

KARAKTERISASI SENYAWA PENGKONTRAS CT-SCAN TERARAH AuNP-PAMAM G4-NIMOTUZUMAB MELALUI SIMULASI MENGGUNAKAN $^{198}\text{AuNP-PAMAM G4-NIMOTUZUMAB}$

Adang H.G., Anung P., Maskur, Herlan S. dan Rien R.

Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka (PTRR)-BATAN

Kawasan Puspptek Serpong, Tangerang Selatan 15314

e-mail: adangh56@yahoo.com

Diterima: 28 Mei 2014

Diperbaiki: 21 Agustus 2014

Disetujui: 18 September 2014

ABSTRAK

KARAKTERISASI SENYAWA PENGKONTRAS CT-SCAN TERARAH AuNP-PAMAM G4-NIMOTUZUMAB MELALUI SIMULASI MENGGUNAKAN $^{198}\text{AuNP-PAMAM G4-NIMOTUZUMAB}$. Modalitas *Computed Tomography Scan (CT-Scan)* dapat digunakan untuk diagnosa cedera tulang (*bone injuries*), visualisasi paru-paru, dada dan untuk mendeteksi kanker. Untuk meningkatkan kualitas hasil pencitraan dengan *CT-Scan* pada pasien yang akan dicitra, kadang-kadang diberi/dinjeksi terlebih dahulu dengan senyawa pengkontras berbasis iodium. Senyawa pengkontras berbasis iodium mempunyai beberapa keterbatasan yaitu diantaranya harus diimport dari luar negeri, toksisitas yang cukup tinggi dan tingkat pencitraannya masih pada ditingkat anatomi. Nanopartikel emas telah banyak dikembangkan dan digunakan sebagai pengganti senyawa pengkontras berbasis iodium. Dalam penelitian ini, telah dilakukan penyediaan senyawa pengkontras *CT-Scan* terarah/ pencitraan tingkat molekuler Au Nano Partikel-Poli Amido Amin Generasi 4-Nimotuzumab (AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab) yang didapatkan dengan mengkonjugasikan AuNP terbungkus PAMAM G4 dengan Nimotuzumab. Karakterisasi hasil konjugasi AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab, dilakukan dengan menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT), Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrilamide Gel Electrophoresis (SDS page) dan *Transmission Electron Microscope (TEM)*. Karakterisasi AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab Kromatografi Cair Kinerja Tinggi KCKT memberikan waktu retensi (t_r) 5,2 menit yang sama dengan menit AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab yang ditandai radioaktif $^{198}\text{AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab}$ berturut-turut 5,2 menit (detektor *UV*) dan 5,3 menit (detektor radioaktif).

Kata kunci: Nanopartikel, PAMAM G4, Nimotuzumab, Au Nanopartikel, *CT-Scan*

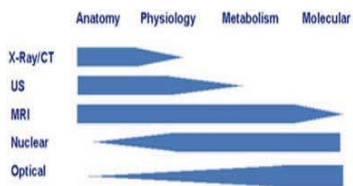
ABSTRACT

CHARACTERIZATION OF TARGETED CT-SCAN CONTRAS AGENT SIMULATED USING $^{198}\text{AuNP-PAMAM G4-NIMOTUZUMAB}$. Computed tomography scan (CT-Scan) can be used to diagnosis a variety of different health condition including bone injuries, visualization of the lungs, chest, and to detect cancer. To improve the imaging quality of CT-scan sometimes is used iodine-based contrast agent. Iodine contrast agent have several limitations such as must be imported from abroad, toxicity is quite high and the imaging level are still at the anatomy level. Gold nanoparticles has been developed and used as a substitute compound of iodine-based contrast agent. This study was conducted in the development of targeted CT SCAN contrast agent Au Nanoparticle-Poly Amido Amine Generation 4-nimotuzumab (AuNP-PAMAM G4-nimotuzumab) by conjugated AuNP wrapped PAMAM G4 with nimotuzumab. Characterization and purity of AuNP-PAMAM G4-nimotuzumab were carried out using High Performance Liquid Chromatography (HPLC), Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrilamide gel electrophoresis (SDS page) and Transmission Electron Microscope (TEM). Retention time of AuNP-PAMAM G4-nimotuzumab and $^{198}\text{AuNP-PAMAM G4-nimotuzumab}$ using HPLC showed almost similar, 5.2 minutes for AuNP-PAMAM G4-nimotuzumab and 5.3 minutes for $^{198}\text{AuNP-PAMAM G4-nimotuzumab}$, respectively.

