlibat dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan yang terdapat dalam skripsi ini. Dengan hati terbuka penulis menerima kritik dan saran yang bersifat membangun dari para pembaca agar penulis jadikan pelajaran. Akhir kata, penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada para pembaca yang telah membaca skripsi ini. Semoga segala hal yang tertuang dalam skripsi ini menjadi ilmu yang bermanfaat bagi pembaca dan bagi penulis pribadi.

*Wassalamu'alaikum warrahmatullahi wabarakatuh.*

Bandung, Agustus 2020

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>ABSTRAK</b> .....	i
<b>ABSTRACT</b> .....	ii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	iv
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	vi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	vii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	viii
<b>DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG</b> .....	ix
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan masalah.....	2
1.3 Tujuan dan manfaat penelitian.....	2
1.4 Hipotesis penelitian .....	2
1.5 Tempat dan waktu Penelitian.....	2
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	3
2.1 Tomografi emisi .....	3
2.2 Radiofarmaka.....	3
2.3 Kontrol kualitas radiofarmaka .....	4
2.3.1 Kemurnian radiokimia .....	4
2.3.2 Kemurnian kimia.....	5
2.3.3 Pengukuran pH .....	5
2.3.4 Pemeriksaan visual .....	6
2.3.5 Konsentrasi radioaktivitas .....	6
2.4 Teknisiium 99 metastabil ( <sup>99m</sup> Tc) .....	7
2.5 Piperin.....	9
<b>BAB III. METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	10
<b>BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN</b> .....	11
4.1 Preparasi larutan .....	11
4.2 Penandaan senyawa piperin oleh radionuklida <sup>99m</sup> Tc .....	11
4.3 Optimasi pH larutan.....	11
4.4 Optimasi konsentrasi reduktor .....	11
4.5 Optimasi radioaktivitas <sup>99m</sup> Tc.....	11
4.6 Penentuan kemurnian radiokimia .....	11
<b>BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	13

5.1	Tampilan fisik radiofarmaka .....	13
5.2	Optimasi pH penandaan .....	14
5.3	Optimasi konsentrasi reduktor .....	16
5.4	Optimasi Konsentrasi reduktor menggunakan <sup>99m</sup> Tc dengan radioaktivitas rendah (<100 μCi).....	19
5.5	Prediksi <i>in silico</i> ikatan kimia <sup>99m</sup> Tc-Piperin .....	21
<b>BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN .....</b>		<b>22</b>
6.1	Kesimpulan .....	22
6.2	Saran .....	22
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>		<b>23</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>		<b>25</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Perbedaan tampilan fisik larutan piperin murni dengan larutan senyawa bertanda $^{99m}\text{Tc}$ -Piperin .....	13
Tabel 5.2 Hasil optimasi pH penandaan.....	14
Tabel 5.3 Hasil optimasi konsentrasi penambahan reduktor.....	16
Tabel 5.4 Hasil optimasi menggunakan $^{99m}\text{Tc}$ radioaktivitas rendah.....	19



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Hasil pencitraan otak menggunakan teknologi SPECT.....	3
Gambar 2.2 Beberapa radionuklida pemancar radiasi $\gamma$ yang digunakan kedokteran nuklir .....	4
Gambar 2.3 Contoh kriteria kontrol kualitas untuk suatu kit radiofarmaka.....	6
Gambar 2.4 Skema peluruhan radionuklida $^{99m}\text{Tc}$ .....	8
Gambar 2.5 Struktur kimia senyawa piperin.....	9
Gambar 5.1 Tampilan fisik sediaan radiofarmaka $^{99m}\text{Tc}$ -Piperin.....	13
Gambar 5.2 Kurva korelasi pH sediaan dengan persentase kemurnian radiokimia .....	14
Gambar 5.3 Kromatogram sediaan pH 7 pada eluen C1 .....	15
Gambar 5.4 Kromatogram sediaan pH 7 pada eluen Aseton kering .....	15
Gambar 5.5 Kurva korelasi konsentrasi $\text{SnCl}_2$ dengan persentase kemurnian radiokimia yang diperoleh .....	17
Gambar 5.6 Kromatogram sediaan kode C <sub>2</sub> pada eluen C1 .....	18
Gambar 5.7 Kromatogram sediaan kode C <sub>2</sub> pada eluen Aseton kering.....	18
Gambar 5.8 Donor PEB dalam struktur kimia piperin yang menjadi situs pengikatan untuk $^{99m}\text{Tc}$ .....	19
Gambar 5.9 Kromatogram sediaan radioaktivitas 37 $\mu\text{Ci}$ pada eluen C1 .....	20
Gambar 5.10 Kromatogram sediaan radioaktivitas 37 $\mu\text{Ci}$ pada eluen Aseton kering...	20
Gambar 5.11 Prediksi struktur kimia kompleks $^{99m}\text{Tc}$ -Piperin .....	21

