

# RADIOFARMAKA DAN METODE RADIOLABELING

**Eva Maria Widyasari, M.Si**

**Pusat Riset Teknologi Radioisotop, Radiofarmakan dan Biodosimetri  
Badan Riset dan Inovasi Nasional**

**Pelatihan Analisis Zat Kimia Berbahaya dan Zat Radioaktif  
Sekolah Tinggi Intelegen Negara**

**Bandung, 10-14 Februari 2025**



**PROFESIONAL  
OPTIMIS  
PRODUKTIF**

# CURICULUM VITAE

**EVA MARIA WIDYASARI, M.Si**

Peneliti Ahli Madya, Bidang Kimia Nuklir

Organisasi Riset Tenaga Nuklir (2005-Sekarang)



S1 Kimia IPB

S2 Kimia Organik ITB

E-mail : [evam001@brin.go.id](mailto:evam001@brin.go.id)

Riset :

- ✓ Radiofarmaka untuk infeksi
- ✓ Radiofarmaka untuk kanker
- ✓ Sainifikasi tanaman obat dengan Teknik nuklir
- ✓ Guided surgery
- ✓ Kepala Bidang Senyawa Bertanda dan Radiometri (2019- 2021)
- ✓ Mengajar MK Radiofarmasi di FF Unpad; STFB

# RADIOFARMAKA



# DEFINISI

## ISOTOP

adalah unsur yang memiliki nomor atom sama tetapi memiliki nomor massa yang berbeda.

## RADIOISOTOP

adalah isotop yang dapat melepaskan energi dalam bentuk partikel ( $\alpha, \beta$ ), dan atau gelombang elektromagnetik ( $\gamma$ ) melalui proses peluruhan atau desintegrasi (radioaktivitas) untuk menjadi bentuk yang stabil

## RADIOFARMASI

Salah satu cabang ilmu pengetahuan yang berhubungan dengan penyediaan & peracikan **senyawa bertanda radioaktif** yang mempunyai kualitas farmasi, yang digunakan baik untuk tujuan **diagnosis** maupun **terapi** dalam **kedokteran nuklir**

## SEDIAAN

## RADIOFARMASI/ RADIOFARMAKA

Sediaan radioaktif yang digunakan atau dimasukkan ke dalam tubuh manusia, baik untuk tujuan **diagnosis (pemancar  $\gamma$ )** maupun **terapi (pemancar  $\beta$ )**

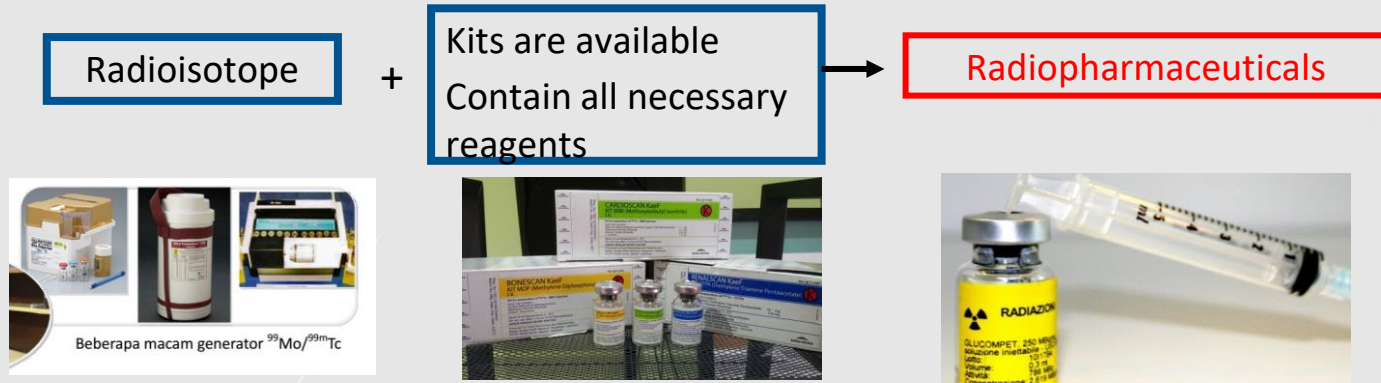


# Radiofarmaka/Senyawa bertanda (labelled compound)

**Radiofarmaka** terdiri dari dua komponen:

1. Radioisotop
2. Farmaka (protein, antibodi, senyawa anorganik & organik)

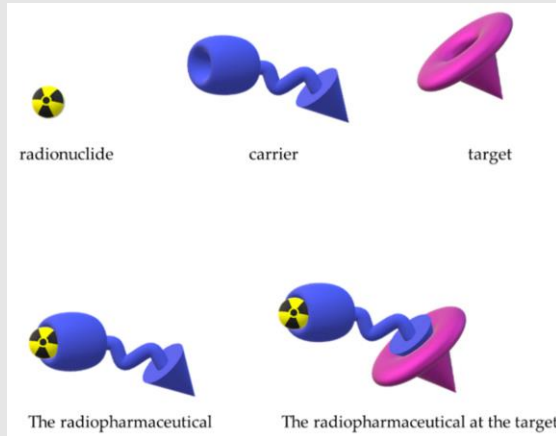
Pemilihan farmaka atas dasar preferential localization pada organ tertentu atau partisipasi dalam fungsi fisiologis organ



Karena mereka diberikan kepada manusia maka radiofarmaka harus steril dan bebas pirogen , dan harus menjalani semua tindakan pengendalian mutu yang diperlukan seperti obat konvensional

## Tujuan penggunaan radiofarmaka

Dalam kedokteran nuklir hampir 95 % dari radiofarmaka digunakan untuk tujuan diagnostik , sedangkan sisanya digunakan untuk terapi.



### Radiofarmaka diagnostic

- SPECT (radiofarmaka berbasis teknesium-99m)
- PET

**Radiofarmaka terapi :** Radiofarmaka untuk terapi dapat menyebabkan kerusakan jaringan oleh radiasi.

- palliative radiopharmaceuticals
- Immunotherapeutic radiopharmaceuticals
- radiation synovectomy





# Radiofarmaka yang Ideal

## 1. Tersedia dengan mudah

- ❖ mudah diproduksi, murah, dan tersedia di semua fasilitas kedokteran nuklir
- ❖ pembuatan radionuklida atau senyawa bertanda dengan metode yang sulit akan meningkatkan biaya
- ❖ Jarak geografis antara pengguna dan pemasok dapat membatasi ketersediaan radiofarmaka berumur paro pendek.

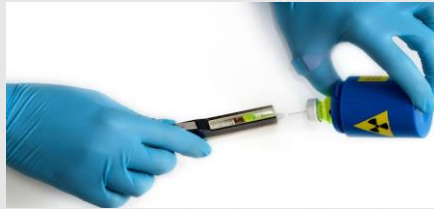
## 2. Waktu Paruh Pendek yang Efektif

- ❖ Waktu paruh fisik tidak tergantung pada kondisi fisikokimia dan merupakan karakteristik untuk radionuklida yang diberikan
- ❖ Radiofarmaka yang diberikan akan meluruh melalui ekskresi feses atau kemih, keringat, atau mekanisme lainnya.
- ❖ Peluruhan RF dalam tubuh dipengaruhi oleh peluruhan fisika dari radionuklida dan eliminasi biologis RF

# Radiofarmaka yang Ideal

## 3. Tidak Ada Emisi Partikel

- ❖ Tidak menggunakan **partikel alfa atau beta** untuk keperluan diagnostik karena menyebabkan **kerusakan radiasi pada jaringan**
- ❖ Pemancar alfa dan beta berguna untuk **terapi**, karena kerusakan radiasi yang efektif pada sel abnormal



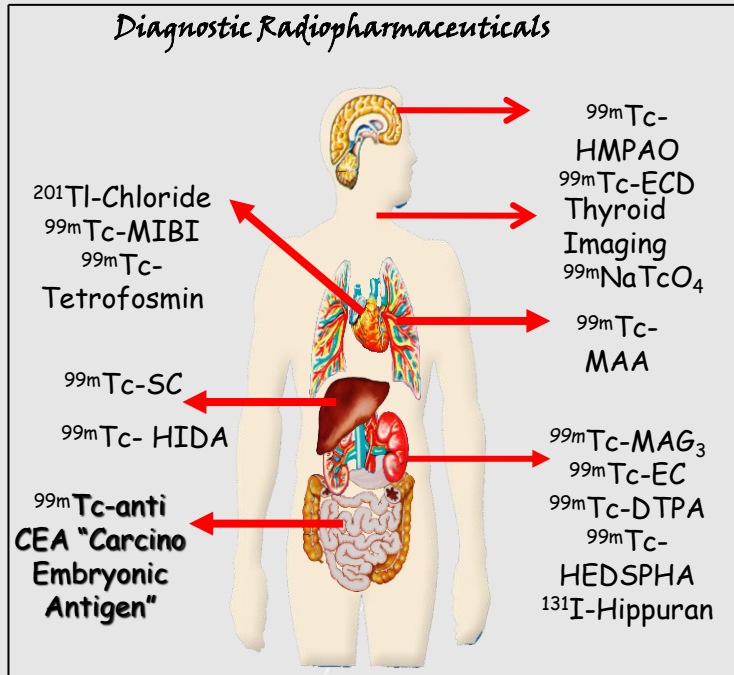
## 4. Memancarkan Electron Capture atau Isomeric Transition

- ❖ studi diagnostik, radionuklida harus memancarkan radiasi  $\gamma$  dengan energi pilihan antara **30 -300 keV**.
- ❖  $<30$  keV, sinar diserap oleh jaringan dan tidak terdeteksi oleh detektor NaI (TI).
- ❖  $>300$  keV, kolimator tidak efektif dan mengurangi resolusi

