

PRINSIP DAN APLIKASI *QUALITY CONTROL* PRODUK RADIOFARMAKA



PELATIHAN CPOB DALAM PRODUKSI
RADIOFARMAKA
TAHUN 2025

OUTLINE

- **MANFAAT DAN TUJUAN PELATIHAN**
- **LATAR BELAKANG**
- **PENDAHULUAN**
- **KENDALI KUALITAS DALAM PRODUKSI RADIOFARMAKA**
 - **KENDALI KUALITAS BAHAN BAKU**
 - **KENDALI KUALITAS LINGKUNGAN**
 - **KENDALI KUALITAS PRODUK**
- **JAMINAN MUTU HASIL PENGUJIAN**
- **KESIMPULAN**

MANFAAT DAN TUJUAN PELATIHAN

MANFAAT

Mengetahui ruang lingkup kegiatan kendali kualitas radioisotop dan radiofarmaka



TUJUAN PEMBELAJARAN

Setelah mengikuti pelatihan ini, peserta diharapkan mampu menjelaskan kegiatan kendali kualitas radioisotop radiofarmaka dan memahami pentingnya Jaminan Mutu Hasil Pengujian

INDIKATOR KEBERHASILAN

Dapat menjelaskan kendali kualitas dalam produksi radioisotop dan radiofarmaka, serta pentingnya Jaminan Mutu Hasil Pengujian



BRIN
BADAN RISET
DAN INOVASI NASIONAL

LATAR BELAKANG

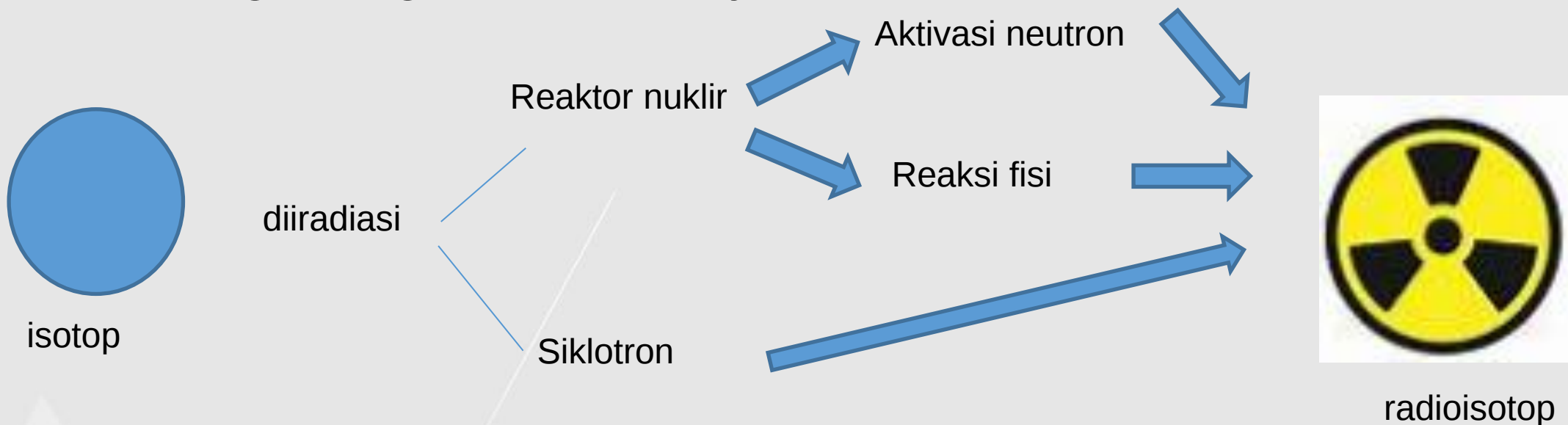
Radiofarmaka merupakan obat untuk diagnosis dan terapi pada manusia, oleh karena itu perlu dilakukan quality control dalam rangka menjamin kualitas obat tetap terjaga sesuai spesifikasi yang ditetapkan sehingga memiliki efikasi yang baik, aman, dan menyehatkan.

Dasar hukum dilakukan quality control pada radiofarmaka sesuai peraturan BPOM No. 27 Tahun 2018 tentang CPOB, Farmakope Indonesia edisi VI Th 2020, Perka BAPETEN No. 4 Tahun 2020 tentang Proteksi dan Keselamatan Radiasi dalam Penggunaan Medis, IAEA-TECDOC-1856: *Quality Control in the Production of Radiopharmaceuticals* (2018), USP, dan European Pharmacope.

PENDAHULUAN (1)

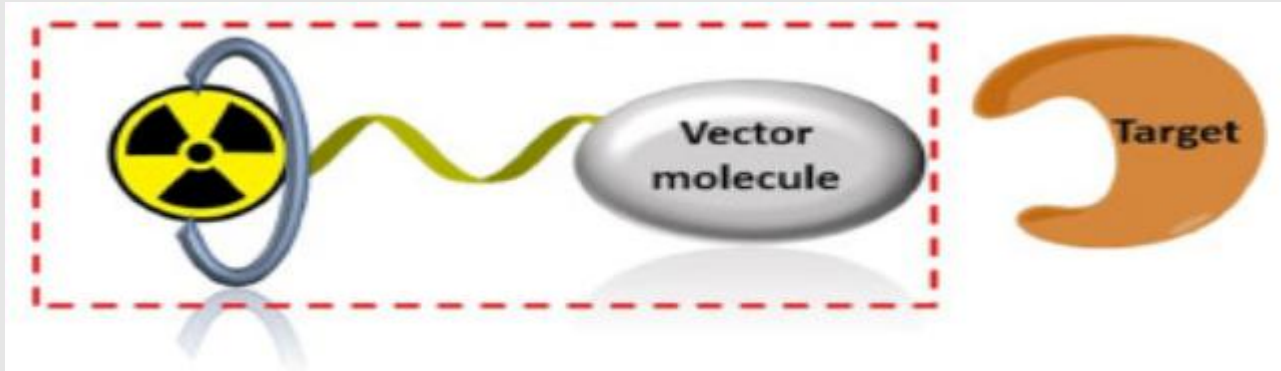
Radioisotop adalah isotop yang radioaktif dan bersifat tidak stabil.

