

## Preparasi $^{125}\text{I}$ -Nimotuzumab dan Uji Biodistribusi pada Mencit Normal

### (Preparation of $^{125}\text{I}$ -Nimotuzumab and Biodistribution Test in Normal Mice)

WIDYASTUTI<sup>1\*</sup>, ADANG HARDI GUNAWAN<sup>1</sup>, FITRI RAHMAWATI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka – BATAN, Kawasan Puspiptek, Serpong, Tangerang.

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Srengseng Sawah, Jagakarsa, Jakarta 12640.

Diterima 24 Mei 2012, Disetujui 30 Oktober 2012

**Abstrak:** Nimotuzumab bertanda radionuklida pemancar radiasi gamma adalah antibodi monoklonal yang digunakan untuk deteksi kanker yang mengekspresikan reseptor EGFR (*epidermal growth factor receptor*). Telah dilakukan penandaan Iodium  $^{125}\text{I}$ -nimotuzumab dan karakterisasinya serta uji biodistribusi pada mencit normal. Penandaan dilakukan menggunakan oksidator iodogen, variasi jumlah aktivitas  $^{125}\text{I}$  dan waktu reaksi kemudian dilakukan uji kemurnian radiokimia, uji stabilitas, uji biodistribusi dan uji klirens pada mencit dan tikus Wistar normal. Karakterisasi hasil penandaan dan uji kemurnian radiokimia dilakukan menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) dan kromatografi kertas dengan eluen metanol 85%. Stabilitas pada penyimpanan di 4°C diamati selama 4 minggu. Biodistribusi dan klirens melalui urin dan feses diamati pada 24 jam dan 3 hari pasca injeksi. Hasil optimal penandaan nimotuzumab dengan  $^{125}\text{I}$  diperoleh menggunakan 1 mCi  $^{125}\text{I}$  dan waktu reaksi 20 menit dengan kemurnian radiokimia rata-rata 98,1% ( $\pm 1,2\%$ ) yang setelah disimpan 4°C selama 2 minggu menurun menjadi 95,3% ( $\pm 0,9\%$ ). Kromatogram HPLC menunjukkan kemiripan waktu retensi antara nimotuzumab sebelum dan sesudah ditandai. Uji biodistribusi menunjukkan akumulasi radioaktifitas yang tinggi pada ginjal, hati, limpa dan tiroid dengan ginjal yang tertinggi. Uji klirens pada jam ke-24 dan ke-72 menunjukkan ekskresi melalui feses sebesar 8,8%  $\pm 0,4\%$  dan 14,7%  $\pm 1,1\%$  dan melalui ginjal sebesar 52,7%  $\pm 2,9\%$  dan 82%  $\pm 0,6\%$ . Hasil penelitian menunjukkan nimotuzumab dapat ditandai dengan  $^{125}\text{I}$  dengan kemurnian radiokimia dan kestabilan yang tinggi, serta diekskresi sebagian besar melalui ginjal.

**Kata kunci:**  $^{125}\text{I}$ , nimotuzumab, penandaan, kanker, EGFR.

**Abstract:** Nimotuzumab labeled with gamma emitting radionuclide is a monoclonal antibody used to detect cancer that overexpress EGFR (epidermal growth factor receptor). Preparation, characterization and biodistribution study on normal mice of  $^{125}\text{I}$ -nimotuzumab has been carried out. Labeling was carried out using iodogen as oxidator, variation in radioactivity of  $^{125}\text{I}$  and reaction time, followed by radiochemical purity test, stability test, biodistribution test on mice and clearance test on Wistar rats. Characterisation and radiochemical purity test were carried out using size exclusion HPLC and paper chromatography with 85% methanol as eluents. Stability on storage at 4°C was observed within 4 weeks. Biodistribution and clearance through urine and faeces was observed within 24 hours and 3 days post injection respectively. Optimal radiolabeling of nimotuzumab was obtained using 1 mCi of  $^{125}\text{I}$  in 20 minutes reaction time with radiochemical purity of 98,1%  $\pm 1,2\%$ , and upon storage at 4°C within 2 weeks decreased to 95,3%  $\pm 0,9\%$ . SE-HPLC showed similar retention time of nimotuzumab before and after radiolabeling. Biodistribution showed high accumulation of radioactivity in kidneys, liver, spleen, and thyroid, among which the kidneys was the highest. Clearance at 24 and 72 hrs post injection showed faecal excretion of 8,8%  $\pm 0,4\%$  and 14,7%  $\pm 1,1\%$  respectively and renal excretion of 52,7%  $\pm 2,9\%$  and 82%  $\pm 0,6\%$ , respectively. From this experiments it can be concluded that nimotuzumab can be highly labeled with  $^{125}\text{I}$  with good stability, and excreted from the body mainly through kidneys.