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Surat permohonan izin melakukan penelitian di PSTNT BATAN Bandung .....	25
Lampiran 2 : Sertifikat lulus e-Learning pemahaman proteksi radiasi sebagai syarat memperoleh izin penelitian di PSTNT BATAN Bandung .....	26
Lampiran 3 : Senyawa piperin yang digunakan dalam penelitian (Hasil hibah laboratorium Farmakokimia STFI) .....	27
Lampiran 4 : Pembuatan larutan stok agen pengontrol pH .....	28
Lampiran 5 : Pemotongan kertas Whatman 3 sebagai fase diam .....	28
Lampiran 6 : Vial berisi senyawa piperin yang sedang dioptimasi dengan penambahan berbagai eksipien .....	29
Lampiran 7 : Inkubasi radiofarmaka dalam kontainer berbahan logam timbal .....	29
Lampiran 8 : Proses elusi kertas Whatman 3 dengan fase gerak di dalam chamber gantung .....	30
Lampiran 9 : Pencacahan radioaktivitas menggunakan instrumen SCA .....	30
Lampiran 10 : Output cacahan radioaktivitas yang diperoleh dari instrumen SCA .....	31

## DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
$^{99m}\text{Tc}$	Teknisium-99 metastabil
$^{99m}\text{Mo}$	Molibdenum-99
$^{100}\text{Mo}$	Molibdenum-100
$^{\circ}\text{C}$	Celcius
$\beta$	Beta
$\gamma$	Gamma
$\mu\text{Ci}$	mikrocurie
$\mu\text{g}$	mikrogram
$\mu\text{l}$	mikroliter
BATAN	Badan Tenaga Nuklir Nasional
C1	Etanol 30 : Air 50 : Amonia 10
cm	centimeter
CT-Scan	Computed Tomography Scan
HCl	Asam klorida
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
KCKT	Kromatografi Cair Kinerja Tinggi
KeV	Kiloelectron Volt
KLT	Kromatografi Lapis Tipis
mg/L	miligram per Liter
ml	mililiter
MRI	Magnetic Resonance Imaging
n	neutron
N	Bilangan koordinasi
NaCl	Natrium Klorida
NaOH	Natrium Hidroksida
p	proton
PEB	Pasangan Elektron Bebas
PET	Positron Emission Tomography
pH	Power of Hidrogen
PSTNT	Pusat Sains dan Teknologi Nuklir Terapan
SCA	Single Chanel Analyzer
$\text{SnCl}_2$	Stannous chloride
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
RCP	Radio Chemical Purity
Rf	Retention factor
$\text{TcO}_4^-$	Teknisium perteknetat
$\text{TcO}_2$	Teknisium tereduksi

## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang

Dalam dunia medis, radiologi merupakan salah satu teknik diagnosis yang banyak digunakan. Radiologi umumnya ditujukan untuk mengetahui kondisi tubuh manusia bagian dalam dengan lebih jelas dan detail. Oleh karena itu radiologi sangat berguna untuk keperluan diagnosis berbagai penyakit yang menyerang organ dalam, seperti kelainan fungsi jantung, hati, syaraf, kelenjar, dan penyakit kanker. Beberapa contoh teknologi radiologi yang tersedia di dunia medis diantaranya MRI, CT-Scan, dan kedokteran nuklir (yuyun yueniwati, 2007). Dari berbagai teknologi tersebut, kedokteran nuklir menjadi salah satu teknologi diagnosis yang tengah dikembangkan.