Dalam upaya mencapai kestabilan, radioisotop akan memancarkan radiasi sinar γ , partikel β , partikel α atau gabungan diantaranya.



PENDAHULUAN (2)

Radiofarmaka adalah sediaan farmasi yang salahsatu atau lebih unsur penyusunnya merupakan radioisotop



COLD KIT Radiofarmaka adalah sediaan radiofarmaka yang belum mengandung radioaktif namun sudah siap untuk dirubah menjadi radiofarmaka dengan menambahkan radioisotop

KENDALI KUALITAS

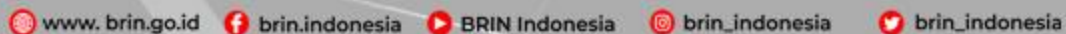
Kendali kualitas (Quality Control/QC) adalah proses sistematis untuk memastikan bahwa produk memenuhi standar yang ditetapkan dengan cara mengidentifikasi, mengukur, dan mengendalikan variabel yang dapat mempengaruhi kualitas. Dalam konteks laboratorium atau manufaktur, QC mencakup inspeksi, pengujian, validasi metode, dan pemantauan parameter kritis untuk memastikan hasil yang akurat dan dapat diandalkan.



BRIN
BADAN RISET
DAN INOVASI NASIONAL

PERIHAL PENTING DALAM KENDALI KUALITAS

- **Kualifikasi Personil:** Management Laboratorium memastikan semua personil kompeten di bidangnya
- **Kondisi Lingkungan:** memastikan kondisi lingkungan sesuai yang dipersyaratkan sehingga tidak berpengaruh buruk terhadap hasil pengujian
- **Validasi dan Verifikasi Metode** – Laboratorium harus memastikan metode uji yang digunakan telah divalidasi dan diverifikasi untuk memastikan keandalan hasil.
- **Kinerja Instrumen:** secara berkala memastikan kondisi instrument berkinerja baik dan terkalibrasi
- **Pengendalian dan Ketertelusuran Data:** Setiap hasil uji harus terdokumentasi dengan baik, termasuk ketertelusuran standar referensi yang digunakan.
- **Pengambilan contoh:** Laboratorium harus memiliki prosedur pengambilan contoh
- **Jaminan Mutu Hasil Pengujian:** Laboratorium harus memiliki Prosedur Pengendalian Mutu untuk memantau validitas pengujian yang dilakukan
- **Manajemen Ketidaksesuaian:** laboratorium mengidentifikasi, menyelidiki, dan mengoreksi ketidaksesuaian hasil uji.



KENDALI KUALITAS RADIOISOTOP RADIOFARMAKA

Bahan Baku

- Uji kesesuaian Spesifikasi bahan baku
- Uji sterilitas dan pirogenitas peralatan produksi

Lingkungan

- Uji jumlah partikel ruang cleanroom
- Uji cemaran mikroba di udara ruang cleanroom
- Uji Suhu, kelembaban, kecepatan pertukaran udara, perbedaan tekanan antar ruang

Produk

- Uji Visual, pH, Kemurnian radionuklida, kemurnian radiokimia, konsentrasi radioaktivitas, sterilitas, pirogenitas, kemurnian kimia, kadar air, osmolalitas
- kemasan produk bebas kontaminasi

KENDALI KUALITAS BAHAN BAKU

Pastikan COA bahan baku dari pabrik/pemasok sesuai dengan spesifikasi bahan baku yang telah ditentukan. Jika diperlukan, verifikasi COA dari pabrik/pemasok dengan melakukan pengujian sendiri terutama parameter kritis.

Pastikan semua reagent yang disiapkan oleh bagian produksi, telah diuji dan di-approve oleh QC.

Pastikan semua peralatan proses yang disiapkan oleh bagian produksi telah steril dan bebas pirogen.

KENDALI KUALITAS LINGKUNGAN



BATASAN PARTIKEL DI CLEANROOM

Parameter	Ukuran Partikel			
Kelas Ruang	Operasional		Non operasional	
	Jumlah maksimum partikel/m ³ yang diperbolehkan			
	>0,5 µm	>5 µm	>0,5 µm	>5 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Tidak ditetapkan	Tidak ditetapkan
E	3.520.000	29.000	Tidak ditetapkan	Tidak ditetapkan