**Keywords:**  $^{125}\text{I}$ , nimotuzumab, radiolabeling, cancer, EGFR.

\* Penulis korespondensi, Hp. 087771013349  
e-mail: widyast@batan.go.id



## PENDAHULUAN

KANKER masih menjadi salah satu penyebab kematian terbanyak di dunia. Hal itu terjadi karena penderita kanker baru merasakan sakit dan menemui dokter saat telah mencapai stadium lanjut, padahal semakin dini kanker diobati, semakin besar peluang kesembuhannya. Karena itu, deteksi dini penyakit kanker bisa membantu secara signifikan untuk mengurangi angka kematian akibat kanker.

Radiofarmaka berbasis antibodi monoklonal sudah digunakan secara luas di dunia khususnya di bidang kedokteran nuklir baik untuk diagnosis maupun terapi kanker, diantaranya adalah  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-trastuzumab,  $^{111}\text{In}$ -Mab anti CEA,  $^{123}\text{I}$ -nimotuzumab dan antibodi monoklonal lainnya. Pada saat ini beberapa modalitas diagnostik dapat digunakan untuk deteksi dan lokalisasi kanker yang dikelompokkan menjadi dua yang didasarkan pada perubahan anatomis dan perubahan fisiologis. Kelompok yang didasarkan pada perubahan anatomis misalnya pencitraan menggunakan sinar-x konvensional, USG, CT dan MRI, sedangkan kelompok yang didasarkan pada perubahan fisiologis adalah pencitraan menggunakan teknik kedokteran nuklir. Pada pencitraan menggunakan teknik kedokteran nuklir informasi yang diperoleh berupa perubahan yang terjadi dalam proses patofisiologi dan patobiokimia pada penderita. Kelebihan pencitraan dengan teknik kedokteran nuklir adalah tidak dipengaruhi oleh perubahan anatomi dan secara rutin dapat dilakukan pada seluruh tubuh tanpa memberikan paparan radiasi tambahan<sup>(1)</sup>.

Iodium radioaktif yang banyak digunakan di bidang kedokteran nuklir adalah  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$  dan  $^{124}\text{I}$ .  $^{123}\text{I}$  merupakan produk peluruhan dari  $^{125}\text{Xe}$  yang memancarkan sinar gamma dengan energi maksimum 35,5 keV. Energi gamma yang rendah dari  $^{123}\text{I}$  bermanfaat untuk pengujian *in vivo* pencitraan kedokteran nuklir dan untuk brakhiterapi kanker prostat dan tumor otak. Energi gamma yang dipancarkan  $^{125}\text{I}$  relatif rendah (~30 keV) dibandingkan dengan radionuklida lain yang dimanfaatkan di bidang kedokteran nuklir, tetapi masih dapat dideteksi oleh detektor gamma sehingga  $^{125}\text{I}$  berguna untuk menandai antibodi pada prosedur *in vitro*<sup>(2,3)</sup>. Radionuklida iodium yang paling tepat untuk penggunaan radiofarmaka diagnostik adalah  $^{123}\text{I}$  dan  $^{124}\text{I}$  namun karena keduanya belum dapat diproduksi pada saat ini, maka digunakan  $^{125}\text{I}$  sebagai model karena sifat fisikokimianya sama dengan radioiodida lainnya.

Dewasa ini banyak dilakukan penelitian penandaan antibodi monoklonal dengan radionuklida untuk pengembangan radiofarmaka diagnosis dan terapi kanker.