Keywords: Nanoparticle, PAMAM G4, Nimotuzumab, Au nanoparticles, CT-Scan

PENDAHULUAN

Diagnosa atau deteksi dini penyakit kanker dengan cara non-invasive melalui *molecular imaging* dengan biaya yang terjangkau merupakan teknologi yang diperlukan dalam pelayanan kesehatan, terutama untuk kalangan menengah ke bawah di Indonesia. *Computed Tomography Scan (CT-Scan)* merupakan salah satu modalitas *imaging* yang hampir dimiliki setiap rumah sakit di Indonesia, sehingga peningkatan pendayagunaan modalitas ini dari tingkat fisiologis ke tingkat *molecular imaging* (Gambar 1) untuk mendeteksi penyakit kanker yang lebih akurat perlu segera dikembangkan dan diwujudkan dengan memanfaatkan potensi yang sudah tersedia di dalam negeri. Pelayanan kesehatan masyarakat banyak di setiap pelosok negeri dapat diwujudkan dan tidak perlu lagi terkonsentrasi di rumah sakit kota besar pulau Jawa [1].



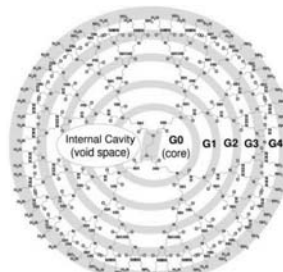
Weissleder, *Radiology* 1999, 212: 609-614

Gambar 1. Tingkatan modalitas pencitraan yang digunakan di rumah sakit.

Kualitas diagnosis dengan *CT-Scan* ditentukan oleh perbandingan antara citra target dengan citra latar-belakang (*background*) dalam ukuran “*target to background ratio*” yang tinggi. Peningkatan perbedaan citra ini dapat dilakukan dengan menggunakan senyawa pengkontras. Pada saat ini di rumah sakit di seluruh Indonesia masih banyak digunakan senyawa pengkontras berbasis iodium yang diperoleh melalui impor. Senyawa pengkontras berbasis iodium disisi ini diketahui mempunyai keterbatasan yaitu toksisitas (1657 mg/Kg berat badan) dan proses *imaging* yang hanya sampai ditingkat anatomi, tidak sampai di tingkat molekuler atau seluler. Dalam rangka mengatasi keterbatasan senyawa pengkontras berbasis iodium diatas, Pusat Teknologi Radiofarmaka dan Radioisotop (PTRR) bekerjasama dengan RSHS Bandung dan jurusan Kimia FMIPA UNPAD sejak 3 tahun terakhir ini mengembangkan senyawa pengkontras *CT-Scan* berbasis nanopartikel emas yang diharapkan memiliki *target to background ratio* yang lebih tinggi dari senyawa pengkontras berbasis iodium tetapi dengan toksisitas jauh lebih rendah [2-4].

Adanya interaksi antibodi monoklonal, dalam hal ini Nimotuzumab, dengan reseptor *Epidermal Grow Factor Receptor/Human Epidermal Receptor-1 (EGFR/her-1)* yang diekspresikan oleh beberapa jenis sel kanker

seperti kanker otak, leher-kepala, paru-paru, kolorektal dan ovarium, telah dimanfaatkan oleh PTRR sejak lima tahun lalu untuk penyajian radiofarmaka spesifik target melalui pelabelan konjugat dendrimer-Nimotuzumab dengan radionuklida dan senyawa pengkontras terarah untuk MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) dengan gadolinium. Berdasarkan pengalaman tersebut, maka pengembangan senyawa pengkontras *CT-Scan (Computed Tomography Scan)* yang terarah dan spesifik target untuk tujuan “*molecular imaging*” dapat disiapkan dengan mengkojugasikan nanopartikel emas terbungkus dendrimer (Gambar 2) dengan Nimotuzumab [2, 5-8].