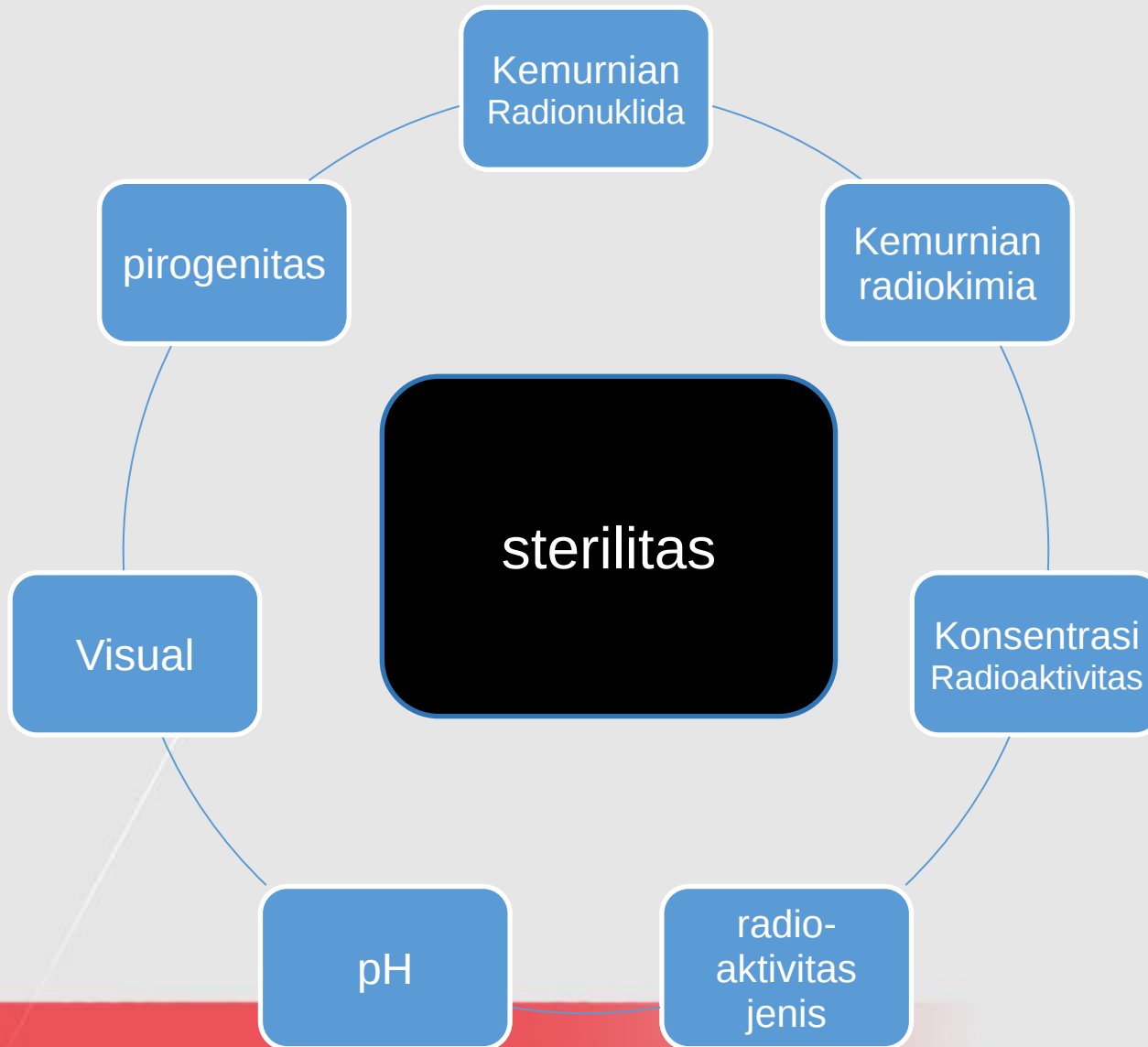
CEMARAN MIKROBA DI CLEANROOM

Parameter	Batas Cemarkan Mikroba yang disarankan			
Kelas Ruang	Sampel udara cfu/m ³	Cawan papir (diameter 90 mm) cfu/4 jam	Cawan kontak (diameter 55 mm) cfu/plate	Sarung tangan 5 jari cfu/ sarung tangan
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-
E	Tidak dipersyaratkan, industri dapat menentukan persyaratan sendiri			

TATA UDARA DI CLEANROOM

Parameter				
Kelas Ruang	Suhu (°C)	RH (%)	Pertukaran udara	Perbedaan tekanan udara
A	16-25	45-55	Laminar air flow dengan laju 0,36-0,54 m/detik	Antar kelas ruangan 10-15 Pascal dan antar kelas ruangan yang sama $\pm$ 5 Pascal
B	16-25	45-55	Aliran turbulen dengan pertukaran udara minimal 20 x/ jam	
C	16-25	45-55	Minimal 20 x	
D	16-27	40-60	5-20 x	
E	16-27	Maksimum 70	5-20 x	

KENDALI KUALITAS PRODUK



UJI VISUAL

Uji Visual kejernihan dilakukan untuk melihat tampak visual warna, dan memastikan tidak ada kotoran yang mengkontaminasi produk. Pengujian dilihat dengan mata dibantu kaca pembesar dan diberi background kontras (hitam atau putih)



BRIN
BADAN RISET
DAN INOVASI NASIONAL

sangat penting karena uji pH merupakan salahsatu parameter untuk menentukan stabilitas kimia maupun radiokimia. Selain itu, untuk kenyamanan dan keamanan pasien, radiofarmaka yang diinjeksikan ke dalam tubuh disarankan pada range pH mendekati netral (4,5-8,5).

Pengujian pH radioisotop



KEMURNIAN RADIONUKLIDA

Kemurnian Radionuklida merupakan salahsatu parameter penting dalam menentukan kualitas radioisotope dan radiofarmaka.

Kemurnian radionuklida adalah fraksi radioaktivitas dari radionuklida produk dibandingkan radioaktivitas total.

Pengotor radionuklida adalah fraksi radioaktivitas dari radionuklida selain radionuklida produk

Mengapa
kemurnian
radionuklida
penting??



Setiap radionuklida memiliki karakter spesifik:

- Waktu paruh
- Energi
- Linear Energi Transfer
- Jenis partikel/sinar yang dipancarkan (α , β , atau γ)

menentukan ada
tidaknya radionuklida

lain selain
radionuklida yang
dimaksud, contoh:
radionuklida produk
berupa ^{131}I sedangkan
radionuklida pengotor
adalah selain ^{131}I .