Kedokteran nuklir merupakan salah satu cabang radiologi yang memanfaatkan energi nuklir sebagai teknologi utama. Dalam prosedurnya, kedokteran nuklir menggunakan unsur radioaktif yang diinjeksikan ke dalam tubuh manusia sebagai sumber radiasi terbuka untuk memperoleh gambar (citra) dari tubuh manusia bagian dalam. Sayangnya, unsur radioaktif tersebut tidak memiliki kemampuan biodistribusi yang spesifik dalam tubuh manusia. Kemampuan biodistribusi yang tidak spesifik ini dapat menimbulkan beberapa kerugian, seperti efek radiasi yang tidak terlokalisasi dan hasil citra yang kurang optimal. Untuk mendapatkan *radiotracer* dengan kemampuan biodistribusi yang spesifik, banyak unsur radioaktif yang "ditandakan" pada senyawa yang memiliki aktifitas farmakologi (farmaka), sehingga menghasilkan radiofarmaka.

Dari berbagai senyawa kimia bahan alam yang diteliti, alkaloid menjadi golongan senyawa yang berpotensi untuk ditandai oleh unsur radioaktif. Salah satu senyawa golongan alkaloid yang berpotensi untuk ditandai dengan unsur radioaktif adalah piperin. Piperin diketahui memiliki banyak aktivitas farmakologi, di antaranya sebagai antikarsinogenik, imunomodulator, antioksidan, stimulator, hepatoprotektor, antiinflamasi (Darshan and Doreswamy, 2004) dan antiulser (Bai and Xu, 2000). Piperin juga dapat diisolasi dari jenis tanaman yang cukup banyak terdapat di Indonesia, yaitu dari tanaman lada (Chopra et al., 2017). Berdasarkan beberapa pertimbangan di atas, dalam penelitian ini dilakukan penandaan senyawa piperin oleh radionuklida  $^{99m}\text{Tc}$  yang bertujuan untuk menghasilkan senyawa bertanda  $^{99m}\text{Tc}$ -Piperin yang berpotensi untuk dikembangkan menjadi agen radiofarmaka diagnostik yang berbasis senyawa bahan alam.

## **1.2 Rumusan masalah**

- a) Berapa persentase (%) kemurnian radiokimia dari senyawa bertanda  $^{99m}\text{Tc}$ -Piperin yang dihasilkan
- b) Bagaimana kondisi penandaan yang harus dibuat untuk menghasilkan senyawa bertanda  $^{99m}\text{Tc}$ -Piperin dengan persentase (%) kemurnian radiokimia >95%

## **1.3 Tujuan dan manfaat penelitian**

- a) Menentukan persentase (%) kemurnian radiokimia dari senyawa bertanda  $^{99m}\text{Tc}$ -Piperin yang dihasilkan
- b) Menemukan kondisi penandaan yang harus dibuat untuk menghasilkan senyawa bertanda  $^{99m}\text{Tc}$ -Piperin dengan persentase (%) kemurnian radiokimia >95%

## **1.4 Hipotesis penelitian**

Metode penandaan langsung (*Direct labelling*) dapat menghasilkan senyawa bertanda  $^{99m}\text{Tc}$ -Piperin dengan persentase kemurnian radiokimia >95%

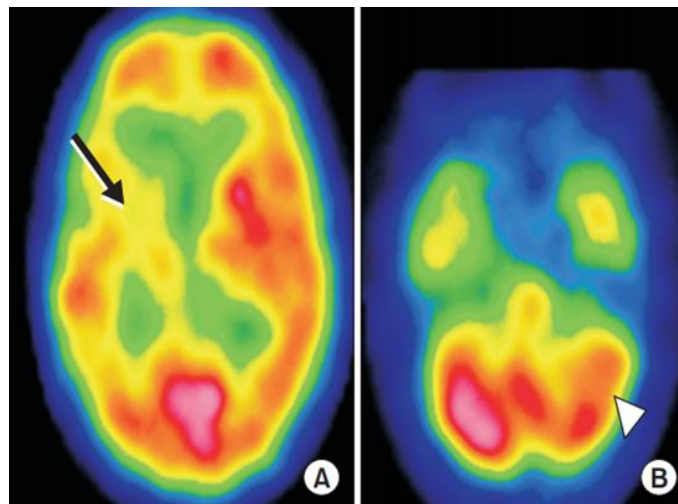
## **1.5 Tempat dan waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di laboratorium Sintesis Senyawa Bertanda yang berlokasi di Pusat Sains dan Teknologi Nuklir Terapan (PSTNT) Badan Tenaga Nuklir Nasional (BATAN) Bandung pada bulan Februari 2020 hingga bulan Maret 2020.

