

Teknik Produksi Radiofarmaka [^{18}F]FDG

Rien Ritawidya
Herlan Setiawan

Pelatihan Cara Pembuatan Obat yang Baik dalam Produksi Radiofarmaka

Direktorat Pengembangan Kompetensi BRIN - 2025

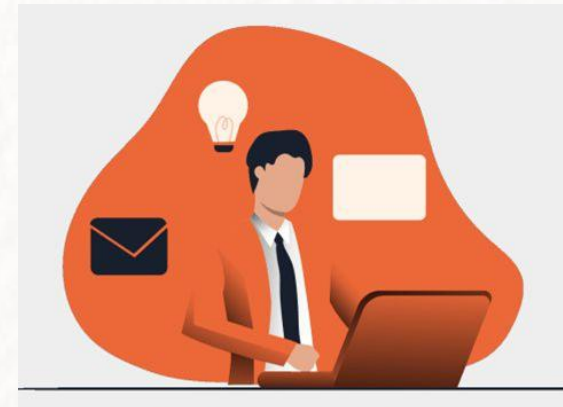
Latar Belakang



Kebutuhan radiofarmaka $[^{18}\text{F}]$ FDG yang semakin meningkat



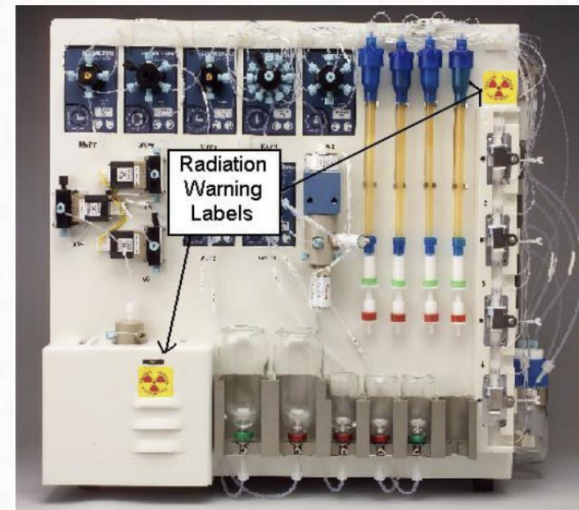
Mengurangi ketergantungan import radiofarmaka PET



Meningkatkan kompetensi dalam produksi radiofarmaka $[^{18}\text{F}]$ FDG

Tujuan

Setelah mengikuti mata Pelatihan ini, peserta diharapkan mampu memahami tahapan dan teknik produksi radiofarmaka ^{18}F [FDG]



Pokok Bahasan

1. Radiofarmaka PET
2. Prinsip Radiofarmaka PET
3. Radionuklida PET
4. Prinsip Penandaan dengan ^{18}F
5. Radiofarmaka FDG
6. Workflow Produksi FDG