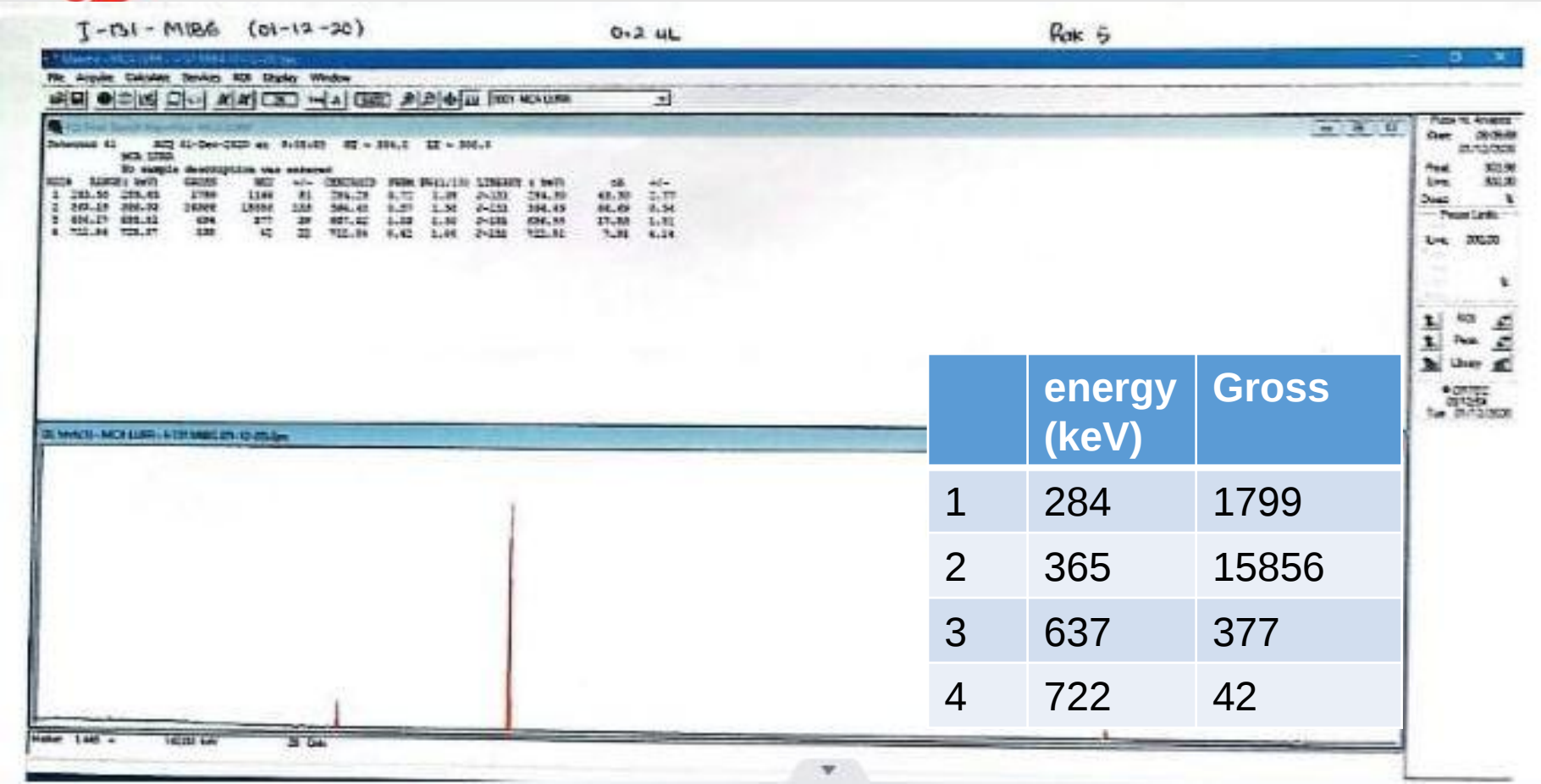
Pengujian dilakukan
menggunakan alat

spectrometer gamma





UJI KEMURNIAN RADIONUKLIDA I-131



SPESIFIKASI KEMURNIAN RADIONUKLIDA GENERATOR $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

No	Radionuklida Pengotor	Syarat ($\mu\text{Ci}/\text{mCi}$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$) setelah 8 jam elusi	No	Radionuklida Pengotor lain	Syarat ($\mu\text{Ci}/\text{mCi}$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$) setelah 8 jam elusi
1	^{99}Mo	<0,15	6	^{105}Rh	Jumlah keseluruhan <0,1 $\mu\text{Ci}/\text{mCi}$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$
2	^{103}Ru	<0,05	7	^{140}Ba	
3	^{131}I	<0,05	8	^{132}I	
4	^{89}Sr	<0,0006	9	^{132}Te	
5	^{90}Sr	<0,00006	10	^{82}Br	
			11	^{133}I	

KEMURNIAN RADIOKIMIA

Kemurnian Radiokimia merupakan salahsatu parameter penting dalam menentukan kualitas radioisotope dan radiofarmaka.

Kemurnian radionuklida adalah fraksi radioaktivitas dari radionuklida produk dibandingkan radioaktivitas total.

Pengotor radionuklida adalah fraksi radioaktivitas dari radionuklida selain radionuklida produk

Mengapa kemurnian radiokimia penting??



Kemurnian radiokimia sangat menentukan apakah sebuah radiofarmaka dapat menuju organ target atau tidak, semakin tinggi kemurnian radiokimia maka semakin besar prosentase radiofarmaka yang menuju organ target.