## 5. Tingginya Rasio Target Terhadap Non Target

- ❖ RF **terlokalisasi pada organ yang diamati** karena aktivitas dari daerah yang bukan target dapat mengaburkan detail gambar organ target.
- ❖ Diagnosis penyakit yang tepat dan **radiasi minimum** (tidak tersebar ke organ selain target)

## Mekanisme lokalisasi pada pengembangan radiofarmasi untuk pencitraan kedokteran nuklir



- Difusi pasif:**  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA pencitraan otak,  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA aerosol
- Pertukaran ion:** penyerapan  $^{99m}\text{Tc}$ -fosfonat kompleks dalam tulang
- Penyumbatan kapiler:** partikel  $^{99m}\text{Tc}$ -macroaggregated albumin (MAA) terperangkap di kapiler paru-paru.
- Fagositosis:** penghilangan partikel koloid  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur oleh reticuloendothel sel lial di hati, limpa, dan sumsum tulang.
- Transport aktif:** Serapan  $^{131}\text{I}$  dalam tiroid, serapan  $^{201}\text{Tl}$  dalam miokardium.
- Penyerapan sel:** penyerapan  $^{99m}\text{Tc}$ -sel darah merah oleh limpa.
- Metabolisme:** serapan  $^{18}\text{F}$ -FDG di jaringan miokard dan otak.
- Pengikatan reseptor:** pengikatan  $^{11}\text{C}$ -dopamin ke reseptor dopamin di otak.
- Lokalisasi kompartemen:**  $^{99m}\text{Tc}$ -sel darah merah untuk mempelajari blood pool
- Kompleks Antigen-antibodi :** Antibodi bertanda  $^{131}\text{I}$ -,  $^{111}\text{In}$ -, dan  $^{99m}\text{Tc}$  untuk melokalisasi tumor
- Kemotaksis:** leukosit bertanda  $^{111}\text{In}$  untuk melokalisasi infeksi

# Faktor yang perlu diperhatikan dalam desain radiofarmaka baru

## 1. Kecocokan/kesesuaian (**compatibility**)

Senyawa dapat berikatan dengan radionuklida

## 2. Stokiometri

Jumlah senyawa dan radionuklida harus diketahui dengan baik, senyawa organik. Jumlah Tc-99m dalam larutan  $^{99m}\text{Tc}$ -perteknetat hasil elusi =  $10^{-9}$  M (sangat kecil), jumlah  $\text{SnCl}_2$  sebagai reduktor biasanya  $10^3$ - $10^6$  kali dari jumlah  $^{99m}\text{TcO}_4^-$

## 3. Muatan listrik dari molekul

Muatan listrik menentukan kelarutannya dalam berbagai pelarut. Ada beberapa radiofarmaka yang mengharuskan mempunyai muatan listrik tertentu, misal untuk otak bermuatan netral, untuk jantung bermuatan positif

## 4. Ukuran molekul

Sangat penting dalam menentukan absorpsi senyawa oleh sistem biologis. Molekul yang besar dengan  $\text{BM} \pm 60.000$  tidak tersaring dalam glomerulus ginjal.

# Faktor yang perlu diperhatikan dalam desain radiofarmaka baru

## 5. Ikatan dengan protein

- Hampir semua obat akan berikatan dengan protein plasma, ikatan paling besar dengan albumin
- Pada pH rendah, protein plasma bermuatan lebih positif, maka radiofarmaka yg berbentuk anion akan cepat berikatan dengannya
- Ikatan dengan protein mempengaruhi distribusinya dalam jaringan dan plasma clearance RF serta uptake terhadap organ yang dituju

## 6. Kelarutan (Solubility)

- RF obat suntik harus larut dalam air sesuai pH darah (7,4) isohidris dan isotonis
- RF yang larut dalam lemak akan mudah berdifusi menembus membran sel, sehingga RF dapat menembus membran sel

# Faktor yang perlu diperhatikan dalam desain radiofarmaka baru

## 7. Stabilitas

- Hal yang sangat penting dalam penandaan
- Stabil secara in vitro dan in vivo, karena hasil penguraian menyebabkan biodistribusi yang tidak diinginkan
- Temperatur, pH, dan cahaya mempengaruhi stabilitas sediaan

## 8. Biodistribusi

- Tujuan mempelajari efikasi dan kemanfaatan RF
- Distribusi dalam jaringan memberi gambaran sejauh mana radiofarmaka yang diuji terakumulasi dalam *Organ of interest*
- Harus ditentukan untuk radiofarmaka termasuk distribusi dalam jaringan, *plasma clearance*, *blood clearance*, urinary excretion dan fecal excretion.
- *Plasma clearance* memberikan gambaran kecepatan lokalisasi dalam jaringan



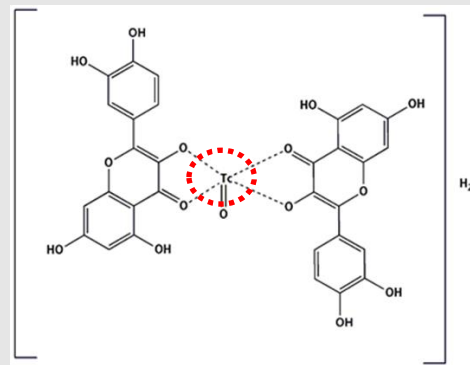
# SENYAWA BERTANDA BAHAN ALAM



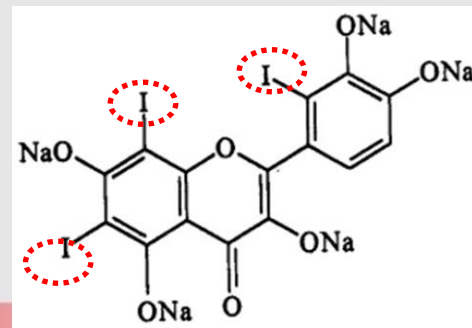
Quercetin

Diagnostik/Radiotracer

Theragnostik/Radiotracer



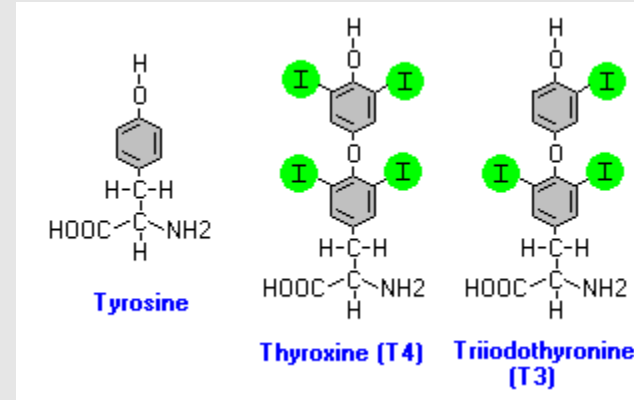
$^{99m}\text{Tc}$ - Quercetin



$^{131}\text{I}$ - Quercetin

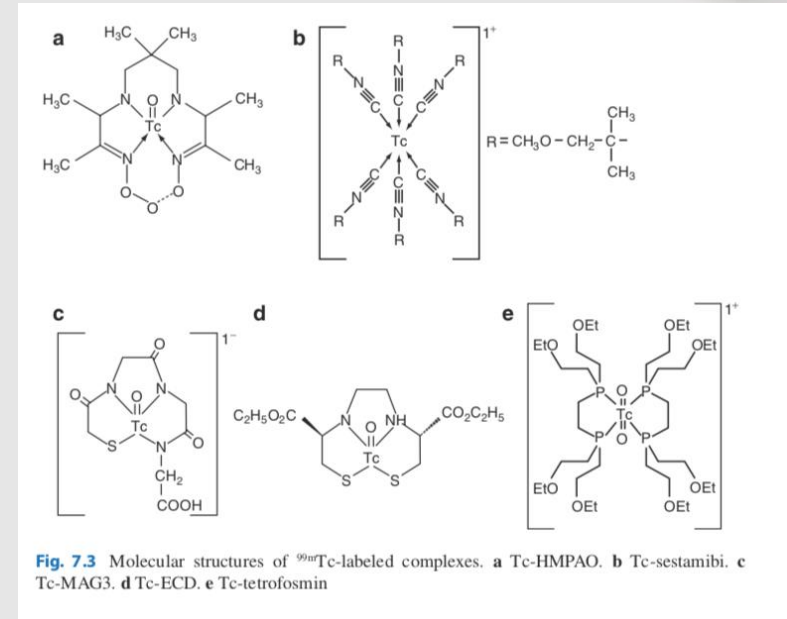
Isotope exchange	$^{125}\text{I}$ -labeled T3 and T4
Introduction of a foreign label	$^{14}\text{C}$ -, $^{35}\text{S}$ -, and $^3\text{H}$ -labeled compounds
	All $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radiopharmaceuticals
	$^{125}\text{I}$ -labeled proteins
	$^{125}\text{I}$ -labeled hormones
	$^{111}\text{In}$ -labeled cells
Labeling with bifunctional chelating agent	$^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose
	$^{111}\text{In}$ -DTPA-albumin
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-antibody
Biosynthesis	$^{75}\text{Se}$ -selenomethionine
	$^{57}\text{Co}$ -cyanocobalamin
	$^{14}\text{C}$ -labeled compounds
Recoil labeling	$^3\text{H}$ -labeled compounds
	Iodinated compounds
Excitation labeling	$^{123}\text{I}$ -labeled compounds (from $^{123}\text{Xe}$ decay)
	$^{77}\text{Br}$ -labeled compounds (from $^{77}\text{Kr}$ decay)