Gambar 2. Struktur dendrimer berdasarkan generasi (telah diolah kembali).

Oleh sebab itu perlu dikembangkan nanopartikel emas terbungkus dendrimer yang terkonjugasi Nimotuzumab (AuNP-Dendrimer-Nimotuzumab) untuk digunakan sebagai senyawa pengkontras terarah (*targeted contrast agent*). Tujuan penelitian ini untuk menyiapkan teknologi pembuatan AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab untuk senyawa pengkontras *CT-Scan* spesifik target pada tingkatan *molecular imaging* bagi keperluan diagnosis kanker paru-paru [9-10]. Karakterisasi AuNP-Dendrimer-Nimotuzumab dengan menggunakan *Transmission Electron Microscope (TEM)*, *Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrilamide Gel Electrophoresis (SDS Page)* dan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT). Pemastian terbentuknya senyawa AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab dilakukan dengan membuat senyawa AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab bertanda radioaktif ¹⁹⁸AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab yang kemudian diuji dengan menggunakan KCKT yang dilengkapi dengan 2 detektor yaitu detektor *Ultra Violet (UV)* dan detektor radioaktif (NaI/Tl).

METODE PERCOBAAN

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini diantaranya adalah Nimotuzumab (TheraCIM), larutan Dendrimer PAMAM Generasi 4 10% dalam metanol (Sigma-Aldrich), NaIO₄ (E.Merck), etilenglikol (E.Merck),

ammonium Asetat (E.Merck), asam asetat glasial (E.Merck), asam asetat (E.Merck), NaH₂PO₄ (E.Merck) aqua bidestilata steril (PT. IKA, Indonesia), NaBH₄ (Fluka), CuSO₄ (E.Merck), NaOH (E.Merck), ammonium bikarbonat (E.Merck) dan Bovine Serum Albumin (Sigma Aldrich).

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini diantaranya adalah Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) (Shimadzu SCL-10A) yang dilengkapi dengan kolom *Size Exclusion Chromatography* (SEC 3, Agilent), detektor Ultra Violet (Shimadzu) dan detektor radioaktif (IN/US Systems), *Particle Size Analyzer* (PSA, Malvern) dan *Fourier Transform Infra Red* (FT-IR, Bruker). sentrifus (Hettich EBA 8S), pengaduk (Vortex VWR), pH meter (Seveneasy Mettler Toledo), timbangan analitik (Denver Instrument), mikropipet (Thermo Electron Corporation dan (Biohit Proline), protein filter. (Vivaspin 30 KD Dalton molecular weight cut off/ 30 KD MWCO), *Transmission Electron Microscope* (TEM), syringe, syringe filter dan alat-alat gelas.

Cara Kerja

Penyediaan AuNP-PAMAM G4

AuNP-PAMAM G4 dibuat oleh PTRR-BATAN dengan konsentrasi 2 mg AuNP-PAMAM G4 /mL AuNP.

Aktivasi Antibodi Monoklonal Nimotuzumab (pembuatan CHO Nimotuzumab)

Aktivasi Nimotuzumab dilakukan dengan menggunakan NaIO₄ dengan rasio mol Nimotuzumab (0,003 mmol) terhadap NaIO₄ (1,5 mmol). Nimotuzumab dan NaIO₄ masing-masing dilarutkan dalam dapar asetat pH 5,5, dicampur dan kemudian diinkubasi pada suhu 2-8°C dan dilindungi dari cahaya selama 2 jam. Setelah itu ditambahkan 100 µL etilenglikol ke dalam campuran, kemudian diinkubasi selama 30 menit pada suhu 2-8°C terlindung dari cahaya. Larutan CHO-Nimotuzumab dimurnikan menggunakan protein filter (Vivaspin 30 KD MWCO) dengan cara disentrifugasi beberapa kali pada kecepatan 4000 rpm. Hasil pemurnian dilarutkan dalam larutan dapar fosfat 0,1 M pH 6,5 sampai volume akhir 500 µL.