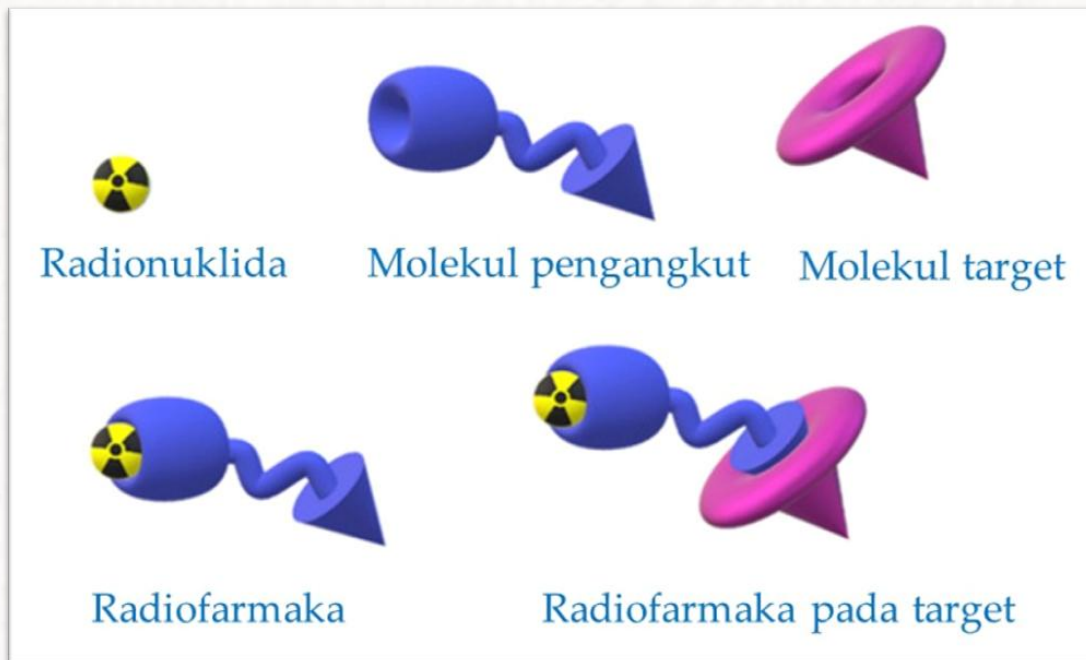
1

Radiofarmaka *Positron Emission Tomography* (PET)

Radiofarmaka



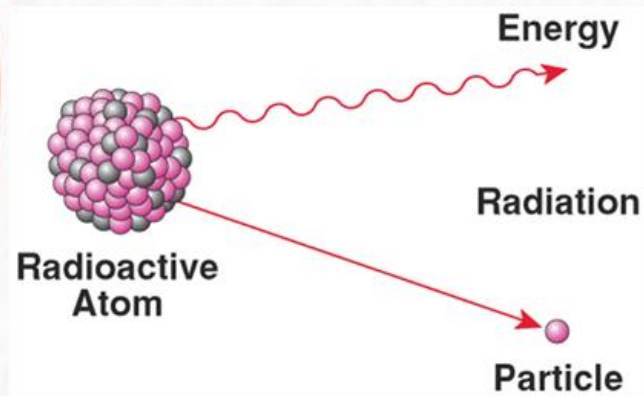
Radiofarmaka adalah sekelompok farmasi atau obat yang mengandung **radionuklida** atau isotop radioaktif dan digunakan sebagai agen diagnostik dan terapeutik.



Radionuklida / Radioisotop : unsur yang memiliki inti atom yang tidak stabil.