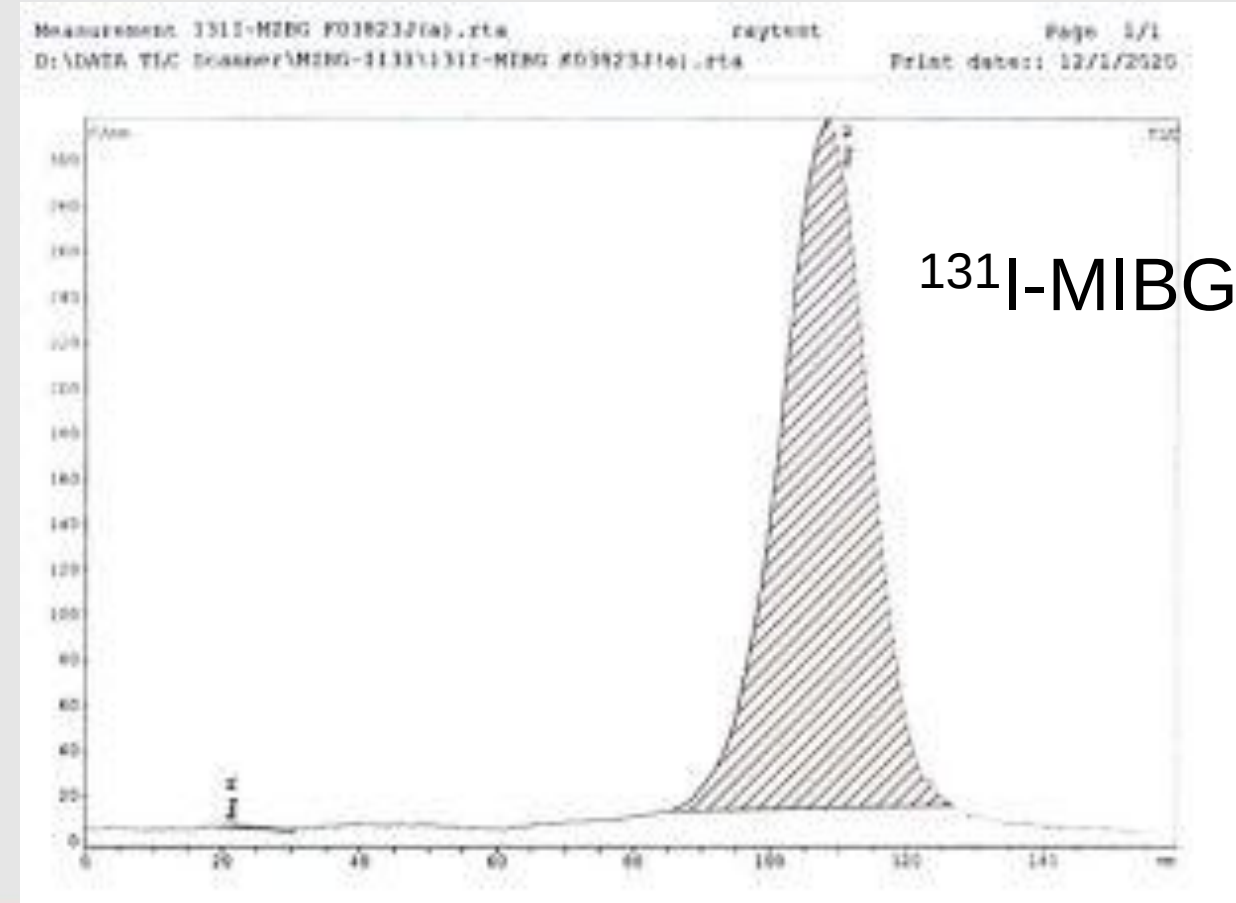
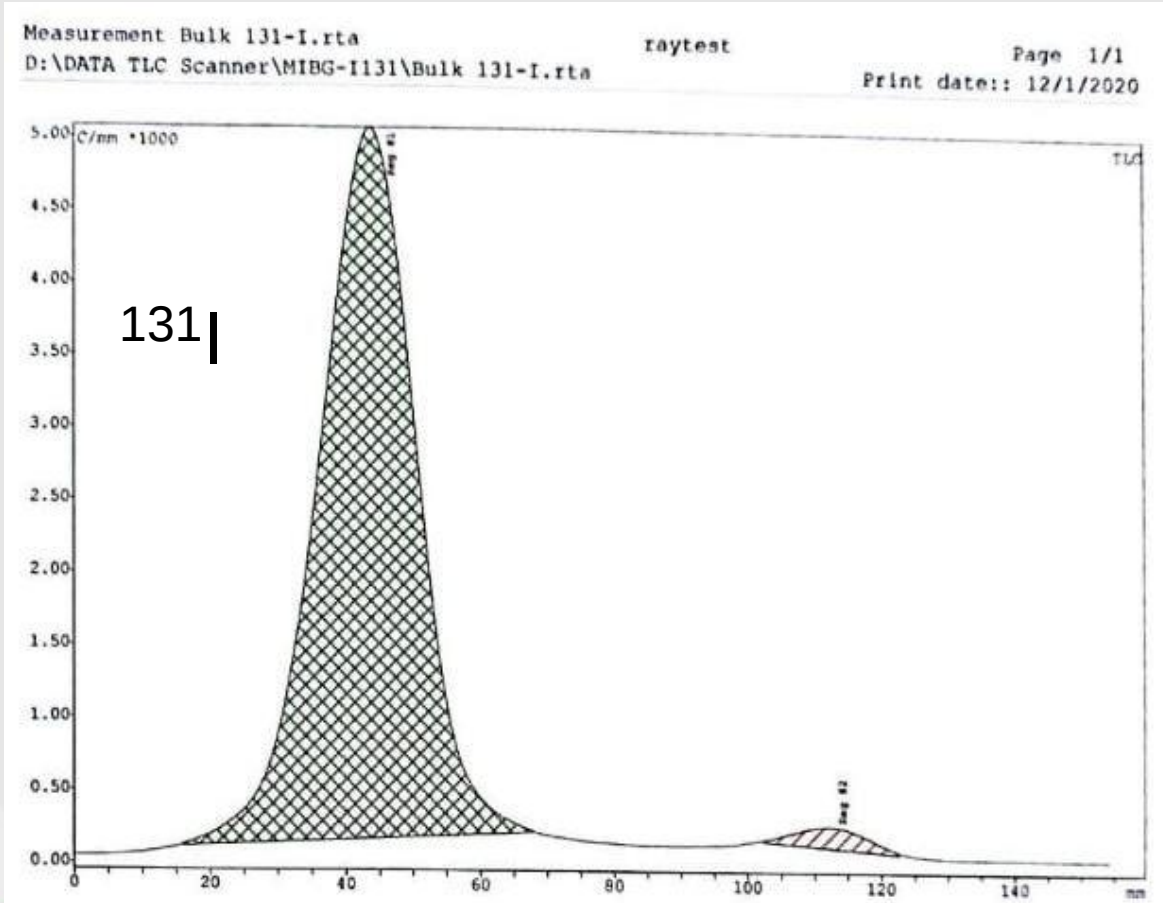
dengan TLC Scanner
Kemurnian Radiokimia
Selain itu dapat
menggunakan HPLC
yang dilengkapi
detector radioaktif.
Pada prinsipnya,
pengujian dapat
dilakukan dengan
metode apapun yang
penting dapat
memisahkan antara
senyawa radiokimia