Interaksi antibodi monoklonal (MAB) dengan suatu reseptor yang diekspresikan oleh suatu tumor telah dijadikan pendekatan untuk pengembangan metode deteksi dan terapi kanker, karena MAB di dalam tubuh dapat mengarah ke molekul target dan berikatan dengan reseptor secara spesifik. Salah satu MAB yang dapat terikat secara spesifik pada epitop atau antigen EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) pada sel kanker adalah nimotuzumab, sedangkan jenis kanker yang mengekspresikan EGFR antara lain adalah glioma, kanker ovarium, kanker paru-paru, kanker leher rahim, kanker kolorektal dan beberapa jenis kanker lainnya<sup>(4,5,6)</sup>. Interaksi nimotuzumab dengan EGFR terutama jenis HER-1 berperan besar dalam antiproliferasi, proapoptosis dan efek antiangiogenik suatu tumor, oleh karena itu dengan mencegah ikatan *Epidermal Growth Factor* (EGF) dengan EGFR melalui penggunaan nimotuzumab maka pesan yang diterima sel tumor untuk berkembangbiak dapat dicegah<sup>(4)</sup>. Atas dasar kemampuan nimotuzumab untuk berikatan dengan reseptor yang jumlahnya jutaan pada jaringan kanker tersebut maka dikembangkan nimotuzumab bertanda radionuklida untuk tujuan diagnosis dan terapi berbagai jenis kanker sebagaimana tersebut diatas.

Antibodi monoklonal dapat ditandai dengan radionuklida melalui dua cara, yaitu metode langsung atau tidak langsung. Metode penandaan langsung dengan bantuan oksidator lemah iodogen didasarkan pada adanya gugus tirosin pada molekul antibody yang dapat langsung tersubstitusi oleh  $^{125}\text{I}$  tanpa perantara senyawa lain. Pada penelitian ini nimotuzumab ditandai dengan metode langsung dengan bantuan iodogen sebagai oksidator yang akan mengoksidasi  $^{125}\text{I}$  dan kemudian tersubstitusi ke gugus tirosin dari molekul nimotuzumab. Hasil penandaan nimotuzumab dengan  $^{125}\text{I}$  dianalisis meliputi keutuhan molekul antibodi monoklonal, kemurnian radiokimia, dan stabilitas nimotuzumab bertanda, kemudian dilakukan juga uji awal preklinis dengan hewan coba untuk melihat biodistribusi dan pola ekskresinya<sup>(3)</sup>. Tujuan penelitian ini adalah memperoleh protokol pembuatan radiofarmaka  $^{123}\text{I}$ -nimotuzumab untuk digunakan sebagai sediaan diagnostik beberapa jenis kanker yang mengekspresikan reseptor EGFR. Mengingat radionuklida  $^{123}\text{I}$  saat ini belum dapat diperoleh maka digunakan  $^{125}\text{I}$  sebagai model.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Natrium iodida  $^{125}\text{I}$ , *bovine serum albumin* (BSA) (Sigma), nimotuzumab (Theracim, Innogene-Kalbe). Metanol (Merck), natrium hidrogen fosfat monohidrat (Merck), dinatrium hidrogen fosfat



(Merck), natrium klorida (Merck), natrium hidroksida (Merck), kalium iodida (Merck), kloroform (Merck); iodogen (Pierce), kolom PD-10 (Sephadex G-25, Pharmacia).

Alat. Timbangan analitik (Mettler AE-160), *Gamma counter* (600 B GAMMATEC II. The Nucleus, INC, OAK RIDGE, TN.), *dose calibrator* (CAPINTEC), spektrofotometer ultra violet-cahaya tampak (Jasco V-550), pH meter (800 VWR Scientific), radiokromatografi *scanner* (System 300), kromatografi cair kinerja tinggi /HPLC (Shimadzu).

**METODE.** Tahapan kegiatan meliputi pembuatan larutan PBS pH 7,4 dan pereaksi lainnya, pemurnian nimotuzumab, penyalutan tabung mikro dengan iodogen, penandaan nimotuzumab dengan  $^{125}\text{I}$  dengan variasi waktu reaksi dan variasi radioaktivitas larutan  $^{125}\text{I}$ , penetapan kemurnian radiokimia nimotuzumab bertanda  $^{125}\text{I}$ , uji stabilitas pada temperatur  $4^\circ\text{C}$ , uji ekskresi pada tikus putih Wistar dan uji biodistribusi pada mencit normal.

**Pemurnian nimotuzumab.** Larutan nimotuzumab sebanyak 10 mL dimasukkan ke dalam kaset dialisis dan ditempatkan pada *beaker* yang berisi satu liter PBS 0,01 M pH 7,4. Proses dialisis dilakukan selama 72 jam pada suhu  $4^\circ\text{C}$  dengan penggantian larutan PBS 0,01 M pH 7,4 setiap 6 jam.