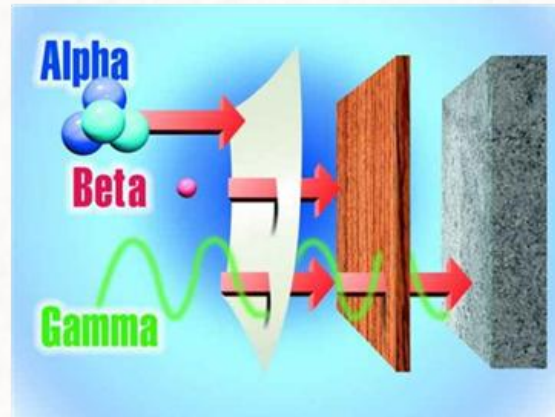
Radionuklida dan sifat-sifatnya

1. memancarkan radiasi



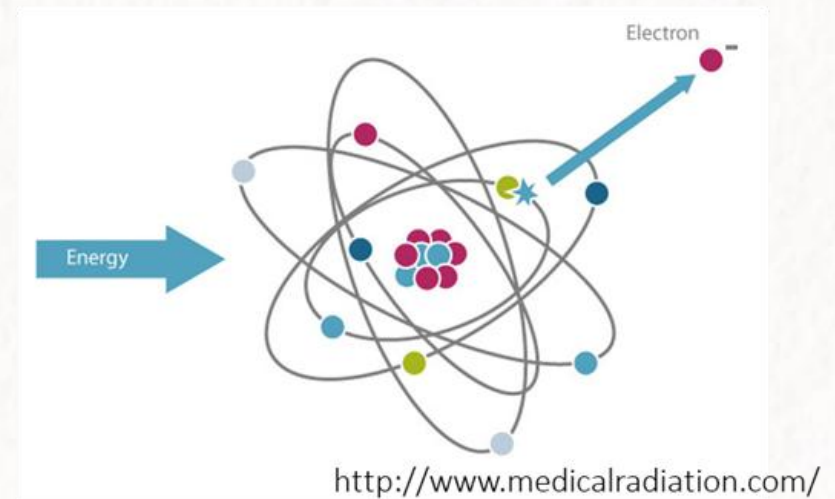
bilheal.bilkent.edu.tr

2. Daya tembus tinggi



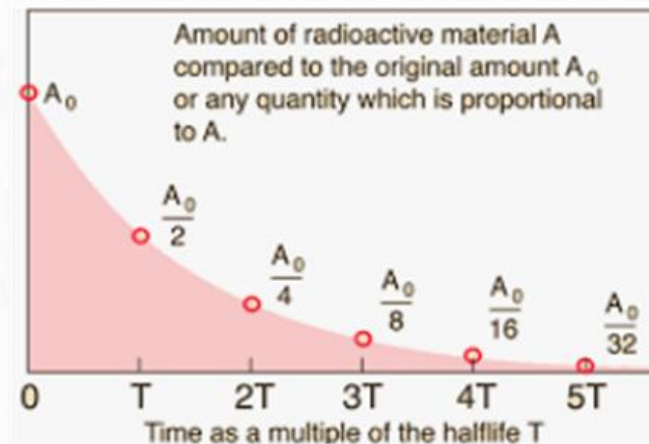
<http://igcsechemistry2012.weebly.com>

3. Dapat menyebabkan ionisasi

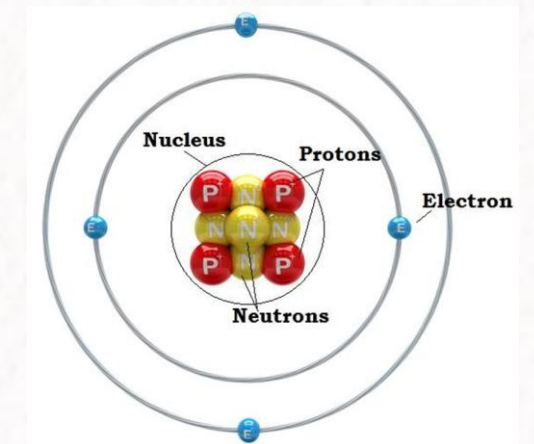


<http://www.medicalradiation.com/>

4. Memiliki waktu paro

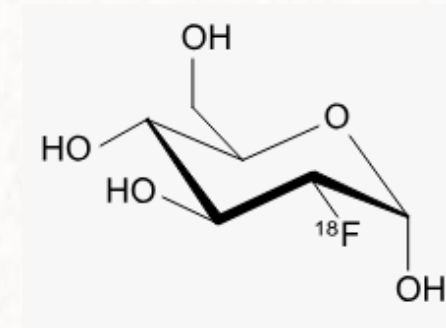


<http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu>

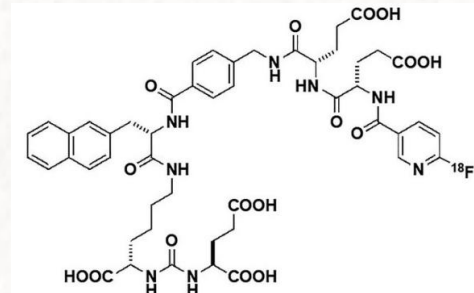


- Radiofarmaka PET adalah farmaka atau senyawa biologis yang salah satu atau lebih atom penyusunnya mengandung radionuklida pemancar **positron (β^+)**.