- ✓ satu atau lebih atom dalam suatu molekul **digantikan oleh isotop dari unsur yang sama** yang memiliki nomor massa berbeda
- ✓ induknya identik sehingga memiliki **sifat biologis dan kimia yang sama**
- ✓ contoh : senyawa  $^{125}\text{I}$ -triiodothyronine (T3),  $^{125}\text{I}$ -thyroxine (T4), dan  $^{14}\text{C}$ -,  $^{35}\text{S}$ -, dan  $^3\text{H}$ .
- ✓ Reaksi bersifat **reversibel** sehingga dapat diganti dengan unsur radioaktif



# Senyawa Bertanda Asing

- Radionuklida **asing** bagi molekul
- Radionuklida dimasukkan ke dalam molekul yang memiliki **peran biologis yang diketahui**, terutama oleh pembentukan ikatan kovalen kovalen atau koordinat. Contoh:  $^{99m}\text{Tc}$ -albumin,  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA
- Perlu diperhatikan **stabilitas in vivo** dan perubahan dalam sifat kimia dan biologis senyawa bertanda yang terbentuk
- Reaksi kompleks**, yaitu lebih dari satu atom menyumbangkan sepasang elektron ke atom akseptor asing, yang biasanya merupakan logam transisi. Sebagian besar senyawa bertanda  $^{99m}\text{Tc}$





- **reaksi biokimia**, dilakukan oleh organisme hidup
- Reaksi terjadi dalam suatu proses metabolisme
- Biasanya secara **enzimatis**
- Menghasilkan suatu **metabolit atau molekul biologis**
- Secara **in vitro sangat sulit**, atau tidak mungkin dilakukan

## CARA :

Sumber radionuklida dimasukkan dalam suatu sistem biologis yang sudah dipilih untuk membentuk senyawa bertanda yang diinginkan.

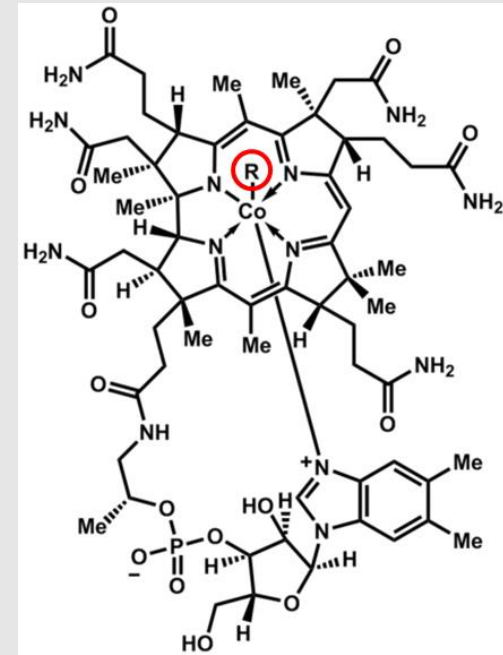
## KELEBIHAN :

Dapat diperoleh senyawa bertanda yang mempunyai isomer optik sesuai bentuk alamiahnya  
*contoh : asam amino bertuk L.*

## KELEMAHAN :

- senyawa bertanda murni sulit diperoleh
- proses pemurnian yang panjang dan sulit.

*Contoh : L-<sup>35</sup>S-metionin, <sup>14</sup>C-glukosa*



# KONTROL KUALITAS RADIOFARMAKA

# Kontrol Kualitas RF



Tujuan :

Memastikan

1. Potensi
2. Identitas Produk
3. Keamanan secara biologi
4. Efikasi RF



# Karakteristik Fisika

Kejernihan, Warna, ukuran partikel



Radiopharmaceuticals	Appearance	Colour
$^{99m}\text{Tc}$ -MAA	Turbid	White
$^{99m}\text{Tc}$ -sulphur colloid	Turbid	Milky
Others $^{99m}\text{Tc}$ -Radiopharmaceuticals	Clear	Colorless
$^{131}\text{I}$ -Iodide	Clear to amber	Colorless
$^{32}\text{P}$ -Na-Phosphate	Clear	Colorless
$^{32}\text{P}$ -Chromic phosphate	Turbid	Turquoise

## Syarat koloid

partikel RES  $\sim 100$  nm;

$^{99m}\text{Tc}$ -sulphur colloid (0,1 – 1  $\mu\text{m}$ )

$^{99m}\text{Tc}$ -MAA (10-100  $\mu\text{m}$ )

tidak boleh lebih dari 150  $\mu\text{m}$

# pH dan kekuatan Ion

- pH ideal = 7,4 (pH darah)
- variasi dari pH 2 – 9
- Syarat lain : Kekuatan ionik, isotonisitas, osmolaritas
- Setiap radiofarmaka memiliki pH optimum masing-masing agar tetap stabil dan dapat mencapai kondisi optimum dalam penandaan

Radiopharmaceuticals	pH	
Na <sup>131</sup> I	Basa (>11)	Menghindari terjadinya evaporasi larutan iodin
Larutan <sup>111</sup> InCl <sub>3</sub>	Asam (1-3)	Menghindari terjadinya presipitasi senyawa <sup>111</sup> InOH
<sup>99m</sup> Tc-exametazime	6.5-7.5	Larutan menjadi tidak stabil pada pH 9.0 – 9.8

# Kemurnian Radionuklida (KRN)

Pengotor radionuklida adalah kontaminan radioaktif yang dapat diperoleh dari proses produksi atau metode pembuatan radionuklida tersebut.

Radionuklida yang diperoleh dari proses fisi biasanya menghasilkan lebih banyak pengotor dibandingkan reaksi inti di dalam siklotron atau reactor. Hal ini disebabkan pada reaksi fisi dihasilkan lebih banyak radionuklida.

Pengotor Target juga merupakan kontaminan radionuklida

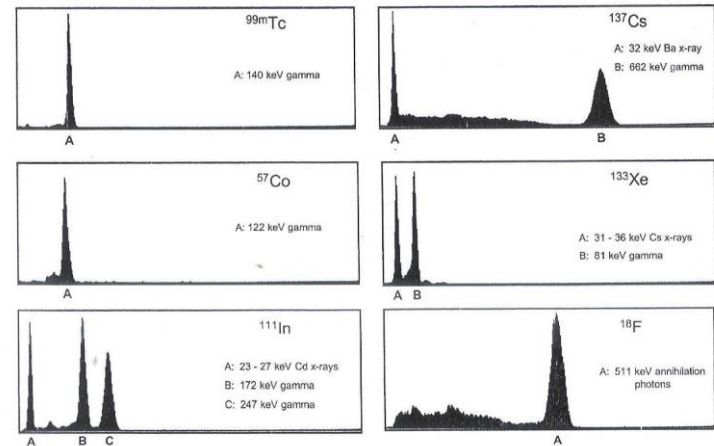
Pemurnian radionuklida biasanya dilakukan melalui serangkaian metode reaksi pemurnian. Tahap ini biasanya dilakukan pada proses produksi.

# Kemurnian Radionuklida (KRN)

Radionuklida yang digunakan untuk radiofarmaka biasanya berasal dari radioisotop “induk” :

- $^{99m}\text{Tc} \rightarrow ^{99}\text{Mo}$
- $^{131}\text{I} \rightarrow ^{130}\text{Te}$
- $^{68}\text{Ga} \rightarrow ^{68}\text{Ge}$
- $^{186}\text{Re} \rightarrow ^{185}\text{Re}$

Penentuan kemurnian radionuklida dilakukan menggunakan **multi channel Analyzer (MCA)** dan **dose calibrator** → kedua alat ini dapat membedakan jenis radioisotope berdasarkan energi, jenis peluruhan dan waktu paro.



# Konsentrasi Radioaktif

- Mengukur dosis dari Radiofarmaka yang akan diinjeksikan ke pasien
- Alat ukur = dose calibrator
- satuan mCi/mL

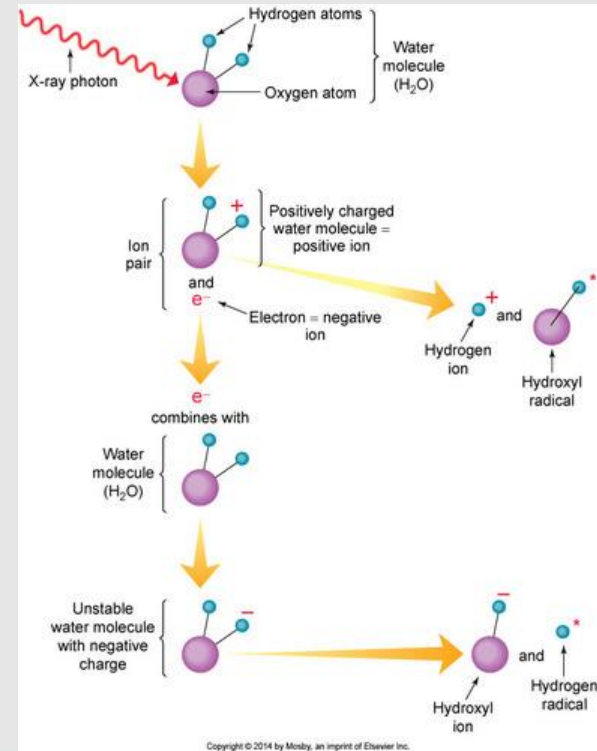
Contoh:

- $^{99m}\text{Tc}$ -etambutol untuk diagnosis TB: 5-10 mCi/2mL
- $^{99m}\text{Tc}$ -MDP untuk bone scan : 20-30 mCi/2mL



# Aktivitas Spesifik

- Radioaktivitas per gram (mCi/g)
- Dalam beberapa kasus, penandaan harus dilakukan menggunakan radionuklida dengan aktivitas spesifik yang tinggi. Dalam hal ini perlu dirancang metode penandaan yang tepat.
- Di sisi lain, tingginya aktivitas spesifik juga dapat menyebabkan radiolysis sehingga perlu menjadi perhatian.