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tomografi emisi

Tomografi emisi merupakan salah satu prosedur radiologi kedokteran nuklir yang pada dasarnya menyediakan informasi mengenai fungsional dan atau metabolisme dari suatu organ, sistem, atau jaringan melalui sebuah gambar (citra). Prosedur ini dilakukan dengan memberikan suatu radiofarmaka ke dalam tubuh pasien dan pencitraan diperoleh dari radiasi yang dipancarkan oleh radiofarmaka tersebut. Informasi yang diperoleh berguna tidak hanya untuk tujuan diagnostik, seperti deteksi kelainan fungsional atau identifikasi kanker stadium awal, tetapi juga sangat membantu dalam perencanaan terapi dan tindak lanjut. Ditinjau dari mode peluruhan radionuklida yang digunakan, ada dua jenis tomografi emisi, diantaranya adalah *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) dan *Positron Emission Tomography* (PET). SPECT merupakan prosedur tomografi emisi, dimana inti radionuklida meluruhkan energinya dengan memancarkan satu atau lebih foton. Sementara dalam PET, inti radionuklida meluruhkan energi dengan cara memancarkan partikel positron (anti-partikel elektron). (Chow Robilotta, 2004)



Gambar 2.1 Hasil pencitraan otak menggunakan teknologi SPECT (Sin et al., 2018)

### 2.2 Radiofarmaka

Radiofarmaka adalah senyawa farmaka yang ditandai dengan radionuklida, yang dirancang untuk memberikan informasi mengenai fisiologis dari sistem / organ tertentu. Radiofarmaka umumnya diberikan pada pasien dengan cara injeksi, namun juga dapat diberikan secara oral atau inhalasi, tergantung pada mekanisme disposisi radiofarmaka dalam sistem / organ yang diteliti. Radiofarmaka dapat disajikan dalam bentuk garam

anorganik, gas, kompleks organo-logam, molekul organik, dan lain-lain. Meskipun sejatinya tidak ada radiofarmaka yang ideal, beberapa karakteristik berikut harus dipenuhi oleh suatu radiofarmaka : (i) Konsentrasi radiofarmaka dalam organ target harus lebih tinggi daripada organ non-target; (ii) Pengikatan senyawa dengan radionuklida harus kuat (radiofarmaka stabil); (iii) Dosis radiofarmaka yang diberikan pada pasien harus serendah mungkin tanpa menurunkan kualitas pencitraan; (iv) Preparasi radiofarmaka sederhana, cepat, dan hemat biaya; (v) dan efek toksisitas radiofarmaka pada organ normal harus seminimal mungkin. Gambar (2.2) menunjukkan beberapa radionuklida yang digunakan dalam kedokteran nuklir, radionuklida tersebut dihasilkan oleh reaktor nuklir, hasil reaksi fisi / aktivasi neutrón, atau oleh akselerator partikel (siklotron). (Chow Robilotta, 2004)

Element	Half-life (h)	En $\gamma$ (keV)	Production
<sup>99m</sup> Tc	6.0	140	<sup>99</sup> Mo generator
<sup>201</sup> Tl	73	70-80; 135; 167	cyclotron
<sup>67</sup> Ga	78	93.5; 184.5; 296; 388	cyclotron
<sup>123</sup> I	13.3	159; 285	cyclotron
<sup>131</sup> I	8 days	284; 364; ...	Reactor (fission)
<sup>153</sup> Sm	46.3	103; (also $\beta^-$ )	reactor (n activation)