**Penyalutan tabung mikro dengan iodogen.** Iodogen sebanyak 1 mg ditimbang dan dilarutkan dengan 1 mL kloroform, kemudian larutan dipipet sebanyak 100  $\mu\text{L}$  dan dimasukkan ke dalam tabung mikro dan dikeringkan dengan cara disimpan dalam lemari asam hingga pelarutnya menguap (kurang lebih 18-24 jam).

**Penandaan nimotuzumab dengan  $^{125}\text{I}$  metode iodogen.** Larutan yang mengandung 400  $\mu\text{g}$  nimotuzumab ditambahkan ke dalam 6 tabung mikro yang berisi iodogen yang telah disiapkan sebelumnya, kemudian masing-masing ditambah 5  $\mu\text{L}$  kalium iodida 0,05 mg/100 mL larutan  $\text{Na } ^{125}\text{I}$ , diinkubasi dalam suhu kamar selama beberapa menit setelah itu ditambahkan 50  $\mu\text{L}$  larutan PBS 0,01 M pH 7,4. Variasi jumlah  $\text{Na } ^{125}\text{I}$  dan waktu reaksi dapat dilihat pada Tabel 1. Pada satu seri percobaan sebagaimana tercantum pada tabel 1 kemudian dilakukan pengujian kemurnian radiokimia.

Penetapan kemurnian radiokimia  $^{125}\text{I}$ -nimotuzumab. Kemurnian radiokimia  $^{125}\text{I}$ -nimotuzumab ditentukan menggunakan kromatografi kertas dengan eluen metanol 85%. Radioaktivitas kromatogram diukur menggunakan alat radiokromatografi *scanner*. Persentase kemurnian radiokimia  $^{125}\text{I}$ -nimotuzumab dihitung berdasarkan perbandingan antara radioaktivitas bercak  $^{125}\text{I}$ -nimotuzumab terhadap radioaktivitas total.

**Tabel 1. Penandaan  $^{125}\text{I}$ -nimotuzumab dengan variasi radioaktivitas  $^{125}\text{I}$  dan waktu reaksi.**

No. Percobaan	Jumlah $\text{Na } ^{125}\text{I}$ (mCi)	Waktu inkubasi (menit)
1	1	1
2	1	10
3	1	20
4	5	1
5	5	10
6	5	20
7	10	1
8	10	10
9	10	20

**Uji stabilitas.** Uji stabilitas  $^{125}\text{I}$ -nimotuzumab dilakukan dengan cara mengamati setiap minggu, kemurnian radiokimia  $^{125}\text{I}$ -nimotuzumab yang disimpan pada suhu  $4^\circ\text{C}$  selama 4 minggu. Kemurnian radiokimia ditetapkan dengan prosedur tersebut diatas. Uji stabilitas hanya dilakukan pada percobaan yang memberikan hasil penandaan (kemurnian radiokimia) tertinggi.

**Karakterisasi dengan HPLC.** Identifikasi dengan kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) menggunakan kolom C18 dengan fase gerak metanol 85% dan detektor ultra violet (pada panjang gelombang 254 nm) serta detektor radioaktivitas.

**Uji ekskresi.** Uji ekskresi dilakukan dengan cara menyuntikkan 0,1 mL  $^{125}\text{I}$ -nimotuzumab pada mencit normal dengan aktivitas 1 mCi. Urine dan faeses ditampung dan setelah 5 jam, 24 jam, 48 jam dan 72 jam untuk diukur radioaktivitasnya. Perhitungan radioaktivitas yang dikeluarkan melalui urin dan feces dilakukan dengan menghitung persentase radioaktivitas volume yang sama standar  $^{125}\text{I}$ -nimotuzumab yang tidak disuntikkan.