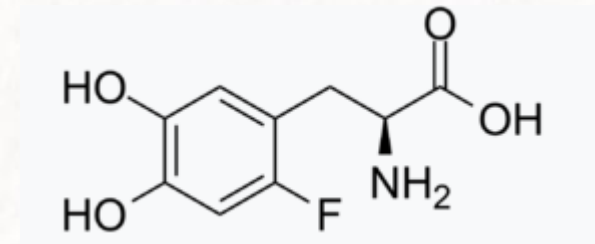
Fluorodeoxyglucose [^{18}F]FDG



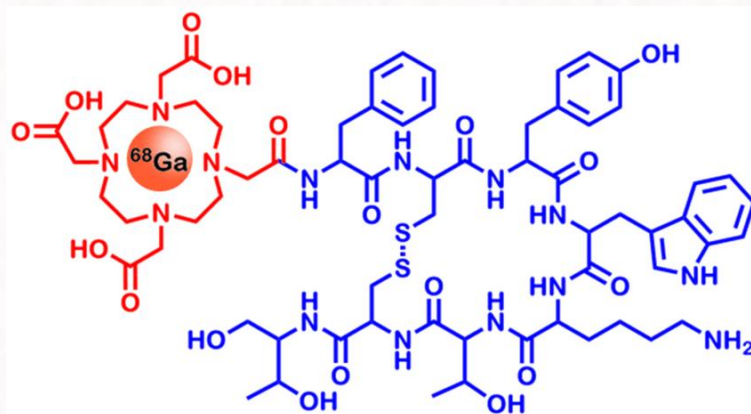
[^{18}F]-PSMA 1007



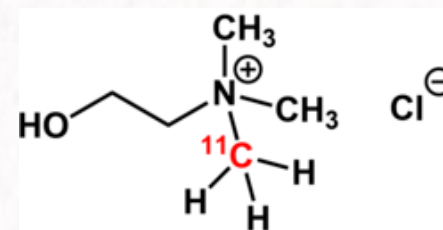
[^{18}F]-DOPA



[^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE



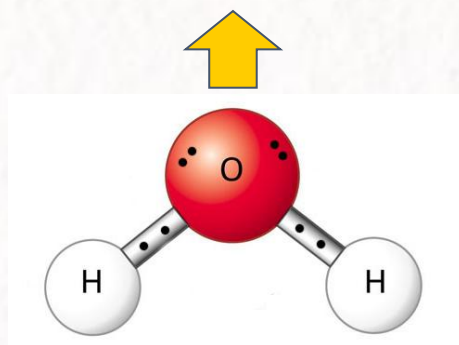
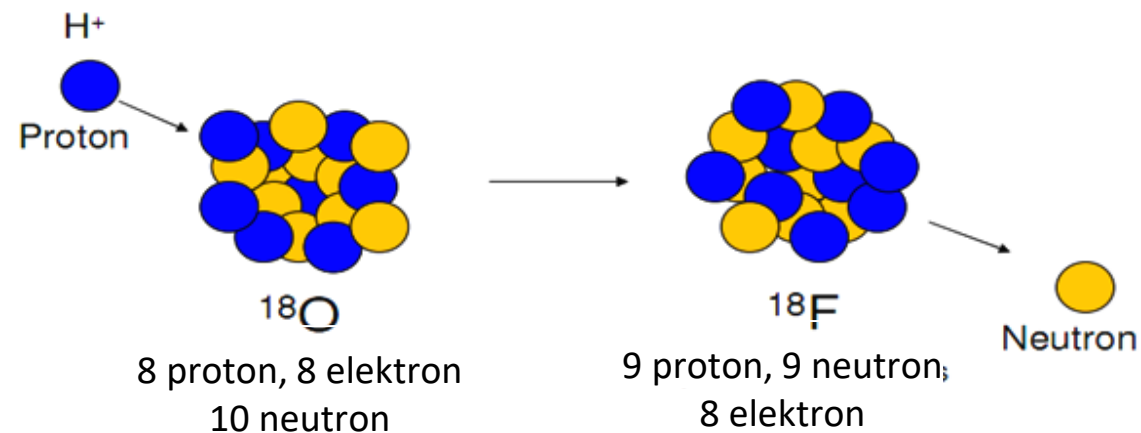
[^{11}C]Choline