BRIN
BADAN RISET
DAN INOVASI NASIONAL

UJI KEMURNIAN RADIOKIMIA ^{131}I -MIBG



KONSENTRASI RADIOAKTIVITAS

Konsentrasi radioaktifitas adalah tingkat keradioaktifan suatu radionuklida dalam volume tertentu.

Konsentrasi radioaktifitas dari radioisotop radiofarmaka diukur menggunakan alat Gamma Ionisation Chamber

Konsentrasi radioaktifitas → dinyatakan dalam satuan $\mu\text{Ci/ml}$, mCi/ml atau Ci/ml



Konsentrasi radioaktivitas ini merupakan informasi yang sangat penting untuk menentukan **dosis** yang diperlukan untuk diberikan ke pasien. Oleh karena itu, pihak QC perlu melengkapi tabel peluruhan radisioisotop radiopfarmaka.

TABEL PELURUHAN RADIOAKTIVITAS

Radioisotop	Sm-153										
Radioaktivitas awal	100 mCi/MI										
Tanggal	1 Maret 2025										
jam	8:00										
waktu paruh	46.3 jam										
Tanggal	Jam	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	
1 Maret 2025		100.00	98.51	97.05	95.61	94.19	92.79	91.41	90.05	88.71	
2 Maret 2025		69.82	68.78	67.76	66.75	65.76	64.78	63.82	62.87	61.94	
3 Maret 2025		48.74	48.02	47.31	46.60	45.91	45.23	44.56	43.89	43.24	
4 Maret 2025		34.03	33.53	33.03	32.54	32.05	31.58	31.11	31.11	30.19	
5 Maret 2025		23.76	23.41	23.06	22.72	22.38	22.05	21.72	21.72	21.08	
6 Maret 2025		16.59	16.34	16.10	15.86	15.62	15.39	15.16	15.16	14.72	
7 Maret 2025		11.58	11.41	11.24	11.07	10.91	10.75	10.59	10.59	10.27	
8 Maret 2025		8.09	7.97	7.85	7.73	7.62	7.50	7.39	7.39	7.17	
9 Maret 2025		5.65	5.56	5.48	5.40	5.32	5.24	5.16	5.16	5.01	
10 Maret 2025		2.75	2.71	3.82	3.77	3.71	3.66	3.60	3.55	3.50	

$$A_t = \lambda \cdot N_t = A_o \cdot e^{-\lambda t} = A_o \left(\frac{1}{2} \right)^{\frac{t}{T_{1/2}}}$$

KONSENTRASI RADIOAKTIVITAS JENIS

Radioaktifitas jenis adalah tingkat keradioaktifan suatu radionuklida dalam berat tertentu.

Konsentrasi radioaktifitas jenis dari radioisotop radiofarmaka diukur menggunakan alat Gamma Ionisation Chamber
Radioaktifitas jenis biasa dinyatakan dalam satuan $\mu\text{Ci}/\text{mg}$, mCi/mg , Ci/mg atau Ci/g .

Konsentrasi **radioaktivitas jenis** ini merupakan informasi yang sangat penting untuk menghitung **perbandingan mol** dalam formulasi radiofarmaka



PERBEDAAN KONSENTRASI RADIOAKTIVITAS DAN RADIOAKTIVITAS JENIS

	Konsentrasi radioaktivitas	Radioaktivitas jenis
Radioisotop bebas pengemban	Mengalami penurunan seiring bertambahnya waktu	Tidak mengalami penurunan seiring bertambahnya waktu
Radioisotop dengan pengemban	Mengalami penurunan seiring bertambahnya waktu	Mengalami penurunan seiring bertambahnya waktu
Satuan	Aktivitas per volume	Aktivitas per berat
Kegunaan informasi	Perhitungan dispensing dosis	Perhitungan mol untuk formulasi radiofarmaka

STERILITAS

Steril diartikan dengan tidak adanya mikroorganisme (bakteri,

jamur atau ragi) yang hidup dalam suatu sediaan atau bahan.

Batasan sterilitas dinyatakan sebagai suatu tingkat kemungkinan terjadinya kontaminasi 1×10^{-6} untuk produk yang menggunakan sterilisasi akhir dan 1×10^{-3} untuk produk yang dibuat secara aseptis. Pemeriksaan sterilitas yang tercantum dalam USP dan Farmakope lain tidak sepenuhnya dapat dilaksanakan atau dipenuhi.

Pemeriksaan terhadap sterilitas radiofarmaka menurut USP dilakukan dengan menggunakan media Tioglikolat cair (FTG) untuk bakteri aerob dan anaerob, dan media sabourod cair (TSB) untuk jamur dan ragi. Perbenihan diinkubasikan selama 7-14 hari pada 30-35 °C untuk FTG dan 20-25 °C untuk TSB .