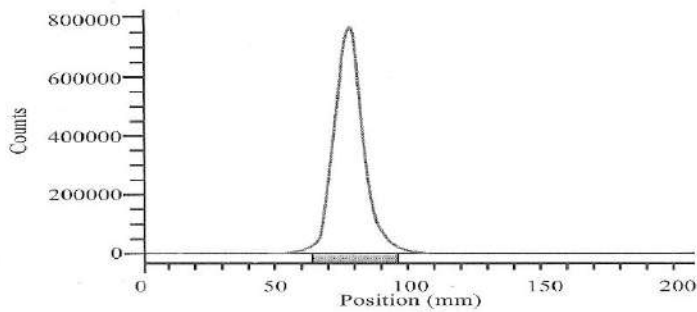
**Uji Biodistribusi.** Uji biodistribusi dilakukan dengan cara menyuntikkan 0,1 mL  $^{125}\text{I}$ -nimotuzumab pada mencit normal dengan aktivitas 1 mCi. Setelah 24 jam hewan dibedah dan diambil organ kandung kemih, ginjal, usus halus, lambung, hati, jantung, paru-paru, limpa, tulang, otot dan otak. Setiap organ diukur radioaktivitasnya dengan alat pencacah gamma (*gamma counter*). Perhitungan persentase radioaktivitas pada masing-masing organ dilakukan dengan menghitung persentase radioaktivitas tiap gram organ terhadap standar.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Nimotuzumab yang diperoleh dari hasil pemurnian kemudian dikarakterisasi menggunakan kromatografi kertas menaik menggunakan fase diam kertas

Whatman No 1 dan fase gerak metanol 85% serta penampang bercak lampu UV untuk menentukan nilai Rf. Nilai Rf ini yang selanjutnya digunakan sebagai acuan untuk nilai Rf  $^{125}\text{I}$ -nimotuzumab. Kromatogram yang dihasilkan dilihat di bawah lampu sinar ultra violet menunjukkan fluoresensi bercak berwarna ungu pada titik penotolan atau Rf 0,0 yang berarti bahwa nimotuzumab sebelum dan sesudah ditandai dengan  $^{125}\text{I}$  mempunyai nilai Rf yang sama.

Natrium iodida ( $^{125}\text{I}$ ) yang akan digunakan dalam proses penandaan juga dikarakterisasi menggunakan kromatografi kertas dengan fase diam dan fase gerak yang sama dengan yang digunakan pada nimotuzumab tersebut diatas, tetapi detektor yang digunakan adalah detektor radioaktivitas (*radiochromatography scanner*) untuk menentukan Rf dari Na- $^{125}\text{I}$  dan kemurnian radiokimianya. Dari kromatogram diperoleh nilai Rf Na- $^{125}\text{I}$  = 0,7-0,9 dengan puncak tunggal yang menunjukkan kemurnian radiokimia larutan  $^{125}\text{I}$  yang tinggi (Gambar 1).

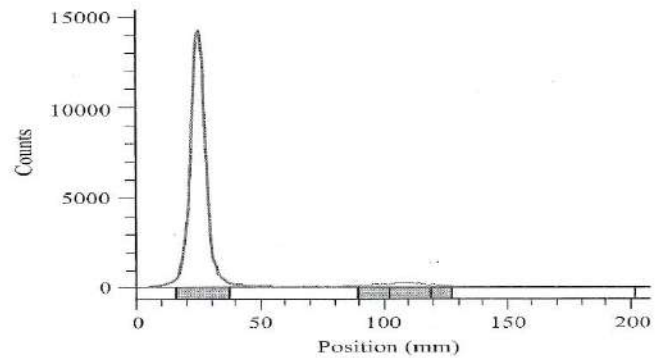


Gambar 1. Puncak tunggal Na  $^{125}\text{I}$  pada kromatogram KLT dengan Rf 0,7-0,9.

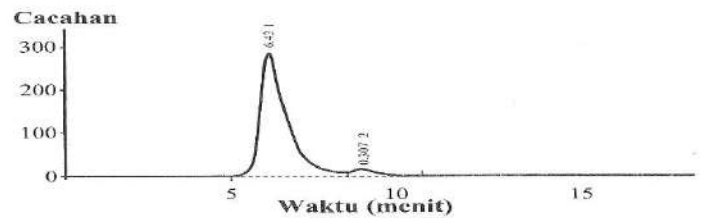
Hasil kromatografi kertas menunjukkan puncak tunggal  $^{125}\text{I}$ -nimotuzumab pada Rf 0,0 sedangkan larutan Na- $^{125}\text{I}$  tereluasi dengan nilai Rf 0,7-0,9, dengan demikian dapat dinyatakan bahwa Rf  $^{125}\text{I}$ -nimotuzumab tidak berbeda nyata dengan Rf nimotuzumab tidak bertanda  $^{125}\text{I}$ , sehingga dapat dikatakan bahwa nimotuzumab berhasil ditandai dengan  $^{125}\text{I}$  (Gambar 2).