Konjugasi Nimotuzumab dengan AuNP-Dendrimer PAMAM G4

Konjugat AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab dibuat dengan mereaksikan sebanyak 1 mL larutan 2 mg AuNP-dendrimer PAMAM G4/mL AuNP dengan 1,5 mL larutan 10 mg CHO-Nimotuzumab/mL Nimotuzumab. Campuran kemudian diinkubasi selama 24 jam pada suhu 2°C hingga 8°C terlindung dari cahaya yang diikuti dengan penambahan 42 µL larutan NaBH₄

(4 mg/mL). Campuran kemudian diinkubasi kembali selama 3 jam pada suhu 2 °C hingga 8°C terlindung dari cahaya. Prosedur yang sama juga digunakan untuk penyiapan ¹⁹⁸AuNP-PAMAM G4 dengan Nimotuzumab.

Pemurnian Konjugat ¹⁹⁸AuNP(AuNP)-Dendrimer PAMAM G4 -Nimotuzumab

Pemurnian konjugat dilakukan dengan menggunakan metode ultrafiltrasi sentrifugasi menggunakan protein filter (Vivaspin 30 KD MWCO). Ultrafiltrasi dilakukan dengan cara memipet 1 mL larutan konjugat dan dimasukkan kedalam protein filter yang diikuti dengan penambahan dapar fosfat pH 6,5 sehingga volume nya menjadi 2 mL. Protein filter kemudian disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 4000 rpm sehingga diperoleh volume akhir 150 µL. Sentrifugasi dilakukan 4 kali yang diikuti dengan pengambilan kembali konjugat dendrimer PAMAM G4-Nimotuzumab hasil pemurnian. Produk yang didapatkan volumenya yang dicukupkan sampai 1 mL dan selanjutnya dianalisis dengan spektrofotometer Ultra Violet (UV) (Gambar 3).

Pemeriksaan Konyugat AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab dan ¹⁹⁸AuNP(AuNP)-PAMAM G4-Nimotuzumab.

Untuk memastikan bahwa konyugat yang terbentuk adalah AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab dan ¹⁹⁸AuNP(AuNP)-PAMAM G4-Nimotuzumab dilakukan pemeriksaan dengan menggunakan alat : Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT), *Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrilamide Gel Electrophoresis* (SDS Page) dan *Transmission Electron Microscope* (TEM)

HASIL DAN PEMBAHASAN

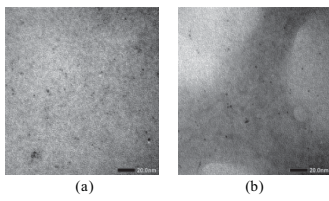
Aktivasi Nimotuzumab dilakukan dengan mereaksikan Nimotuzumab dengan larutan NaIO₄ dalam keadaan segar di dalam vial dengan rasio Nimotuzumab : NaIO₄ (0,003 : 1,5), NaIO₄ akan mengoksidasi gugus diol pada Nimotuzumab menjadi gugus aldehid (CHO), gugus aldehid ini kemudian digunakan untuk



Gambar 3. Pemurnian AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab secara ultrafiltrasi sentrifugasi dengan menggunakan tabung vivaspin 30KD/30.000 MWCO

mengkonjugasikan Nimotuzumab dengan gugus amin pada dendrimer PAMAM G4 [8].

Pemurnian hasil konjugasi AuNP-PAMAM G4 atau $^{198}\text{AuNP}(\text{AuNP})\text{-PAMAM}$ dengan Nimotuzumab yang menghasilkan AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab atau $^{198}\text{AuNP}(\text{AuNP})\text{-PAMAM G4-Nimotuzumab}$ dilakukan menggunakan protein filter Vivaspin 30 KD MWCO untuk memisahkan AuNP-PAMAM G4 yang tidak bereaksi dengan Nimotuzumab. Pada proses pemurnian ini, AuNP-PAMAM G4 dengan bobot molekul ~ 14 – 15 KD yang tidak bereaksi akan lolos melewati filter protein Vivaspin 30 KD MWCO sedangkan AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab dengan bobot molekul > 160 KD akan tertahan di filter protein sehingga dalam filter terdapat kompleks AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab atau $^{198}\text{AuNP}(\text{AuNP})\text{-PAMAM G4-Nimotuzumab}$. AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab atau $^{198}\text{AuNP}(\text{AuNP})\text{-PAMAM G4-Nimotuzumab}$ hasil pemurnian kemudian diuji menggunakan alat *Transmission Electron Microscope (TEM)*, Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) dan *Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrilamide Gel Electrophoresis (SDS page)*.