UJI PIROGENITAS

Pirogen merupakan hasil pertumbuhan dan metabolisme dari mikroba patogen yang berupa polipeptida, polisakharida dan nukleotida yang dalam jumlah sangat kecil (kurang dari 10 ng/kg berat badan) dapat menyebabkan demam, muntah dan menggigil. Substansi pirogenik yang paling potensial adalah endotoksin yang merupakan hasil metabolisme terutama dari bakteri gram negatif.

Uji pirogenitas dapat dilakukan secara in vivo (menggunakan kelinci) atau in vitro (menggunakan LAL atau TAL)

Uji Pirogenitas secara in vivo

Jumlah kelinci	Kenaikan suhu kelinci ($^{\circ}$ C)			
	Tiap ekor		Total	
3 ekor	< 0,6 $^{\circ}$ C		< 1,4 $^{\circ}$ C	
8 ekor	< 0,6 $^{\circ}$ C		< 3,7 $^{\circ}$ C	

Uji Pirogenitas secara in vitro

Menggunakan LAL (limulus Amaebocyte Lysate) yaitu ekstrak sel darah dari *Horseshoe crab* limulus polyphemus, yang mempunyai sifat khusus yaitu dapat membentuk gel bila diinkubasi dengan endo-toksin pada 37 ° C.

Pengujian dengan LAL dapat mendeteksi endotoksin sampai 0,03 Eu/ml ($\pm 0,003$ ng/ml) dan titik akhir pengujian ditandai dengan terbentuknya gel yang stabil setelah masa inkubasi 1 jam pada 37 ° C.



BRIN
BADAN RISET
DAN INOVASI NASIONAL

LAPORAN HASIL UJI



BADAN TENAGA NUKLIR NASIONAL
PUSAT TEKNOLOGI RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA
LABORATORIUM UJI RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA

KAWASAN PUSPITEK - SERPONG - TANGERANG 15314
TELE. (021) 7563141, 7587283, FAX (021) 7563141
e-mail : ptn@batan.go.id



FM 001 SOP 012.002/IR 00 04/TRR 8

LAPORAN HASIL UJI

(Report of Analytical Result)

Number : QC-002-002-120/LURR/XII/2020

Pemilik Sampel Uji (Source of Sample) : PT Kinta Farma
Jenis Sampel Uji (Type of Sample) : Serangga Bertanda I-131 MIBG
Tanggal Pengambilan Sampel (Date of Sampling) : 01-Desember-2020
Tanggal Analisis (Date of Analysis) : 01-Desember-2020
Jumlah Sampel Uji (Amount of Sample) : 1 (Satu)
Uraian Sampel Uji (Description of Sample) : Serangga Bertanda I-131 MIBG No. Batch MIBG 049.09.K.30.20 /
INDONEUROSCAN KAEF DIAGNOSA 2 K018233
Kondisi Lingkungan (Environment Condition) : Suhu = 22.4°C RH = 54.8%
Hasil Analisis (Result of Analysis) :

No	JENIS PENGUJIAN (Parameters)	STANDART KEBERTERIMAAN (Range)	METODA ANALISIS (Method of Analysis)	HASIL ANALISIS (Result of Analysis)
1	KEJERNIHAN *) (Clarity)	Jernih	Visual	Jernih
2	DERAJAT KEASAMAN (pH)	6.0 - 7.5	Indikator pH (pH indicator method as written in)	6.50 Kecenderungan pengaliran 0.10
3	KONSENTRASI RADIOAKTIF (Radioactive Concentration)	2 - 10 mCi/ml	Dose Calibrator (Dose calibrator method as written in)	Alotifikasi saat pengujian 3.27 mCi/ml Tgl. 01-12-2020 08:50 Alotifikasi saat kalibrasi 3.28 mCi/ml Tgl. 01-12-2020 09:00 Alotifikasi rangkaiannya 2.06 mCi / 0.63 ml Tgl. 02-12-2020 09:00 Kecenderungan pengaliran 5.66%
4	KEMURNIHAN RADIOISOTOP (Radioisotope Purity)	> 99%	Spektrometri Gamma (Gamma spectrometry method as written in)	99.985% Kecenderungan pengaliran 0.0050%
5	KEMURNIHAN RADIOFARMAKA (Radiochemical Purity)	> 99%	Kromatografi Lapis Tipis (Thin layer chromatography method as written in)	99.92% Kecenderungan pengaliran 0.01%

*) Tidak termasuk lingkup KAN



Tangerang Selatan, 01-Desember-2020
Manajer Teknis/ Pengetahuan, .

Mikhael, B.S.T
NIP. 19691103 199303 1 004

Catatan : Laboratorium hanya bertanggung jawab pada hasil analisis sampel uji yang diterima
The laboratory is responsible for the result of analysis as it accepted

Halaman 1 dari 1 halaman



PUSAT TEKNOLOGI RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA
LABORATORIUM UJI RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA

TABEL PELURUHAN

No. Dokumen : QC-002-002-120/LURR/XII/2020

RADIOISOTOP : I-131 MIBG	DATA PRODUK	
	Bentuk Produk : Serangga Bertanda I-131 MIBG Kons. Radioaktivitas : 3,28 mCi/ml Volume : 0,63 ml Total Radioaktivitas : 2,06 mCi Tanggal Kalibrasi : 02/12/2020 09:00	No. Batch : MIBG 049.09.K.30.20 Fraksi : Fraksi-Total Tgl. Produksi : 01/12/2020 08:50 Pengguna : RS Kanker Dharmas