Analisis dengan HPLC menunjukkan bahwa hasil penandaan nimotuzumab dengan  $^{125}\text{I}$  memberikan puncak serapan maksimum pada waktu retensi 5,4 menit sedangkan nimotuzumab yang tidak bertanda memberikan puncak serapan maksimum pada waktu retensi 6,4 menit (Gambar 3 dan 4).

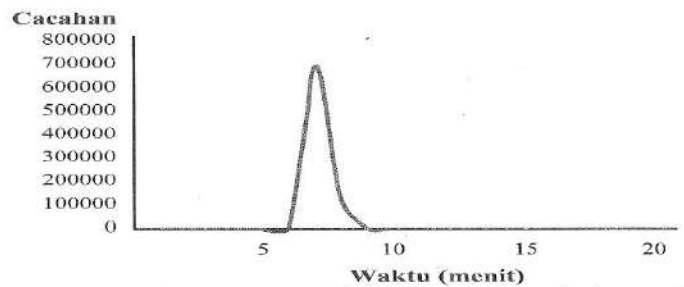
Analisis dengan HPLC menggunakan detektor gamma pada  $^{125}\text{I}$  menunjukkan puncak radioaktivitas pada waktu retensi 12 menit, sementara larutan nimotuzumab bertanda  $^{125}\text{I}$  memberikan puncak radioaktivitas pada waktu retensi 7 menit (Gambar 5).



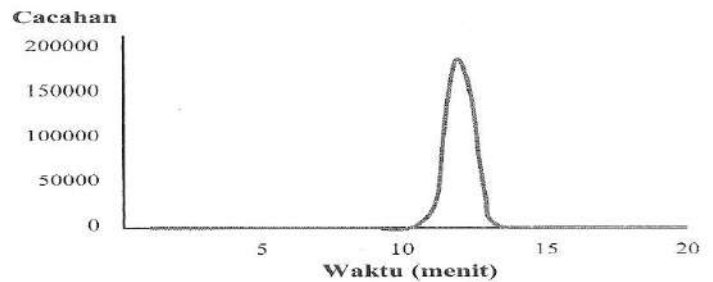
Gambar 2. Puncak tunggal  $^{125}\text{I}$ -nimotuzumab pada kromatogram pada Rf 0,0 dan puncak minor Na- $^{125}\text{I}$  pada Rf 0,7 - 0,9 (digunakan detektor radioaktivitas).



Gambar 3. Kromatogram HPLC nimotuzumab yang tidak bertanda.



Gambar 4. Kromatogram HPLC nimotuzumab bertanda  $^{125}\text{I}$ .



Gambar 5. Kromatogram HPLC  $^{125}\text{I}$  menggunakan detektor gamma.



Dari hasil HPLC disimpulkan bahwa nimotuzumab yang tidak bertanda memiliki waktu retensi yang berdekatan dengan <sup>125</sup>I-nimotuzumab sehingga dapat dipastikan nimotuzumab berhasil ditandai dengan <sup>125</sup>I.

Penandaan nimotuzumab dengan <sup>125</sup>I yang dilakukan dengan memvariasikan jumlah radioaktivitas <sup>125</sup>I dan waktu reaksi menghasilkan kondisi optimal reaksi penandaan yang menggunakan 400 µg nimotuzumab, 1 mCi <sup>125</sup>I dan waktu reaksi 20 menit. Hasil rata-rata kemurnian radiokimia <sup>125</sup>I-nimotuzumab yang diperoleh dari kondisi optimal reaksi tersebut adalah 98,1% ± 1,2% (Tabel 2).

Uji stabilitas dilakukan dengan menyimpan <sup>125</sup>I-nimotuzumab pada suhu 4°C dan dianalisis menggunakan metode yang sama/kromatografi kertas setiap minggu selama 4 minggu. Hasil uji stabilitas menunjukkan bahwa <sup>125</sup>I-nimotuzumab pada pengamatan minggu ke-2 penyimpanan masih memberikan kemurnian radiokimia diatas 95%, hal ini menunjukkan bahwa <sup>125</sup>I-nimotuzumab masih cukup stabil dalam rentang waktu penyimpanan 2 minggu setelah preparasi (Tabel 3).