Gambar 2.2 Beberapa radionuklida pemancar radiasi  $\gamma$  yang digunakan kedokteran nuklir (Chow Robilotta, 2004)

## 2.3 Kontrol kualitas radiofarmaka

### 2.3.1 Kemurnian radiokimia

Kemurnian radiokimia didefinisikan sebagai kemurnian radiofarmaka terhadap zat pengotor berupa radionuklida yang tidak diinginkan, seperti teknisium perteknetat ( $\text{TcO}_4^-$ ) dan teknisium tereduksi ( $\text{TcO}_2$ ). Kromatografi lapis tipis (KLT) digunakan untuk menentukan kemurnian radiokimia sediaan radiofarmaka. Prosedurnya ialah sampel radiofarmaka ditotolkan pada pelat KLT sebanyak volume yang sesuai, pelat kemudian dikeringkan dalam aliran udara, pelat KLT kemudian dimasukkan ke dalam wadah yang telah jenuh oleh fase gerak yang sesuai, dan fase gerak dibiarkan bermigrasi ke bagian atas pelat KLT. Distribusi radioaktivitas pada pelat KLT ditentukan menggunakan pemindai radioaktivitas, dan data distribusi radioaktivitas yang diperoleh digunakan

untuk menghitung kemurnian radiokimia / *Radiochemical Purity* (RCP). RCP didefinisikan sebagai rasio dari jumlah radioaktivitas yang dihasilkan oleh produk radiofarmaka dengan radioaktivitas total yang terdapat pada pelat. RCP diperoleh melalui perhitungan berikut :

$$\text{RCP (\%)} = 100 \times (\text{radioaktivitas produk} / \text{radioaktivitas total})$$

Jika RCP kurang dari persyaratan yang ditentukan, maka produk radiofarmaka ditolak. Persyaratan RCP sendiri biasanya tidak kurang dari 95%. (International Atomic Energy Agency, 2018)

### **2.3.2 Kemurnian kimia**

Kemurnian kimia didefinisikan sebagai kemurnian radiofarmaka terhadap zat pengotor berupa zat kimia yang tidak diinginkan, seperti zat reduktor ( $\text{Sn}^{2+}$ ), reduktor yang teroksidasi ( $\text{Sn}^{4+}$ ), dan zat kimia lainnya. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) yang dilengkapi pemindai radioaktivitas dapat digunakan untuk menentukan kemurnian kimia sediaan radiofarmaka. Prosedurnya ialah sampel diinjeksikan ke dalam sistem KCKT yang telah divalidasi, kemudian kromatogram yang muncul dianalisis dan ditentukan perbandingan luas puncak radiofarmaka dengan luas semua puncak yang terdeteksi. Kemurnian kimia memenuhi syarat jika luas puncak radiofarmaka meakili setidaknya 90% dari total luas puncak yang terdeteksi pada kromatogram. (International Atomic Energy Agency, 2018)

### **2.3.3 Pengukuran pH**

Seperti sediaan farmasi lainnya, perlu dilakukan pengujian pH terhadap sediaan radiofarmaka. pH meter yang dilengkapi elektroda gelas dapat digunakan untuk mengukur pH sediaan radiofarmaka. Pastikan elektroda telah bersih sebelum digunakan, jika perlu elektroda dibilas terlebih dahulu dengan air bersih. Sebelum digunakan untuk mengukur pH sediaan radiofarmaka, pH perlu dikalibrasi menggunakan larutan pH standar. Larutan pH standar yang digunakan ialah larutan yang pH nya telah diketahui dan mewakili larutan yang bersifat asam, netral, dan basa. Larutan pH standar yang biasa digunakan umumnya memiliki pH 4, 7, dan 10. Tujuan kalibrasi adalah untuk memastikan bahwa pH meter memiliki respon yang akurat dan linear. Idealnya suatu radiofarmaka memiliki pH yang mendekati cairan fisiologis, yaitu 7,4. Namun, karena sediaan radiofarmaka umumnya dalam bentuk injeksi volume kecil (<10 ml), maka rentang syarat pH sediaan radiofarmaka lebih luas, yaitu antara 3,5-8,5. Syarat pH



sediaan radiofarmaka umumnya tergantung pada volume injeksi, rute pemberian, dan tingkat injeksi. (International Atomic Energy Agency, 2018)