# Radiolisis

Radiolisis adalah penguraian yang terjadi diakibatkan adanya paparan radiasi yang dipancarkan oleh suatu radionuklida yang ada didalamnya.

Semakin tinggi aktifitas spesifiknya, semakin besar efek radiolisis yang ditimbulkan.

Ketika ikatan kimia di dalam suatu molekul putus karena radiasi di dalamnya, maka proses tersebut dinamakan autoradiolisis.

Radiasi juga dapat menguraikan pelarut, menghasilkan radikal bebas yang dapat memutuskan ikatan kimia dari senyawa bertanda, proses ini dinamakan indirect radiolysis. Contoh : radiasi dari suatu senyawa bertanda dapat menguraikan molekul air menghasilkan  $H_2O_2$  atau radikal bebas perhidroksil yang mampu mengoksidasi molekul bertanda lainnya.

Untuk mencegah terjadinya indirect radiolysis, maka pH pelarut harus bersifat netral karena reaksi akan terjadi pada kondisi asam atau basa.

# Kemurnian Radiokimia (KRK)

Merupakan persentase radioaktivitas dalam suatu bentuk kimia tertentu dibandingkan radioaktivitas total.

Hal-hal yang mempengaruhi kemurnian radiokimia yang ada dalam suatu sediaan berasal dari :

- Pelarut
- pH
- Cahaya
- Reduktor/oksidator
- Radiolisis
- Penguraian selama penyimpanan
- Kandungan logam

# Kemurnian Radiokimia (KRK)

Adanya pengotor radiokimia dapat menyebabkan :

- Hasil bias pada hasil biodistribusi disebabkan uptake yang tinggi bukan pada target.
- Radioaktifitas background yang tinggi menyebabkan interpretasi pencitraan yang sulit.
- Contoh : adanya pengotor  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate >5% pada sediaan  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP menyebabkan tingginya uptake di organ lambung dan kelenjar tiroid.

Nilai kemurnian radiokimia rata-rata yang disarankan adalah > 95%, tetapi USP 27 memberikan Batasan untuk beberapa sediaan radiofarmasi dalam rentang 80-97%, tergantung dari jenis sediaan.

# Penentuan Kemurnian Radiokimia (KRK)

## Gas chromatography

- Untuk senyawa yang mudah menguap, tidak mudah digunakan.

## HPLC(*High-performance Liquid Chromatography*) dengan detector radioaktif

- Digunakan dalam penentuan kemurnian radiokimia karena resolusi tinggi, dapat digunakan untuk senyawa organik maupun non organik, dan molekul yang tidak mudah menguap.

## Solid phase extraction

- Menggunakan suatu cartridge yang mengandung fase padat (Sep-Pak). Radiofarmaka akan terabsorpsi pada fase padat. Apabila dialiri pelarut yang berbeda, maka radiofarmaka akan terpisah dari gotornya.

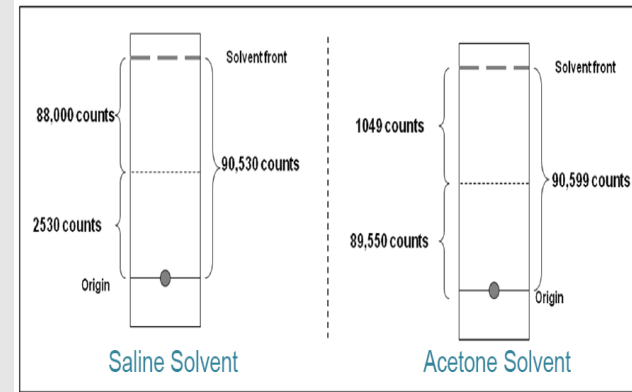
## Kromatografi kertas dan kromatografi lapis tipis

- Metode yang umum digunakan dalam pembuatan radiofarmaka. Metode ini mudah, praktis dan cepat, serta hanya membutuhkan sampel sebanyak 2-4 $\mu$ L. Harus diperhatikan mengenai kontaminasi terhadap peralatan yang digunakan.

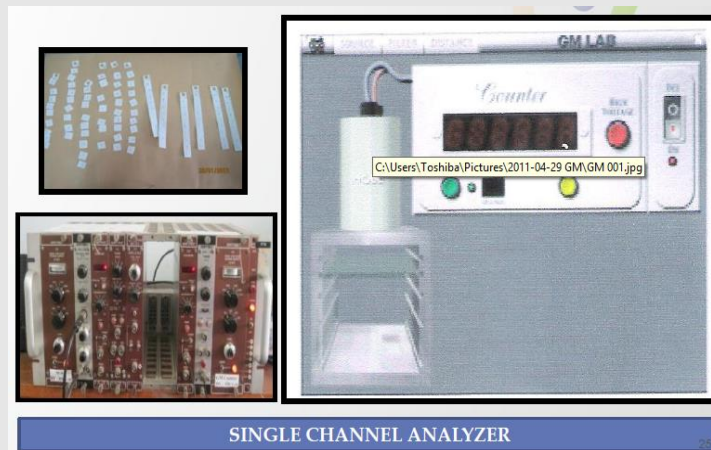


# Kemurnian Radiokimia (KRK)

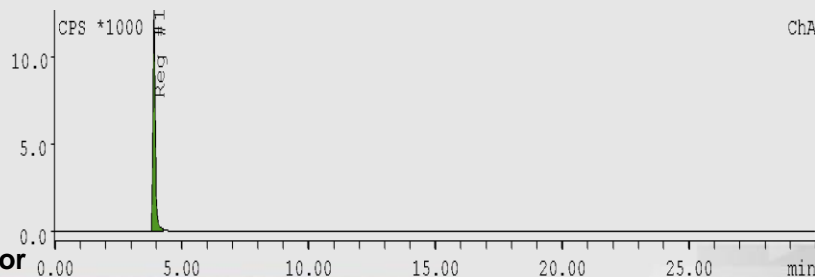
- Untuk memperoleh hasil yang akurat, biasanya digunakan lebih dari 1 metode kromatografi. Biasanya digunakan dua atau tiga system kromatografi
- Contoh sistem kromatografi kertas untuk for  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP



# Peralatan yang digunakan



HPLC with gamma radioactivity detector



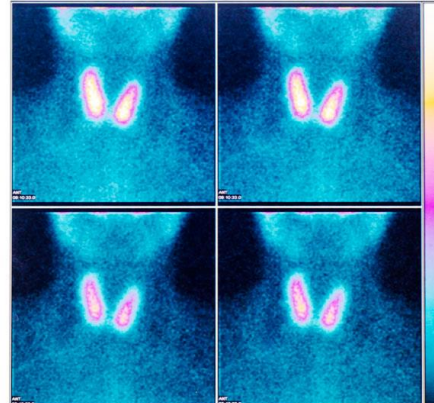
# Kemurnian Kimia

Penentuan pengotor kimia yang terkandung dalam suatu sediaan radiofarmasi

Dilakukan untuk memastikan dan menjamin bahwa radiofarmaka tidak memiliki efek toksik yang disebabkan senyawa kimia lain sehingga menghasilkan pencitraan yang akurat.

Contoh:

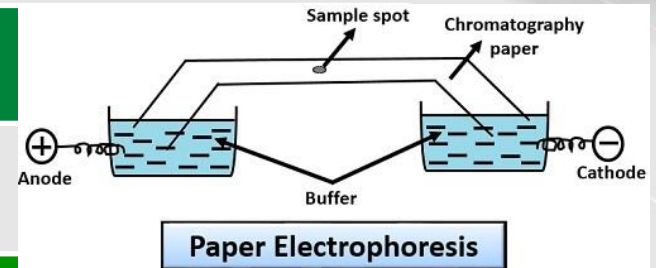
- $Al^{3+} > 10 \mu\text{g/mL}$ 
  - Meningkatkan uptake di hati
  - Pada penandaan of  $^{99m}\text{Tc}$ -Sulphur coloid, dapat menghasilkan senyawa kompleks tidak larut air dengan buffer fosfat dan meningkatkan uptake di paru=paru.
- Iodium non-radioaktif akan berkompetisi dengan radioiodium sehingga menurunkan uptake Radioiodium di kelenjar tiroid



# Muatan listrik radiofarmaka

Radiofarmaka yang digunakan untuk :

- Jantung : bermuatan positif
- Otak : netral
- Ginjal : ion (+/-)



Menentukan kelarutan dalam berbagai pelarut.

Semakin tinggi muatan listriknya, maka semakin mudah larut di dalam air.

Molekul yang bersifat non-polar akan lebih mudah larut dalam pelarut organik dan lemak.

Ditentukan dengan metode elektroforesis kertas

# Lipofilisitas

---

Derajat lipofilisitas dinyatakan dalam bentuk log koefisien partisi.