Uji klirens secara *in vivo* pada hewan percobaan tikus putih normal dilakukan untuk melihat profil

**Tabel 2. Hasil optimasi penandaan <sup>125</sup>I-nimotuzumab dengan variasi aktivitas <sup>125</sup>I dan waktu reaksi.**

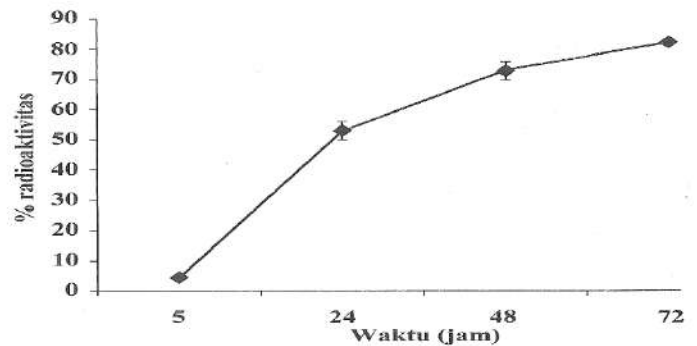
No. vial	Nimotuzumab (µg)	<sup>125</sup> I (mCi)	Waktu reaksi (menit)		
			1	10	20
1	400	1	93,0	94,0	99,7
2	400	1	91,6	95,3	97,1
3	400	1	92,4	94,7	97,4
4	400	5	82,1	88,6	90,3
5	400	5	81,6	86,0	90,7
6	400	5	82,7	87,9	92,5
7	400	10	76,8	77,4	80,5
8	400	10	77,9	78,4	85,9
9	400	10	71,2	79,2	88,7

**Tabel 3. Data uji stabilitas <sup>125</sup>I-nimotuzumab pada suhu 4°C.**

Minggu ke-	Kemurnian radiokimia(%)			Rerata,% ± SD
	Strip 1	Strip 2	Strip 3	
0	97,7	98,6	99,7	98,7 ± 1,0
1	95,6	97,1	98,4	97,0 ± 1,4
2	94,1	96,1	95,9	95,3 ± 0,9
3	92,0	92,3	92,3	92,2 ± 0,1
4	85,9	86,5	87,8	86,7 ± 1,0

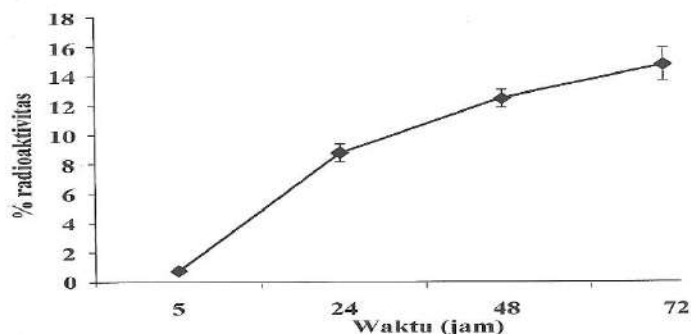
ekskresi <sup>125</sup>I-nimotuzumab dari dalam tubuh. Suatu produk radiofarmaka harus cukup stabil sehingga masih dalam keadaan utuh pada saat sampai di target yang diinginkan. Oleh sebab itu uji stabilitas secara *in vitro* untuk melihat ada atau tidaknya <sup>125</sup>I yang terlepas dari <sup>125</sup>I-nimotuzumab merupakan langkah awal untuk mengevaluasi kestabilan <sup>125</sup>I-nimotuzumab sebelum uji-uji lain dilakukan. Pada 5 jam setelah injeksi intra vena <sup>125</sup>I-nimotuzumab sudah mulai diekskresikan melalui urin dan feces. Pada 24 jam dan 72 jam setelah pemberian berturut-turut menunjukkan <sup>125</sup>I-nimotuzumab sudah diekskresikan melalui urin hingga 52,7% dan 82% (Gambar 6).