### 2.3.4 Pemeriksaan visual

Pemeriksaan visual bertujuan untuk menentukan perubahan warna atau keberadaan partikel dalam sediaan radiofarmaka. Pemeriksaan keberadaan partikel dilakukan dengan cara melewatkan sinar pada sediaan, sediaan ditahan menggunakan penjepit dan dikocok perlahan untuk memantau keberadaan partikel. Untuk memeriksa perubahan warna, sediaan ditempatkan di depan kertas putih, dan perubahan warna diamati secara visual. Sediaan radiofarmaka harus memiliki larutan yang jernih, tidak berwarna, dan bebas partikel. Untuk beberapa sediaan radiofarmaka, warna sedikit kuning pada sediaan dapat diterima. Beberapa sediaan radiofarmaka juga memiliki wujud suspensi partikel atau koloid. (International Atomic Energy Agency, 2018)

### 2.3.5 Konsentrasi radioaktivitas

Pengukuran konsentrasi radioaktivitas bertujuan untuk menentukan jumlah radioaktivitas per volume sediaan radiofarmaka pada waktu tertentu. Metode yang dapat dilakukan diantaranya dengan mengukur radioaktivitas dalam *dose calibrator* pada titik waktu tertentu, lalu nilai radioaktivitas yang diperoleh dibagi dengan volume total larutan. Konsentrasi radioaktivitas biasanya digunakan untuk memeriksa stabilitas sediaan akhir radiofarmaka terhadap proses radiolisis. Validasi dan studi stabilitas harus dilakukan pada sediaan radiofarmaka yang memiliki konsentrasi radioaktivitas yang tinggi untuk menentukan kemungkinan efek radiolisis terhadap sediaan radiofarmaka. (International Atomic Energy Agency, 2018)

TEST	METHODS	SPESIFICATIONS
Appearance of the solution	Visual examination	Clear, colourless solution
pH	pH paper	4,0 to 7,8
Radioactivity measurement	Ionization chamber	Measurement of syringe for injection
Radiochemical purity	Paper chromatography	≥90%

Gambar 2.3 Contoh kriteria kontrol kualitas untuk suatu kit radiofarmaka (International Atomic Energy Agency, 2018)

## 2.4 Teknisium 99 metastabil ( $^{99m}\text{Tc}$ )

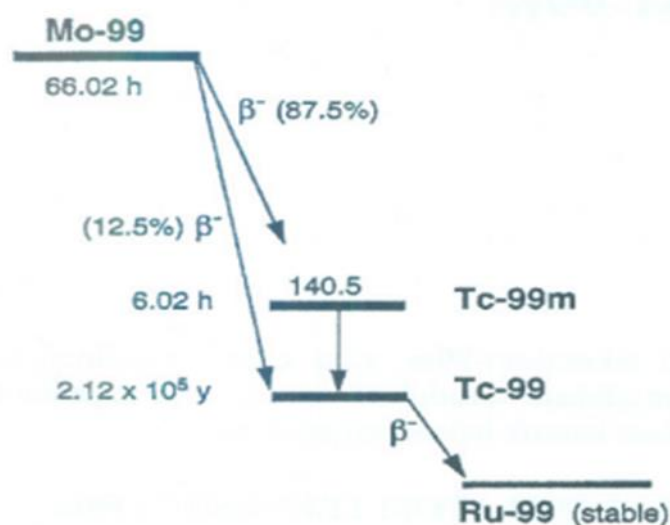
Teknisium adalah sebuah logam transisi yang merupakan elemen ke-3 dalam sistem periodik dan merupakan elemen sintesis pertama yang dilaporkan. Teknisium memiliki konfigurasi elektron  $4d^5 5s^2$  dan membentuk berbagai koordinasi dan kompleks organologam. Ada 51 isotop teknisium yang tersedia di alam, mulai dari teknisium-85 hingga teknisium-120. Dari sekian banyak isotop teknisium yang tersedia, dua jenis yang paling banyak dipelajari adalah teknisium-99 yang memiliki waktu paruh 211.000 tahun dan teknisium-99 metastabil ( $^{99m}\text{Tc}$ ).  $^{99m}\text{Tc}$  adalah isotop teknisium yang memiliki waktu paruh 6,01 jam dan merupakan isotop teknisium paling ideal untuk digunakan dalam kedokteran nuklir. Waktu paruh  $^{99m}\text{Tc}$  yang terbilang pendek menghilangkan kekhawatiran terhadap efek paparan radiasi selama prosedur kedokteran nuklir berlangsung. Selain itu, sinar gamma primer yang dipancarkan  $^{99m}\text{Tc}$  memiliki energi sebesar 140 KeV yang cukup untuk memungkinkan pencitraan seluruh tubuh secara tomografi klinis pada kedalaman apapun tanpa memberikan efek paparan radiasi yang merugikan. Karakteristik tersebut didukung dengan biaya ekonomis dan ketersediaan yang luas telah menjadikan  $^{99m}\text{Tc}$  sebagai salah satu radionuklida terpenting dalam dunia kedokteran nuklir. (Allen, 1975)