---

Derajat lipofilisitas ditetapkan melalui metode ekstraksi antara pelarut organik (oktanol) dengan pelarut air

---

$\text{Log } P = (\text{fase oktanol} / \text{fase air})$

---

Radiofarmaka yang digunakan untuk sidik jantung dan otak harus memiliki sifat lipofil (mudah larut dalam fase organik) dengan nilai,  $P \geq 3$  (1000 kali lebih larut dalam pelarut oktanol dibandingkan dalam pelarut air)

# Solubility

- Untuk sediaan injeksi, sediaan harus dalam larutan air dengan pH sesuai dengan pH darah (7,4)
- Kelarutan suatu radiofarmaka sangat mempengaruhi lokalisasinya pada organ. Semakin larut dalam pelarut organik, maka semakin besar juga difusinya ke dalam membrane sel sehingga lokalisasinya juga semakin besar di dalam organ.
- Faktor-faktor yang mempengaruhi kelarutan dalam fase organic :
  - Ikatan dengan protein akan menurunkan kelarutan dalam fase organik.
  - Obat-obatan yang bersifat ionik akan menurunkan kelarutan dalam fase organik
  - Obat-obatan yang bersifat nonpolar biasanya bersifat larut dalam fase organik. Hal ini dapat memudahkan difusi ke dalam membrane sel
- Kelarutan dalam fase organik memainkan peran yang sangat penting dalam distribusi secara in-vivo dan lokalisasinya dalam tubuh.

# Ikatan dengan Protein

Setiap obat, baik yang radioaktif maupun tidak, dapat berikatan dengan protein plasma dengan nilai yang bervariasi.

Protein target yang utama adalah albumin, tetapi ada pula yang berikatan dengan secara spesifik dengan globulin ataupun protein lain.

Indium, gallium dan beberapa ion logam lain akan terikat kuat dengan transferrin yang ada di dalam plasma.

Ikatan dengan protein sangat ditentukan oleh muatan listrik dari molekul radiofarmaka, pH, sifat alamiah protein dan konsentrasi anion dalam plasma.

# Ikatan dengan protein

Pada pH rendah, muatan listrik protein plasma akan bersifat lebih positif sehingga obat yang berifat anion akan terikat lebih kuat.

Protein biasanya memiliki gugus hydroxyl, carboxyl, dan senyawa amino. Selain itu konfigurasi protein tersebut menentukan tingkat dan kekuatan ikatan terhadap radiofarmaka.

Logam khelat dapat menggantikan ion logam dengan protein karena afinitasnya yang lebih tinggi terhadap protein. Proses tersebut dinamakan transkhelasi dan dapat menyebabkan putusya ikatan kompleks pada in-vivo

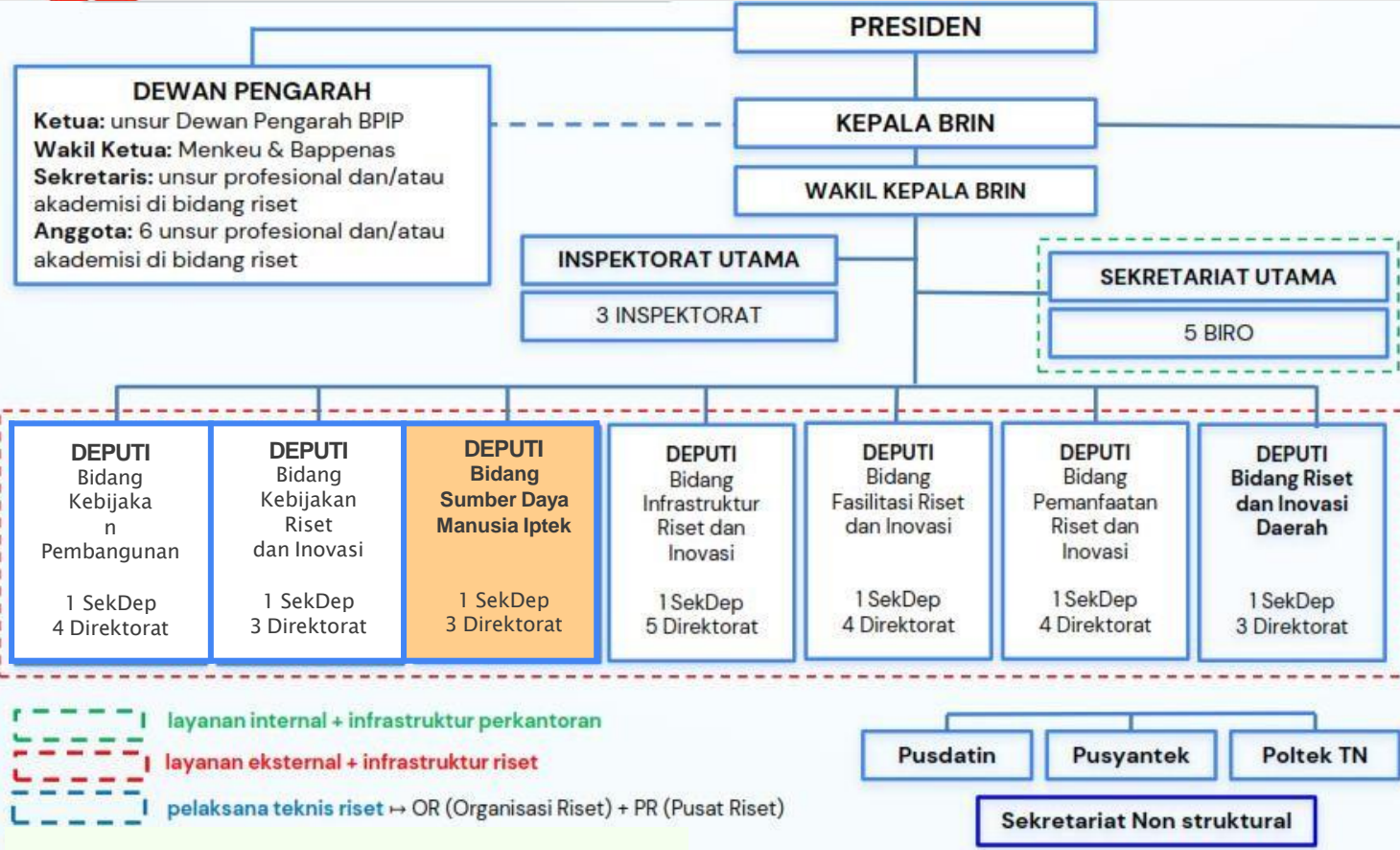
Ikatan dengan protein dilakukan sebelum melakukan uji klinis, karena mempengaruhi distribusinya dalam jaringan dan pembersihan dalam plasma dari suatu radiofarmaka serta uptake nya terhadap organ target.

Penentuan ikatan dengan protein plasma dilakukan dengan cara protein yang telah ditambahkan sediaan radiofarmasi dipresipitasi menggunakan asam trikloroasetat dan diukur berapa banyak radioaktivitas yang terkandung dalam endapannya.

# PERANAN BRIN DALAM PENGEMBANGAN DAN PENELITIAN RADIOFARMAKA



# Struktur Organisasi BRIN



- Organisasi Riset**
- OR Kebumian dan Maritim
  - OR Hayati dan Lingkungan
  - OR Pertanian dan Pangan
  - OR Kesehatan
  - OR Arkeologi, Bahasa dan Sastra
  - OR Ilmu Pengetahuan Sosial dan Humaniora
  - OR Tenaga Nuklir**
  - OR Tata Kelola Pemerintahan, Ekonomi dan Kesejahteraan Masyarakat
  - OR Energi dan Manufaktur
  - OR Nanoteknologi dan Material
  - OR Elektronika dan Informatika
  - OR Penerbangan dan Antariksa

   layanan internal + infrastruktur perkantoran  
   layanan eksternal + infrastruktur riset  
   pelaksana teknis riset → OR (Organisasi Riset) + PR (Pusat Riset)

# ALIRAN PROSES BISNIS OR TENAGA NUKLIR



# RESEARCH CENTERS IN RESEARCH ORGANIZATION FOR NUCLEAR ENERGY

## PRTABN

Pusat Riset Teknologi Analisis Berkas Nuklir

## PRTRN

Pusat Riset Teknologi Reaktor Nuklir

## PRTBNLR

Pusat Riset Teknologi Bahan Nuklir dan Limbar Radioaktif

## PRTA

Pusat Riset Teknologi Akselerator

## PRTRRB

Pusat Riset Teknologi Radioisotop Radiofarmaka dan Biodosimetri

## PRTPR

Pusat Riset Teknologi Proses Radiasi

## PRTKR

Pusat Riset Teknologi Keselamatan Radiasi



**1958**

National Nuclear  
Energy Agency



**1965**

First research  
reactor in Indonesia  
(Triga Mark) start-  
up in Bandung  
Nuclear Center  
(upgraded to 2 MW)



**1967**

First Nuclear  
Medicine Service  
located in  
Bandung



**1982**

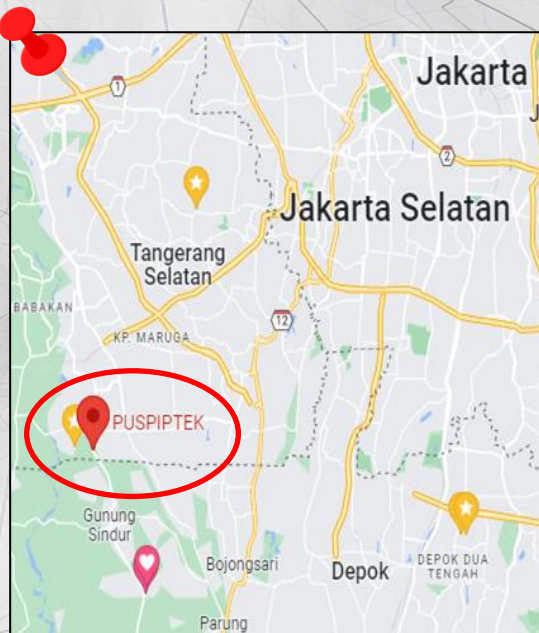
“Kartini” Reactor  
in Yogyakarta  
Nuclear Center  
(300 KW)