Gambar 4. Hasil pengujian AuNP-PAMAM G4 (a) dan AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab (b) dengan TEM.

Hasil pengujian AuNP-PAMAM G4 dan AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab dengan *Transmission Electron Microscope (TEM)* (Gambar 4) memperlihatkan bahwa kedua nanopartikel emas yang terbentuk dan terjepit di dalam cavity PAMAM G4 adalah seragam dengan ukuran sekitar ~ 2 nm.

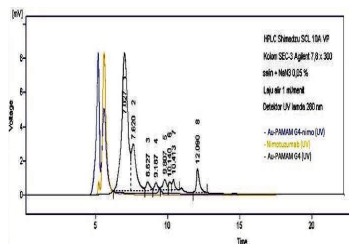
Table 1. Waktu retensi (rt) kromatogram KCKT PAMAM G4, Nimotuzumab, AuNP-PAMAM G4 dan $^{198}\text{AuNP-PAMAM G4}$ dan AuNP dan $^{198}\text{AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab}$

No.	Nama Senyawa	Waktu retensi (menit)		Keterangan
		Detektor UV	Detektor NaI(Tl)	
1.	PAMAM G4	7,9	-	Tidak menggunakan detektor radioaktif
2.	Nimotuzumab	5,6	-	Detektor radioaktif
3.	AuNP-PAMAM G4 dan $^{198}\text{AuNP-PAMAM G4}$	7,03	7,3	Detektor UV 280 nm Detektor radioaktif (NaI(Tl))
4.	PAMAM G4-Nimotuzumab dan $^{198}\text{AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab}$	5,2	5,3	

Catatan: kolom SEC 3 Agilent, panjang gelombang 280 nm, eluen Na azida 0,05% : salin = 1:1

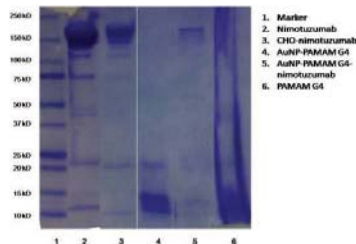
Hasil pengujian PAMAM G4, Nimotuzumab, AuNP-PAMAM G4 dan $^{198}\text{AuNP-PAMAM G4}$ dan AuNP dan $^{198}\text{AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab}$ dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) yang

dilengkapi dengan kolom SEC 3 (Agilent), detektor *Ultra Violet (UV)* pada 280 nm dan detektor radioaktif eluen Na azida 0,05% : salin = 1:1 memberikan r_t 7,9 menit; 5,6 menit; 7,03 menit dan 5,2 menit (Tabel 1) berurut-turut untuk PAMAM G4, Nimotuzumab, AuNP-PAMAM G4 dan AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab. Kromatogram yang diperoleh memperlihatkan bahwa harga r_t dari setiap senyawa yang diuji sebanding dengan berat molekul dari senyawa tersebut. Kolom SEC adalah jenis kolom yang dapat memisahkan molekul berdasarkan berat molekul, di mana molekul dengan berat molekul besar akan dielus terlebih dahulu dan molekul yang berat molekulnya lebih kecil akan dielus lebih belakangan. Pada penelitian ini, AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab merupakan senyawa yang berat molekul paling besar (r_t 5,2 menit), diikuti oleh Nimotuzumab (r_t 5,6 menit) AuNP-PAMAM G4 (r_t 7,03 menit) dan PAMAM G4 (r_t 7,9 menit). *Overlay* ke empat senyawa tersebut diatas (Gambar 5) memperlihatkan dengan lebih jelas perbedaan r_t yang sebanding dengan berat molekul dari masing masing senyawa tersebut.



Gambar 5. Overlay kromatogram KCKT Nimotuzumab, AuNP-PAMAM G4 dan AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab.