$^{99m}\text{Tc}$  adalah radionuklida yang dibentuk melalui emisi  $\beta$  molibdenum-99 ( $^{99}\text{Mo}$ ). Ada dua cara utama untuk memproduksi  $^{99}\text{Mo}$ , yaitu melalui reaksi fisi nuklir atau melalui iradiasi langsung  $^{99}\text{Mo}$  dalam reaktor nuklir.  $^{99}\text{Mo}$  dapat diisolasi dari fisi uranium-235 dalam reaktor nuklir, atau dengan cara menembak molybdenum-98 dengan neutron untuk menghasilkan  $^{99}\text{Mo}$ . Metode iradiasi langsung membutuhkan sumber neutron yang kuat untuk menghasilkan jumlah  $^{99}\text{Mo}$  yang cukup. Kekurangan jumlah  $^{99}\text{Mo}$  secara global telah mendorong para peneliti untuk menemukan metode alternatif untuk memproduksi  $^{99}\text{Mo}$ , termasuk produksi menggunakan akselerator linier. Dalam metode ini, sumber molybdenum-100 diiradiasi menggunakan sinar gamma hingga menghasilkan pelepasan neutron melalui reaksi  $^{100}\text{Mo} (\gamma, n) ^{99}\text{Mo}$ . Selain dari sumber  $^{99}\text{Mo}$ , produksi langsung  $^{99m}\text{Tc}$  dari siklotron juga dimungkinkan. Dalam siklotron, sumber  $^{100}\text{Mo}$  ditembak oleh partikel proton sehingga menghasilkan  $^{99m}\text{Tc}$  melalui reaksi  $^{100}\text{Mo} (p, 2n) ^{99m}\text{Tc}$ . (Allen, 1975). Mekanisme lengkap dari pembentukan radionuklida  $^{99m}\text{Tc}$  dapat dilihat pada gambar 2.4.

Generator  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  adalah cara paling mudah untuk mendapatkan  $^{99m}\text{Tc}$  dan merupakan salah satu alasan mengapa  $^{99m}\text{Tc}$  menjadi salah satu radionuklida yang paling banyak digunakan dalam pencitraan nuklir. Generator  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  mengandung  $^{99}\text{Mo}$

dalam bentuk molibdat [ $^{99}\text{Mo}$ ]MoO $_4^{2-}$  yang diserap ke dalam kolom alumunium oksida. Produk yang terbentuk melalui peluruhan  $^{99}\text{Mo}$  adalah Teknisium-99 perteknetat [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]TcO $_4^-$  yang memiliki perbedaan afinitas dalam kolom alumunium oksida. Hasilnya, [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]TcO $_4^-$  dapat dielusi dari dalam generator dengan kemurnian yang tinggi. Larutan salin 0,9% dapat digunakan untuk mengelusi [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]TcO $_4^-$  secara selektif. Generator  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  biasanya dielusi setiap 24 jam, namun memungkinkan juga untuk mengelusi generator sebanyak 2-3 kali dalam sehari. Bergantung pada ukuran aktivitas  $^{99}\text{Mo}$  dalam generator, satu generator biasanya cukup untuk menghasilkan  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  sebanyak 50-80 dosis pasien per hari. (Allen, 1975)