**1988**

Multipurpose  
Reactor  
“Siwabessy” in  
Puspisstek Research  
Park (Max ~30 MW)

# SAINS AND TECHNOLOGY AREA (KST) BJ HABIBIE BRIN SERPONG – TANGERANG SELATAN



MAP



MAIN GATE



KST. BJ HABIBIE BRIN

## PRTRBB-ORTN-BRIN : Radioisotope and Radiopharmaceutical Research, Production, QC Facilities



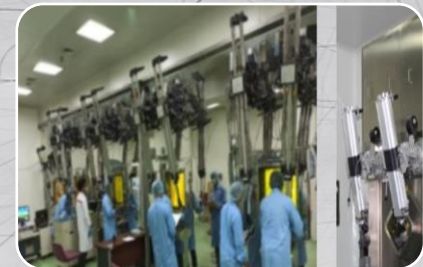
Established on  
December 1989



Research facilities for  
Radioisotope and  
Radiopharmaceuticals  
Development

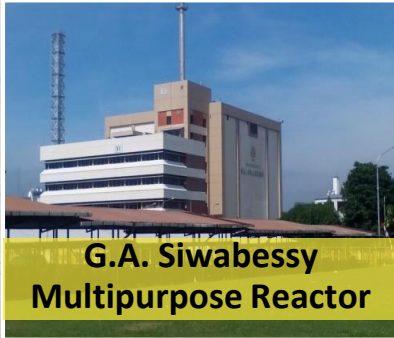


GMP facilities for  
Radiopharmaceutical  
Cold-kit Production



Hot-lab for  
Radionuclide and  
Labelled Compound  
Production

# **PRTRBB-ORTN-BRIN** : Radioisotope and Radiopharmaceutical Research, Production, QC Facilities





Nuclear Energy  
Regulatory Agency of  
Indonesia

Radiation safety  
supervision in  
accordance with the  
provisions of applicable  
laws and regulations



**BRIN**  
BADAN RISET  
DAN INOVASI NASIONAL

- National Research and Innovation Agency of Indonesia (BRIN)
- The Research Organization for Nuclear Energy (ORTN)
- The Research Center for Radioisotope, Radiopharmaceutical and Biodosimetry Technology (PRTRRB)

- Research and development
- Technology transfer



Toll Manufacturing:

- **Labelled compounds** → commercialization
- **Cold kit** → production personnel, QA, QC



Indonesian state-owned pharmaceutical  
company



End Users

- Hospitals
- Patients



**BADAN POM RI**

Indonesian FDA

Radiopharmaceuticals  
control in accordance  
with the provisions of  
laws and regulations

# AVAILABILITY OF DIAGNOSTIC/THERAPEUTIC RPs IN INDONESIA



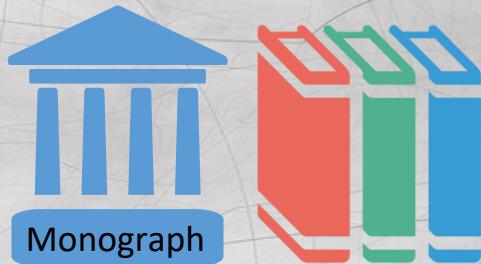
>90% national demand for diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals is fulfilled with imports



Local production of diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals can fulfill the national demand for <10%

# STANDARD REFERENCES

---



Indonesian Pharmacopoeia

---



International Atomic Energy  
Agency (IAEA) Tecdoc

---



International Pharmacopoeia by  
WHO

---



US Pharmacopoeia

---



X



Collaborate Since 2011



Produk Hasil Litbang

**IPTEK NUKLIR**



BANGGA BUATAN  
INDONESIA

## OUR PRODUCTS

2013



**Renalscan Kaef  
(Kit DTPA)**



**Bonescan Kaef  
(kit MDP)**



**Cardioscan Kaef  
(kit MIBI)**

2016

2019

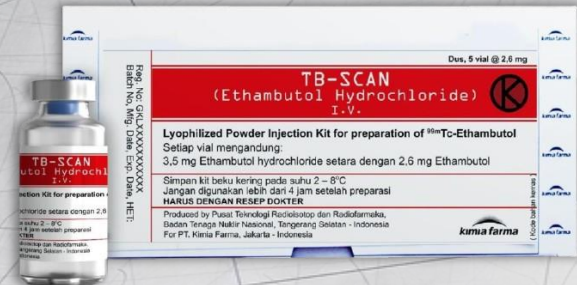
2021



**T-Bone Kaef  
 (153Sm-EDTMP)**



**Endoneuroscan Kaef  
 (131I-MIBG)**



**TB-SCAN  
 (Ethambutol Hydrochloride)**



Labelled Compound

## For SPECT scan



Iodine-131 MIBG (NEUROENDOSCAN KaeF): *neuroblastoma diagnosis*



Cold Kits for radiopharmaceutical  
preparation



1. MDP cold kits (BONESCAN KaeF): *bone imaging*
2. DTPA cold kits (RENALSCAN KaeF): *kidney imaging, GFR estimation, renal perfusion assessment*
3. MIBI cold kits (CARDIOSCAN KaeF): *myocardial perfusion imaging*
4. Ethambutol cold kits (TB-SCAN): *extrapulmonary tuberculosis detection*

# THERAPEUTIC RADIOPHARMACEUTICALS PRODUCED IN PRTRRB FACILITIES



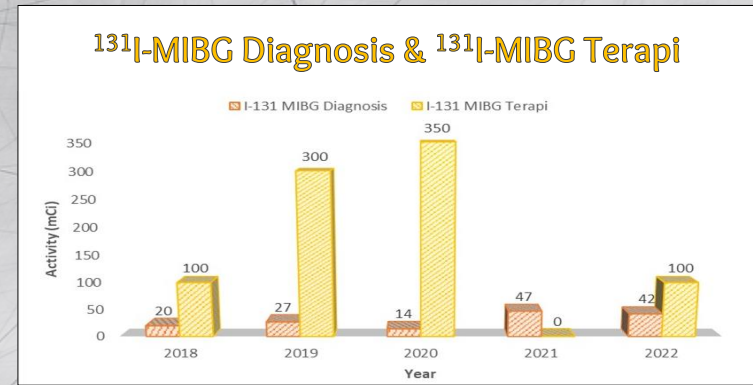
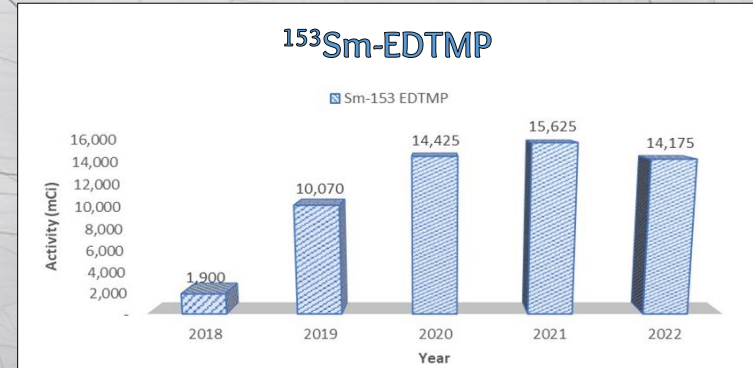
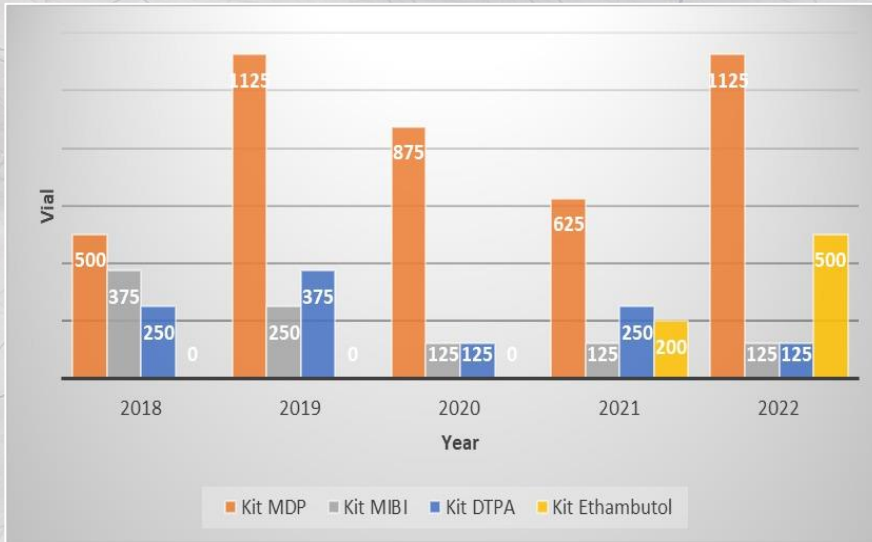
**Samarium-153 EDTMP (T-BONE KaeF)  
for Palliative treatment of bone  
metastases**



**Iodine-131 MIBG for Neuroblastoma  
Therapy**

# RADIOPHARMACEUTICAL PRODUCTION IN BRIN (2018-2022)

Radiopharmaceutical production is dominated by the **MDP Kit** and also **<sup>153</sup>Sm-EDTMP**, because the prevalence of cancer patients in Indonesia is still high.