Ekskresi melalui feces pada 24 jam dan 72 jam setelah pemberian berturut-turut menunjukkan

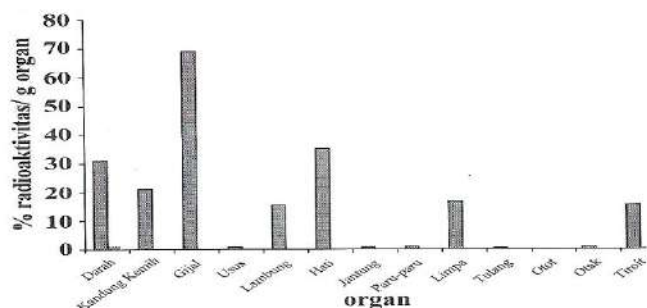


**Gambar 6. Kumulasi ekskresi <sup>125</sup>I-nimotuzumab melalui urin tikus normal.**

ekskresi sebesar 8,8% dan 14,7% (Gambar 7). Hasil biodistribusi  $^{125}\text{I}$ -nimotuzumab pada mencit normal menunjukkan bahwa sampai dengan 24 jam setelah penyuntikan secara intra vena akumulasi pada ginjal lebih tinggi dibanding organ lainnya, hal ini menunjukkan bahwa ekskresi terjadi sebagian besar melalui ginjal (Gambar 8).



Gambar 7. Kumulasi ekskresi  $^{125}\text{I}$ -Nimotuzumab melalui feses mencit normal.



Gambar 8. Biodistribusi  $^{125}\text{I}$ -nimotuzumab pada mencit normal setelah 24 jam penyuntikan intravena.

## SIMPULAN

Nimotuzumab bertanda  $^{125}\text{I}$  dapat disintesis menggunakan metode langsung dengan oksidator iodogen dan menghasilkan kemurnian radiokimia rata-rata 98,1%  $\pm$  1,2% dan stabil pada penyimpanan di suhu 4°C hingga 2 minggu.  $^{125}\text{I}$ -nimotuzumab diekskresi sebagian besar melalui ginjal dan mencapai kurang lebih 80% setelah 72 jam pasca pemberian secara intra vena pada tikus normal. Biodistribusi pada mencit normal 1 jam pasca injeksi intra vena menunjukkan penyebaran radioaktivitas pada berbagai organ terutama ginjal, hati, limpa dan tiroid.

## SARAN

Apabila radionuklida  $^{123}\text{I}$  telah tersedia, maka pembuatan radiofarmaka  $^{123}\text{I}$ -nimotuzumab disarankan untuk dilakukan menggunakan metode ini.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada PT. Batan Teknologi atas bantuan penyediaan larutan Na- $^{131}\text{I}$ . Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada rekan-rekan di PRR yang telah membantu dalam penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Kartamihardja HS. Peranan kedokteran nuklir dalam deteksi dan lokalisasi infeksi/inflamasi, diktat Workshop Nasional Preparasi dan Aplikasi Radiofarmaka. Jakarta: RS Kanker Dharmais; 2006. 3-8.
- Narra VR, Howell RW, Harapanhalli RS, Sastry RS. Radiotoxicity of some  $^{125}\text{I}$  and  $^{131}\text{I}$  labeled compounds in mouse testes: implications for radiopharmaceutical design, *J.Nucl Med.* 1997. 35(12):2196-8.
- Stephen JM. Radiolabelled antibody and peptides. In: Sampson CB. Textbook of radiopharmaceuticals : theory and practices 3rd ed. 1999. 63-82.
- European Medicine Agency. Public summary of positive opinion for orphan designation of nimotuzumab for the treatment of pancreatic cancer. Evaluation of Medicines for human use. 2008. 1-4.
- Crombet T, *et al.* The use of humanized anti-EGFR MAb (nimotuzumab) and irradiation for the treatment of high grade glioma patients. *YM Bioscience.* 2008.
- Asgeirsson KS, Agrawal A, Allen C, Hitch A, Ellis IO, *et al.* Serum epidermal growth factor receptor and HER2 expression in primary and metastatic breast cancer patients, *Research Article, Breast Cancer Research.* 2007; [8 tayangan]. diambil dari URL: <http://breast-cancer-research.com/content/9/6/R75>, diakses Maret, 2012.
- Morales A, Crespo FZ, Gandolf GN, Iznaga EN, Peres NP, *et al.* 188Re-labeled anti-epidermal growth factor receptor humanized monoclonal antibody: labeling condition, in-vitro and in-vivo stability. *Nucl Med Biol.* 2003. 25(9):703-11.