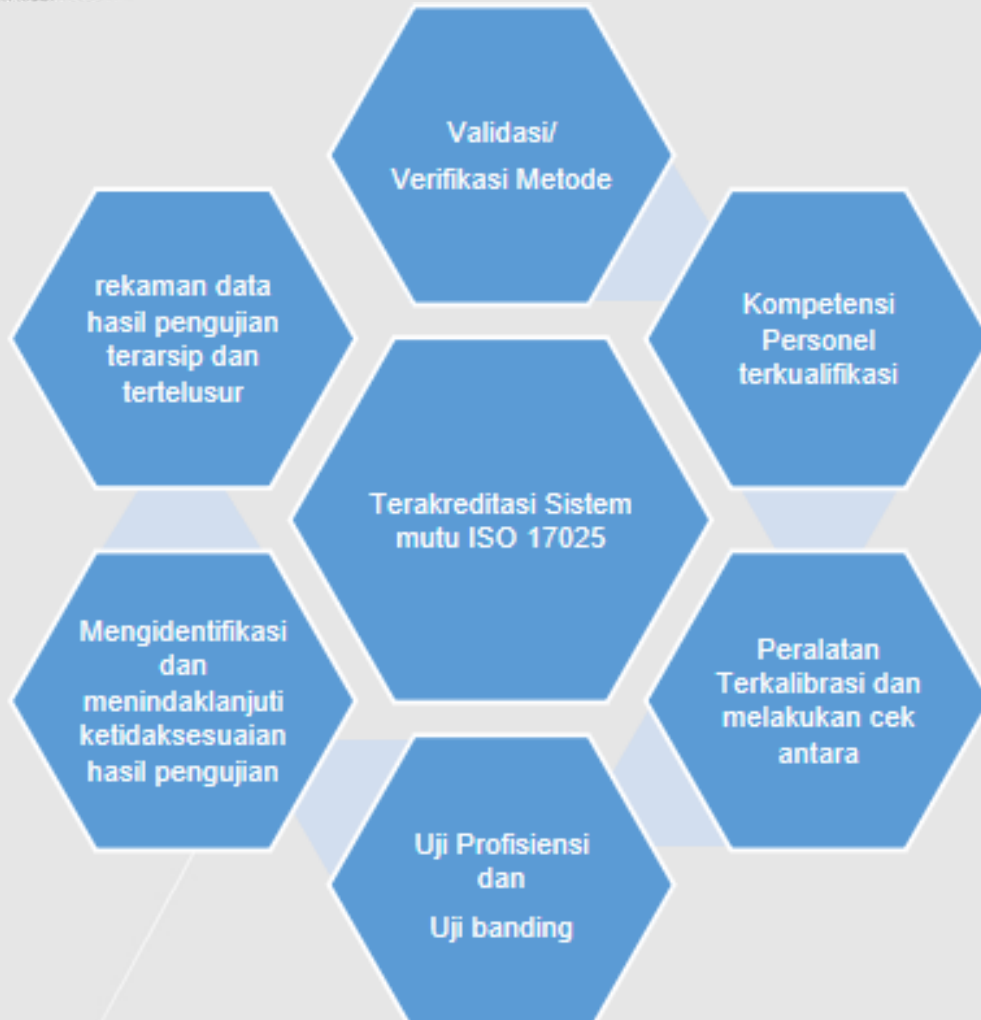
NO.	TANGGAL / JAM	KONS.RADIOAKTIVITAS mCi/ml	TOT. VOLUME ml	TOT. RADIOAKTIVITAS mCi	KETERANGAN
1	2020/12/02 09:00	3.28	0.63	2.06	
2	2020/12/03 09:00	3.01	0.63	1.89	
3	2020/12/04 09:00	2.78	0.63	1.73	
4	2020/12/05 09:00	2.53	0.63	1.59	
5	2020/12/06 09:00	2.32	0.63	1.46	
6	2020/12/07 09:00	2.13	0.63	1.34	
7	2020/12/08 09:00	1.95	0.63	1.23	
8	2020/12/09 09:00	1.79	0.63	1.13	
9	2020/12/10 09:00	1.64	0.63	1.03	
10	2020/12/11 09:00	1.51	0.63	0.95	
11	2020/12/12 09:00	1.38	0.63	0.87	
12	2020/12/13 09:00	1.27	0.63	0.80	
13	2020/12/14 09:00	1.16	0.63	0.73	
14	2020/12/15 09:00	1.07	0.63	0.67	
15	2020/12/16 09:00	0.98	0.63	0.61	
16	2020/12/17 09:00	0.90	0.63	0.56	
17	2020/12/18 09:00	0.82	0.63	0.52	
18	2020/12/19 09:00	0.75	0.63	0.47	
19	2020/12/20 09:00	0.69	0.63	0.44	
20	2020/12/21 09:00	0.63	0.63	0.40	
21	2020/12/22 09:00	0.58	0.63	0.37	
22	2020/12/23 09:00	0.53	0.63	0.34	
23	2020/12/24 09:00	0.48	0.63	0.31	
24	2020/12/25 09:00	0.45	0.63	0.28	
25	2020/12/26 09:00	0.41	0.63	0.26	
26	2020/12/27 09:00	0.38	0.63	0.24	
27	2020/12/28 09:00	0.35	0.63	0.22	
28	2020/12/29 09:00	0.32	0.63	0.20	
29	2020/12/30 09:00	0.29	0.63	0.18	
30	2020/12/31 09:00	0.27	0.63	0.17	
31	2020/12/31 09:00	0.24	0.63	0.15	



BRIN
BADAN RISET

JAMINAN MUTU HASIL PENGUJIAN

Jaminan Mutu Hasil Pengujian (JMHP) adalah serangkaian proses dan kegiatan yang dirancang untuk memastikan bahwa hasil pengujian laboratorium atau analisis yang dilakukan adalah akurat, andal (reliable), konsisten, dan dapat dipercaya.



KESIMPULAN

Quality Control produk radiofarmaka wajib ditegakkan untuk menjamin kualitas obat sehingga memiliki efikasi obat yang baik serta mematuhi peraturan yang telah ditetapkan oleh Badan Regulasi



BRIN

BADAN RISET
DAN INOVASI NASIONAL

TERIMA KASIH