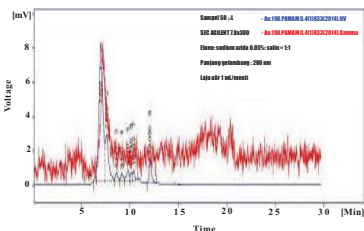
Hasil pengujian Nimotuzumab, CHO-Nimotuzumab, AuNP-PAMAM G4, AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab dan PAMAM G4 elektroforesis gel (*SDS page*) yang didenaturasi terlebih dahulu dengan pemanasan pada air mendidih selama 5 menit (Gambar 6) memperlihatkan tidak adanya perbedaan berat molekul yang nyata antara Nimotuzumab (Gambar 6. Strip 2) dengan CHO-Nimotuzumab



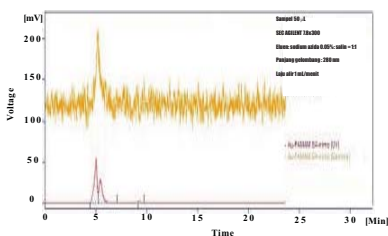
Gambar 6. Kromatogram SDS page dari Nimotuzumab, CHO-Nimotuzumab, AuNP-PAMAM G4, AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab dan PAMAM G4.

(Gambar 6. Strip 3). Pada *Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrilamide Gel Electrophoresis (SDS page)* AuNP-PAMAM G4 (Gambar 6. Strip 4) sementara itu masih terlihat dominan PAMAM antara 10 – 15 kD (berat molekul PAMAM G4 sebenarnya adalah 14,2 kD, Gambar 6. Strip 6) dan pada *Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrilamide Gel Electrophoresis (SDS page)* AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab (Gambar 6. Strip 5) terlihat adanya fraksi dari Nimotuzumab dan PAMAM.

Untuk lebih meyakinkan lagi bahwa senyawa yang terbentuk adalah AuNP-PAMAM G4 dan AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab, maka dilakukan sintesis senyawa radioaktif dari kedua senyawa tersebut dalam bentuk ¹⁹⁸AuNP-PAMAM G4 dan ¹⁹⁸AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab. Proses penyiapan senyawa radioaktif ¹⁹⁸AuNP-PAMAM G4 dan ¹⁹⁸AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab sama persis seperti penyiapan AuNP-PAMAM G4 dan AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab, hanya Au yang digunakan diganti dengan ¹⁹⁸Au yang didapatkan dari hasil irradiasi target Au foil menggunakan *rabbit system* di RSG dengan waktu irradiasi 5 jam. Hasil uji ¹⁹⁸AuNP-PAMAM G4 dan ¹⁹⁸AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) yang dilengkapi dilengkapi dengan kolom SEC 3 (Agilent), detektor UV pada 280 nm



Gambar 7. Kromatogram KCKT dari AuNP-PAMAM G4 dan ¹⁹⁸Au(Au)NP-PAMAM G4 menggunakan kolom SEC 3 Agilent dengan 2 detektor yaitu detektor UV(280 nm) dan detektor radioaktif (NaI(Tl)).



Gambar 8. Kromatogram KCKT dari AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab dan ¹⁹⁸AuNP(AuNP)-PAMAM G4-Nimotuzumab menggunakan kolom SEC 3 Agilent dengan 2 detektor yaitu detektor UV (280 nm) dan detektor radioaktif.

dan/ detektor radioaktif (NaI(Tl)) dengan eluen Na azida 0,05% : salin = 1:1 ditunjukkan pada Gambar 7 dan Gambar 8.

Hasil uji ¹⁹⁸AuNP-PAMAM G4 dan AuNP-PAMAM G4 dengan sistem Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) diatas memberikan r_t berturut-turut 7,30 menit (detektor UV) dan 7,03 menit (detektor radioaktif). Perbedaan nilai r_t senyawa ¹⁹⁸AuNP-PAMAM G4 dan AuNP-PAMAM G4 disebabkan oleh karena cuplikan yang terlebih dahulu melewati detektor UV dan setelah itu baru melewati detektor radioaktif. Nilai r_t ¹⁹⁸AuNP-PAMAM G4 yang sama dengan nilai r_t AuNP-PAMAM G4 ini menunjukkan bahwa nanopartikel yang disintesis adalah AuNP-PAMAM G4. Hasil uji ¹⁹⁸AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab dan AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab sementara itu memberikan r_t berturut-turut yaitu 5,2 menit (detektor UV) dan 5,3 menit (detektor radioaktif). Nilai r_t ¹⁹⁸AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab yang sama dengan nilai r_t AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab ini menunjukkan bahwa senyawa yang terjadi adalah AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab.