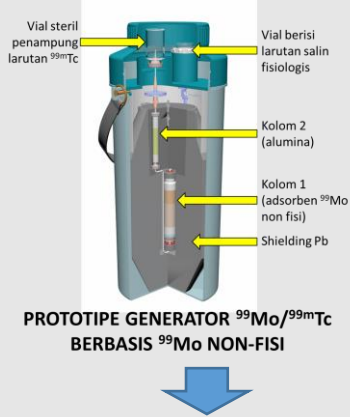


# RESEARCH ACTIVITIES



**BRIN**  
BADAN RISET  
DAN INOVASI NASIONAL

# Status Terkini Pengembangan Generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$



PROTOTYPE GENERATOR  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$   
BERBASIS  $^{99}\text{Mo}$  NON-FISI

**Yield  $^{99\text{m}}\text{Tc} > 90\%$**

## DESKRIPSI

Menggunakan  $^{99}\text{Mo}$  bukan dari hasil fisi Uranium melainkan hasil aktivasi neutron dari molybdenum alam ( $^{98}\text{Mo}$ )

Menggunakan adsorben nanomaterial **Mesopori Gamma Alumina (MGA)** yang dikembangkan dan diproduksi sendiri di PRTRRB (Patent TERDAFTAR, P00201903951 )

Menggunakan 2 buah kolom, yaitu kolom berisi MGA dan kolom berisi alumina asam

Dimensi : Tinggi 38,1 cm, diameter 14,7 cm

Kapasitas : 2 generator/bulan (aktivitas  $\sim 400$  mCi)

## Kualitas larutan $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{NaTcO}_4$

No	Parameter	Kualitas $^{99\text{m}}\text{Tc}$	Standar USP
1.	Visual	Jernih	Jernih
2.	pH	5,0 – 5,5	4,5 – 7,5
3.	Lolosan Mo (%)	< 0,010	$\leq 0,015$
4.	Kemurnian radiokimia(%)	> 99	$\geq 95$
5.	Lolosan Al ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	< 5	$\leq 10$
6.	Sterilitas	Steril	Steril

## Kemurnian radiokimia radiofarmaka- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dari generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ berbasis $^{99}\text{Mo}$ Non Fisi

No	Radiofarmaka	Kemurnian radiokimia (%)
1	$[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Tc-MDP}$	$99,5 \pm 0,2$
2	$[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Tc-DTPA}$	$99,7 \pm 0,1$
3	$[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Tc-MIBI}$	$97,8 \pm 0,7$

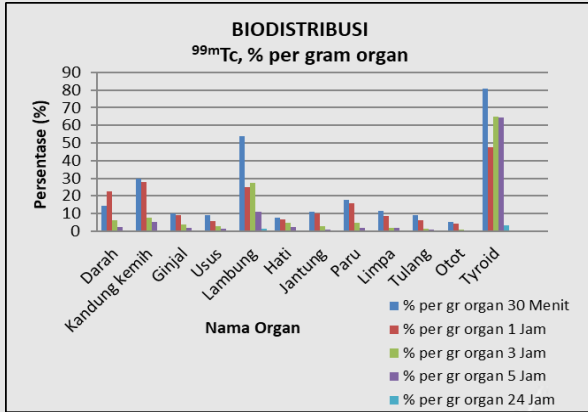




BRIN  
BADAN RISET  
DAN INOVASI NASIONAL

# Status Terkini Pengembangan Generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

## Uji Biodistribusi larutan [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]NaTcO<sub>4</sub>



Belum tersedianya fasilitas pembuatan generator  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  yang terstandar CPOB

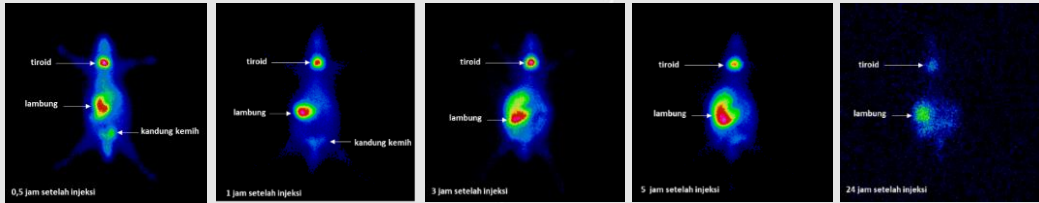


Generator  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  Non-Fisi belum bisa dimanfaatkan di Rumah Sakit



Sudah dimanfaatkan untuk:

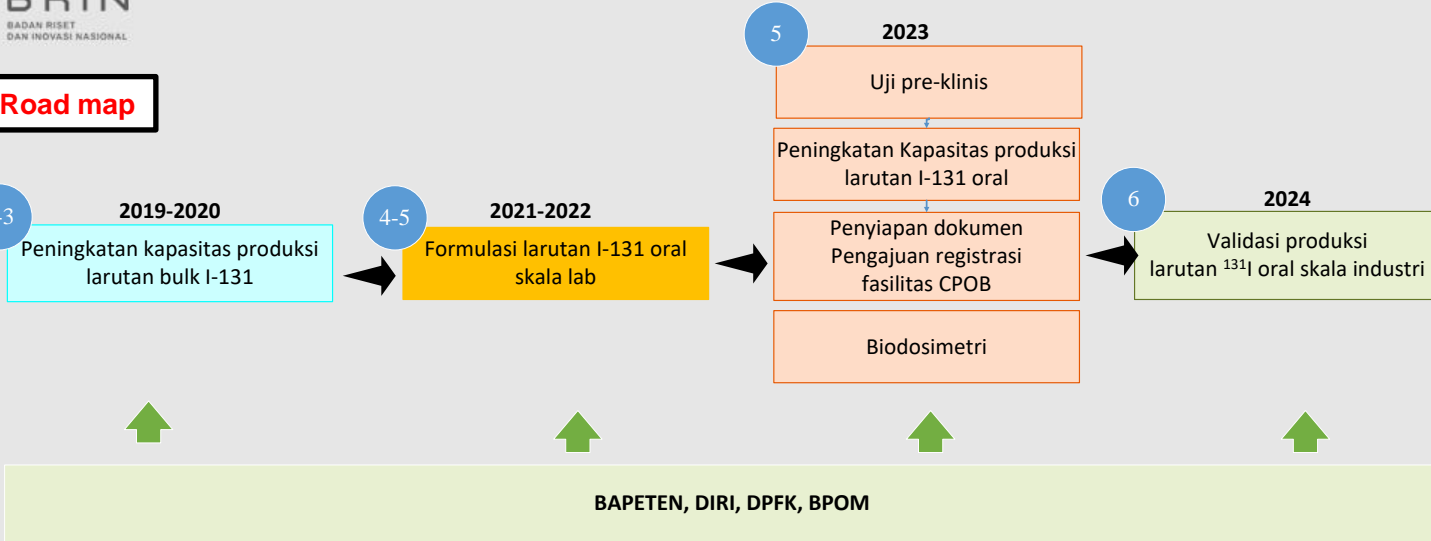
1. Riset
2. Kalibrasi gamma kamera



0,5 jam      1 jam      3 jam      5 jam      24 jam

# Larutan Iodium-131 oral

## Road map



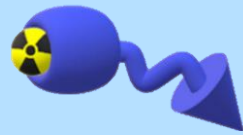
- Kapasitas produksi iodium-131 yang diajukan untuk fasilitas CPOB adalah 1 Curie per batch
- Varian produk larutan/cairan I-131 oral adalah **25 mCi**, **50 mCi**, dan **100 mCi** dengan konsentrasi aktivitas **25 mCi/mL**
- Pada tahun 2024, produk larutan iodium-131 oral diharapkan sudah siap uji klinis
- Penyiapan fasilitas produksi untuk pembuatan larutan iodium-131 oral secara CPOB akan disiapkan oleh DPFK

# DIAGNOSTIC RADIOPHARMACEUTICALS DEVELOPED BY PRTRRB



- $^{131}\text{I}$ -Rituximab for lymphoma therapy
- $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 and  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 for prostate cancer therapy
- Oral sodium  $^{131}\text{I}$  solution for thyroid cancer therapy
- $^{32}\text{P}$  solution and  $^{32}\text{P}$  patch for management of recalcitrant keloids
- $^{177}\text{Lu}$  labelled monoclonal antibodies
- Radiolabelled nanoparticles

## An in house **$^{177}\text{Lu}$ -PSMA** for theranostic of advanced prostate cancer



Radiopharmaceuticals  
(Labelled compounds)



### Specification

- Injection solution (vial 10 mL)
- $\pm$  100-200 mCi (1x therapeutic dose)
- Sterile solution, pyrogen free, with radiochemical purities >95%

Higher expression prostate specific membrane antigen (**PSMA**) on the cell surface of PCa than the normal cells