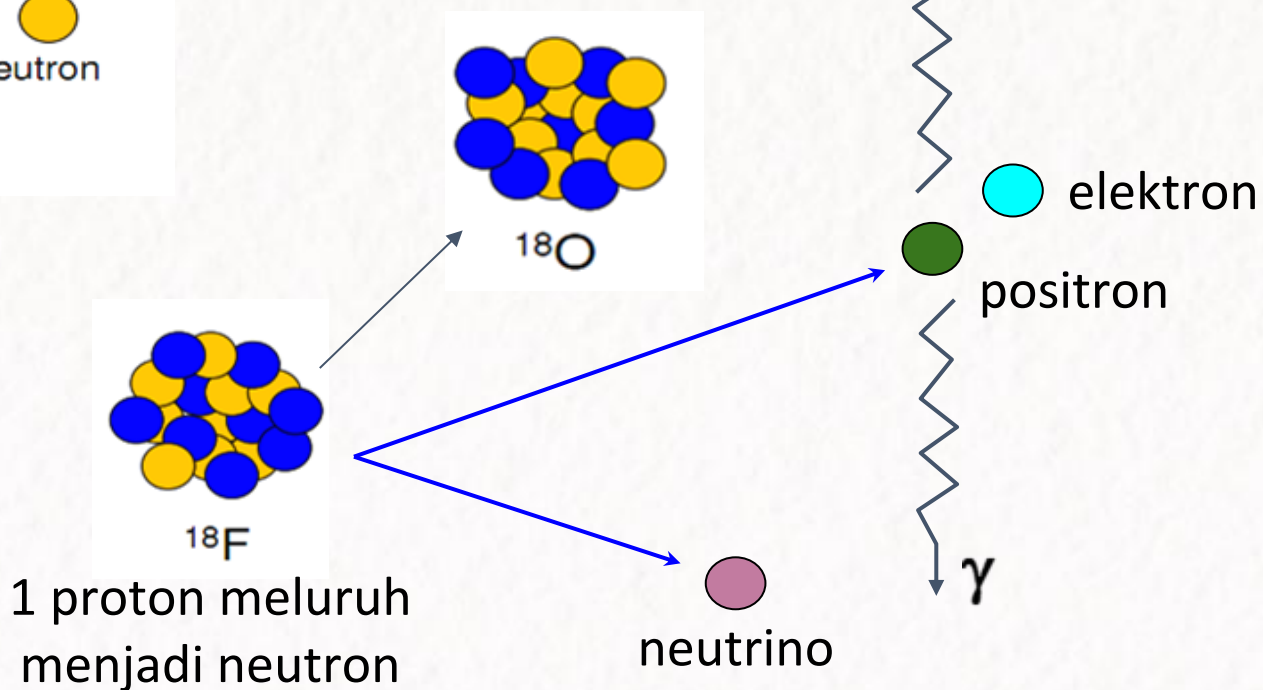
2

Prinsip pencitraan PET dengan radiofarmaka PET

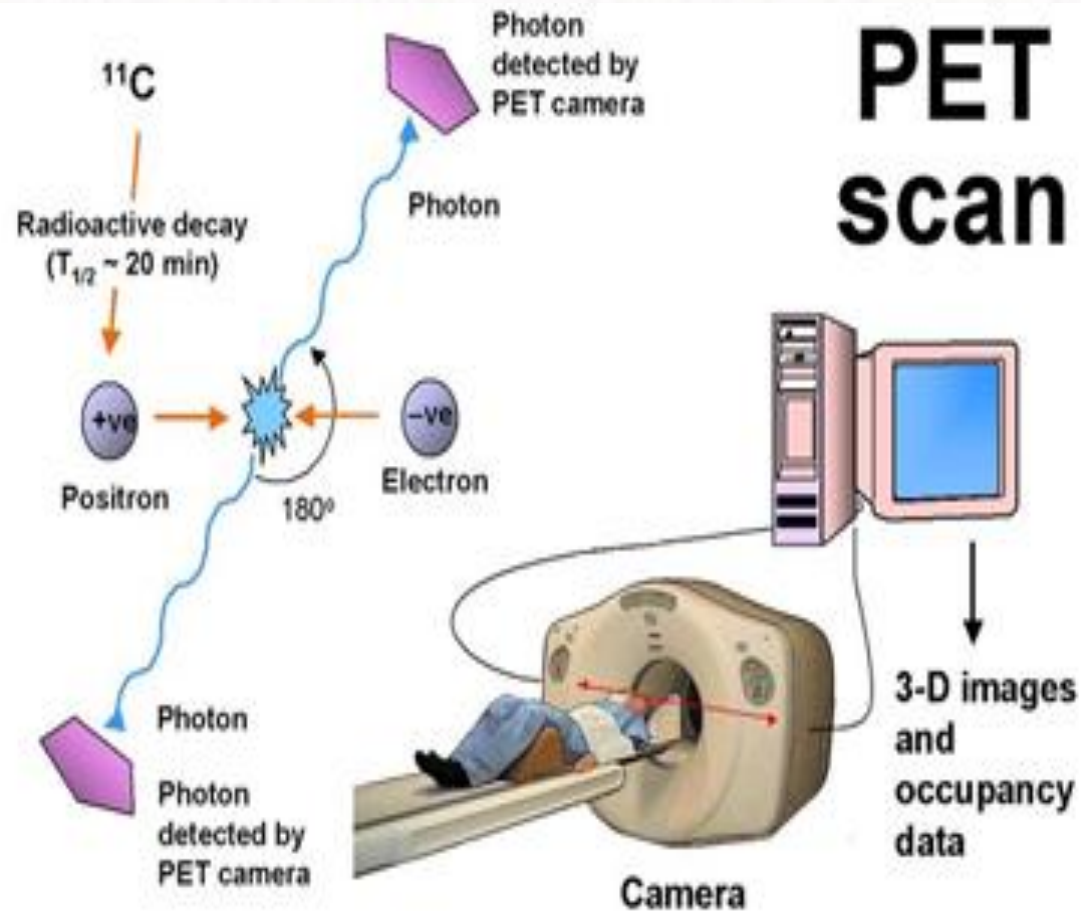
Proses Terbentuknya Positron dari ^{18}F