KESIMPULAN

AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab yang diharapkan dapat digunakan untuk senyawa pengkontras CT-Scan spesifik target pada tingkatan *molecular imaging* bagi keperluan diagnosis kanker paru-paru telah berhasil disintesis. Berdasarkan data hasil karakterisasi AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab hasil sintesis dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT), dan *Sodium Dodecyl Sulphate Polyacrilamide Gel Electrophoresis (SDS page)* dapat disimpulkan bahwa senyawa yang terbentuk adalah AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab. Hasil pengukuran AuNP-PAMAM G4-Nimotuzumab dengan *Transmission Electron Microscope (TEM)* partikel menunjukkan bahwa senyawa ini mempunyai ukuran partikel ~ 2 nm.

DAFTARACUAN

- [1]. A. H. Gunawan, S. Rista, A. Mutalib, S. Yono, H. R. Dini, & S. Aguswarini. "Preparasi, Biodistribusi dan Clearance Senyawa Pengkontras MRI Gd-DTPA-PAMAM G4-Nimotuzumab Melalui Simulasi Menggunakan ¹⁵³Gd-DTPA-PAMAM G4-Nimotuzumab." *Prosiding Seminar Nasional SDM Teknologi Nuklir*, 18 November 2010, hal. 711-717.
- [2]. A. Pujiyanto, H. Setiawan, Mujinah, H. Lubis, Dede K., A. H. Gunawan, Rien R., A. Mutalib, "Optimasi Preparasi Nanopartikel Emas (AuNPs) Terbungkus PAMAM Dendrimer Generasi 4." *Prosiding Pertemuan Ilmiah Radioisotop, Radiofarmaka, Siklotron dan Kedokteran Nuklir*, Jakarta 2013, hal. 70-77.

- [3]. T. Reuveni, M. Motiei, Z. Roman, A. Popovtzer, R. Popovtzer, "Multifunctional dendrimer-based nanoparticles for in vivo MR/CT dual-modal molecular imaging of breast cancer". *International Journal of Nanomedicine*, 8, 2589-2600, 2013.
- [4]. S. Drabu, S. Khatri, S. Babu, "Dendrimers: Nanopharmaceuticals for Drug Delivery". *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, Volume 1 Issue 2, 2010.
- [5]. J. Kawadkar, M. K. Chauhan, M. Mahar, "Nanobiotechnology : Application of nano-technology in diagnosis, drug discovery and drug development". *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, Vol. 4, Issue 1, 2011.
- [6]. R. Duncan, and L. Izzo, "Dendrimer biocompatibility and toxicity". *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 57, 2215-2237, 2005.
- [7]. N. Fischer-durand, M. Salmain, B. Rudolf, L. Dai, L. Jugé, V. Guérineau, O. Laprêvotte, et al., "Site-specific conjugation of metal carbonyl dendrimer to antibody and its use as detection reagent in immunoassay." *Analytical Biochemistry*, 407(2), 211-219. Elsevier Inc., 2010.
- [8]. G. T. Hermanson, *Bioconjugate Techniques*, 2nd ed., Elsevier Inc. 2008, pp. 363, 803-804.
- [9]. T. K. Nayak, K. Garmestani, K.E. Baidoo, D. E. Milenic, and M. W. Brechbiel, "Preparation, biological evaluation and pharmacokinetics of human anti-HER1 monoclonal antibody, Panitumumab, labeled with ⁸⁶Y for quantitative PET imaging of carcinoma." *J. Nucl. Med.*, 51(6): 942-950, June 2010.
- [10]. M. Hensa, G. Vaidyanathana, X. Zhao, D. D. Bigner, M. R. Zalutsky, "Anti-EGFRvIII monoclonal antibody armed with ¹⁷⁷Lu: in vivo comparison of macrocyclic and acyclic ligands." *Nuclear Medicine and Biology* 37, 741-750, 2010.