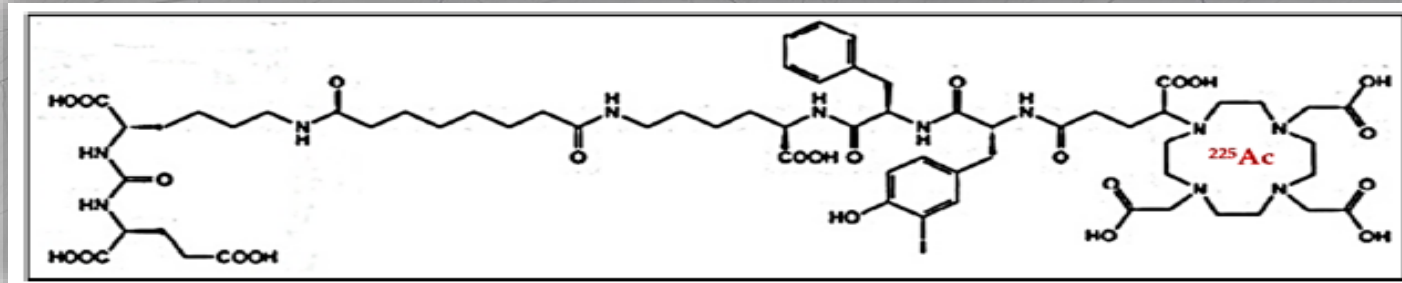
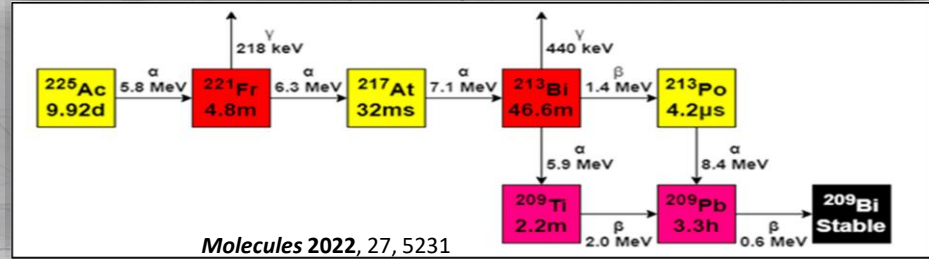
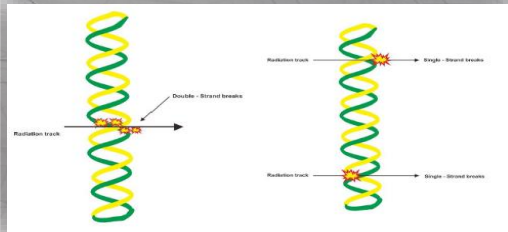
→ Much higher expression of PSMA in Metastatic castration-resistant prostate cancer

$^{177}\text{Lu}$ -PSMA I&T

$^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617

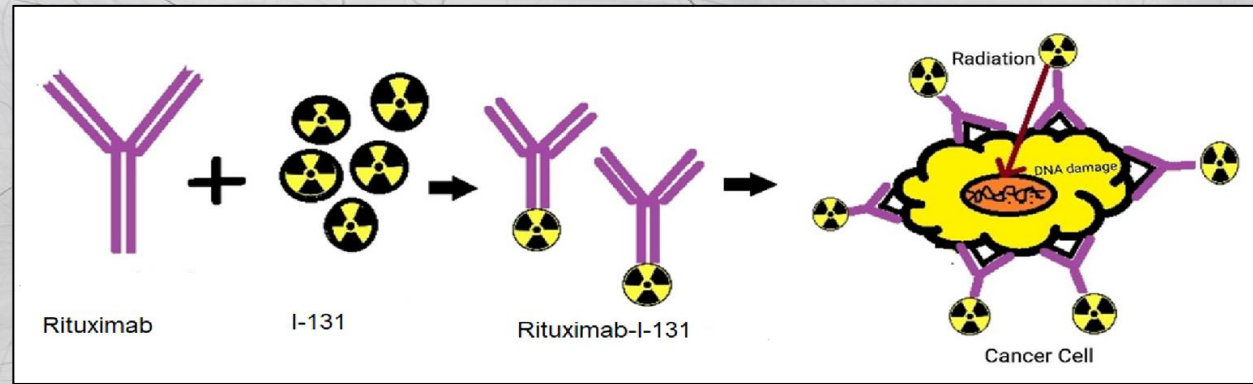
## [<sup>225</sup>Ac]Ac-PSMA vs [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA.

- high linear energy transfer (LET) and the limited range in tissue
- The high LET effectively kills tumor cells through DNA double-strand and DNA cluster breaks, and the limited range allows selective tumor cell killing while sparing healthy tissue
- Ac-225 is an alpha emitter with a half-life of 9.92 days, which is an appropriate half-life for convenient treatment.



# RESEARCH ACTIVITIES

## Rituximab labeled Iodine-131



- Commercial Rituximab injection preparations labeled with Iodine-131 PRTRRB production with radiochemical purity > 95%, sterile and pyrogen free
- Activity for diagnostic 185 MBq/5 mCi
- Activity for therapy 6000 MBq/162 mCi

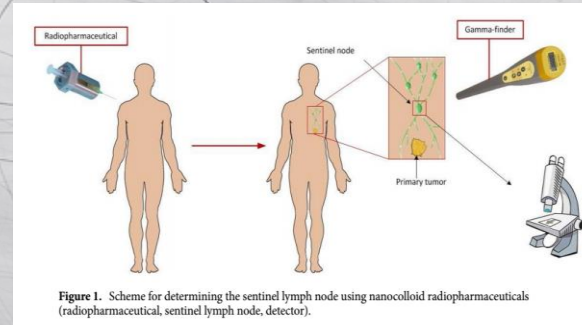
# RESEARCH ACTIVITIES

## Human Serum Albumine Nanocolloid Kit for Lymphoscintigraphy

→ complemerter method metode to detect lymph node for breast cancer staging and diagnosis cancer diagnosis

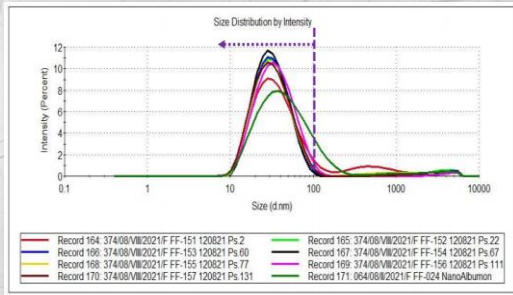


- 1 batch: 125 vials, 5 vials/ box
- Radiochemical purities > 95%
- Particle size < 100 nm
- Sterile and pyrogen free



Source : <sup>99m</sup>Tc-Labeled nanocolloid drugs: development methods, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70991-2>

## Status Pengembangan Nanokoloid Human Serum Albumin



## Radiopharmaceutical-based on EDTMP



- 1 batch: 125 vial, 5 vials/ box
- Radiochemical purities  $\geq 95\%$
- Sterile and pyrogen free
- Clear solution

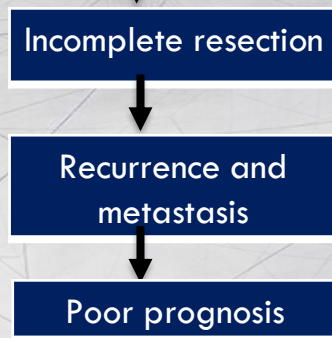
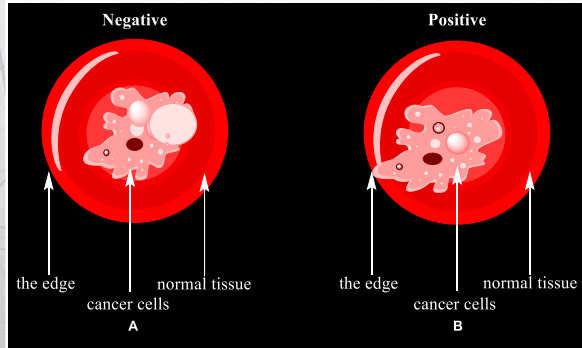
## Fitur Kit Radiofarmaka EDTMP

*Simple preparation* radiofarmaka berbasis EDTMP di rumah sakit

Kit Radiofarmaka EDTMP berfungsi

1. diagnosis kanker tulang (*bonescan*) jika direaksikan dengan radioisotop Tc-99m
2. terapi paliatif kanker yang metastasis ke tulang, jika direaksikan dengan Sm-153 atau Lu-177

## Cancer Surgery



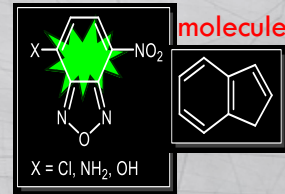
Conventional Techniques:

Palpation, naked-eye, images, and pathophysiology

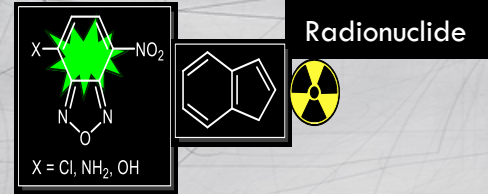
New Concept:

Image-Guided Surgery using Hybrid Molecules

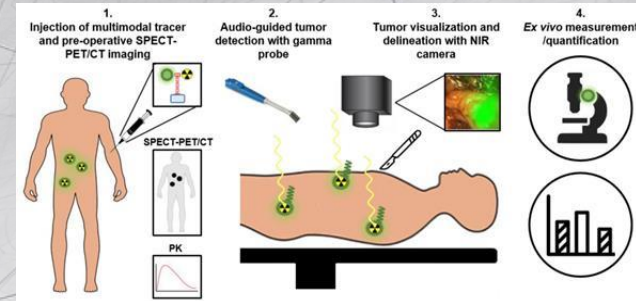
Fluorophore Active molecule



Fluorescent Probe



Hybrid Molecules





# Thank You

## Contact Us

### Mailing Address

Research Center for Radioisotope,  
Radiopharmaceutical and Biodosimetry  
Technology,  
Building 11, Sains and Technology Area BJ  
Habibie, Setu, Tangerang Selatan, 15314



[prtrrb@brin.go.id](mailto:prtrrb@brin.go.id)



(021) 7563141



[www.brin.go.id](http://www.brin.go.id)