Kompleks teknisium telah ditemukan dengan bilangan oksidasi mulai dari -1 hingga +7. Bilangan oksidasi yang terbentuk dari kompleks teknisium dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti pH, jenis dan kekuatan pereduksi, dan sifat ligan koordinasi. Berdasarkan bilangan koordinasinya (N), struktur kompleks teknisium sangat bervariasi, dapat berupa struktur tetrahedral (N=4); tetragonal pyramidal (N=5); octahedral (N=6); capped octahedral (N=7); atau bipiramidal pentagonal (N=8). Pembentukan beberapa isomer struktural juga umum dan harus diperhitungkan dalam memformulasi radiofarmaka berbasis  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Misalnya, untuk kompleks Tc(V) dari khelator berbasis asam amino, seperti  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RP294, mungkin membentuk sinkronisasi dan antiisomer. Pembentukan isomer tersebut dapat menimbulkan masalah besar, karena senyawa tersebut mungkin memiliki perbedaan karakteristik baik secara fisikokimia maupun secara biokimia. (Allen, 1975)



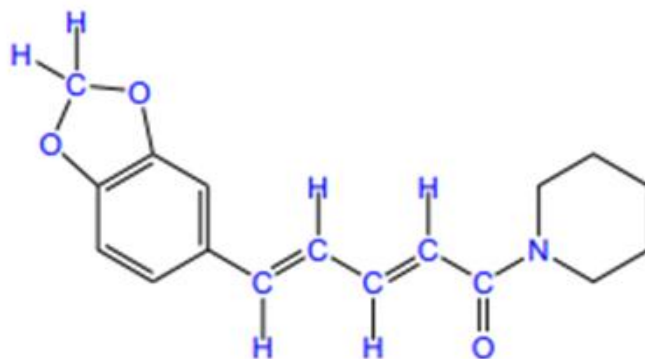
Gambar 2.4 Skema peluruhan radionuklida  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (Awaludin, 2011)

## 2.5 Piperin

Piperin adalah senyawa alkaloid yang merupakan komponen bioaktif utama dari lada (*pepper*). Piperin pertama kali diisolasi dari ekstrak lada oleh Hans Christian Orsted pada tahun 1819. Piperin diisolasi sebagai senyawa kristal kuning dengan titik leleh 128-130°C. Piperin memiliki rumus kimia  $C_{17}H_{19}NO_3$  dengan nama IUPAC 1-(5-[1,3-benzodioxol-5-yl]-1-oxo-2,4-pentadienyl) piperidine. Piperin ditemukan sebagai basa yang sangat lemah, yang dalam asam atau alkali terurai menjadi senyawa yang mudah menguap, senyawa tersebut dikenal sebagai piperidin ( $C_5H_{11}N$ ) dan asam piperat ( $C_{12}H_{10}O_4$ ). Piperin memiliki beberapa isomer, diantaranya adalah isopiperin (isomer cis-trans); chavicine (isomer cis-cis); dan isochavicine (isomer trans-cis. (Agarwal, 2010)

Penelitian menyebutkan piperin memiliki beberapa aktivitas farmakologi, diantaranya sebagai antikarsinogenik, imunomodulator, antioksidan, stimulator, hepatoprotektor, dan antiinflamasi (Darshan and Doreswamy, 2004). Penelitian lain juga menyebutkan bahwa piperin memiliki aktivitas sebagai antiulser (Bai and Xu, 2000).

Meskipun memiliki aktivitas farmakologi yang sangat baik, penggunaan klinis piperin masih sangat terbatas karena kelarutan piperin yang rendah dalam air. Kelarutan piperin dalam air ialah 40 mg/L pada suhu 18°C (Vasavirama and Upender, 2014). Kelarutannya yang rendah dalam air menyebabkan laju absorpsi piperin dalam tubuh menjadi rendah, dan hal ini menyebabkan piperin berpotensi menimbulkan efek toksik pada sistem saraf pusat (Pachauri et al., 2015).



Gambar 2.5 Struktur kimia senyawa piperin (Gorgani et al., 2017)