Molekul air (H_2^{18}O)
sebagai target
iradiasi Cyclotron

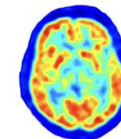


Prinsip Pencitraan (Imaging) dengan Radiofarmaka PET



Understanding

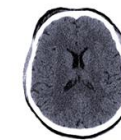
MEDICAL SCANS



PET/SPECT
Nuclear Medicine



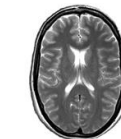
Ultrasound
Sonography



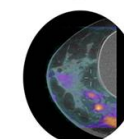
CT
Computerized Axial Tomography



X-Ray
Electromagnetic Radiation



MRI
Magnetic Resonance Imaging



Latest Research
Medical Imaging Advances



National Institute of Biomedical Imaging
and Bioengineering

Sumber: (IAEA Technical Tecdod Series No. 1968, 2021)

3

Radionuklida PET

Radionuklida Positron

Radionuklida	Waktu paruh	Energi β^+ maks (MeV)	Reaksi Nuklir	Jangkauan Maksimum (mm H ₂ O)	Availability atau ketersediaan
^{18}F	110 menit	0,635	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	2	Siklotron
^{11}C	20 menit	0,961	$^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$	4	Siklotron
^{13}N	11 menit	1,190	$^{15}\text{C}(\text{p},\text{n})^{13}\text{N}$	5	Siklotron
^{15}O	2 menit	1,723	$^{15}\text{N}(\text{p},\text{n})^{15}\text{O}$	8	Siklotron
^{68}Ga	68 menit	1,899	$^{68}\text{Zn}(\text{p},\text{n})^{68}\text{Ga}$		Siklotron dan Generator
^{89}Zr	78,4 jam	0,395	$^{89}\text{Y}(\text{p},\text{n})^{89}\text{Zr}$		Siklotron

Kenapa Fluorine-18 (^{18}F) ?

- ❖ Waktu paruh yang cukup: Tidak terlalu pendek dan tidak terlalu panjang (110 menit)
- ❖ Energi positron yang rendah: Memungkinkan scanning dengan resolusi tinggi (638 KeV)
- ❖ Dapat diproduksi dengan jumlah besar dalam bentuk ^{18}F fluoride
- ❖ Dapat diperoleh dalam aktivitas molar yang tinggi

Pembuatan Fluorine-18 (^{18}F) ?

Tabel Periodik Unsur dan Tabel Isotop

The Periodic Table of Elements

The periodic table is organized into rows (periods) and columns (groups). The elements are color-coded by groups:

- Alkali metals:** Group 1 (excluding Hydrogen)
- Alkaline earth metals:** Group 2
- Transition metals:** Groups 3-10
- Post-transition metals:** Groups 11-12
- Metalloid:** Groups 13-14
- Lanthanides:** Groups 13-14 (bottom row)
- Actinides:** Groups 13-14 (bottom row)
- Nonmetals:** Groups 15-16
- Halogens:** Group 17
- Noble gases:** Group 18

The table includes the following elements:

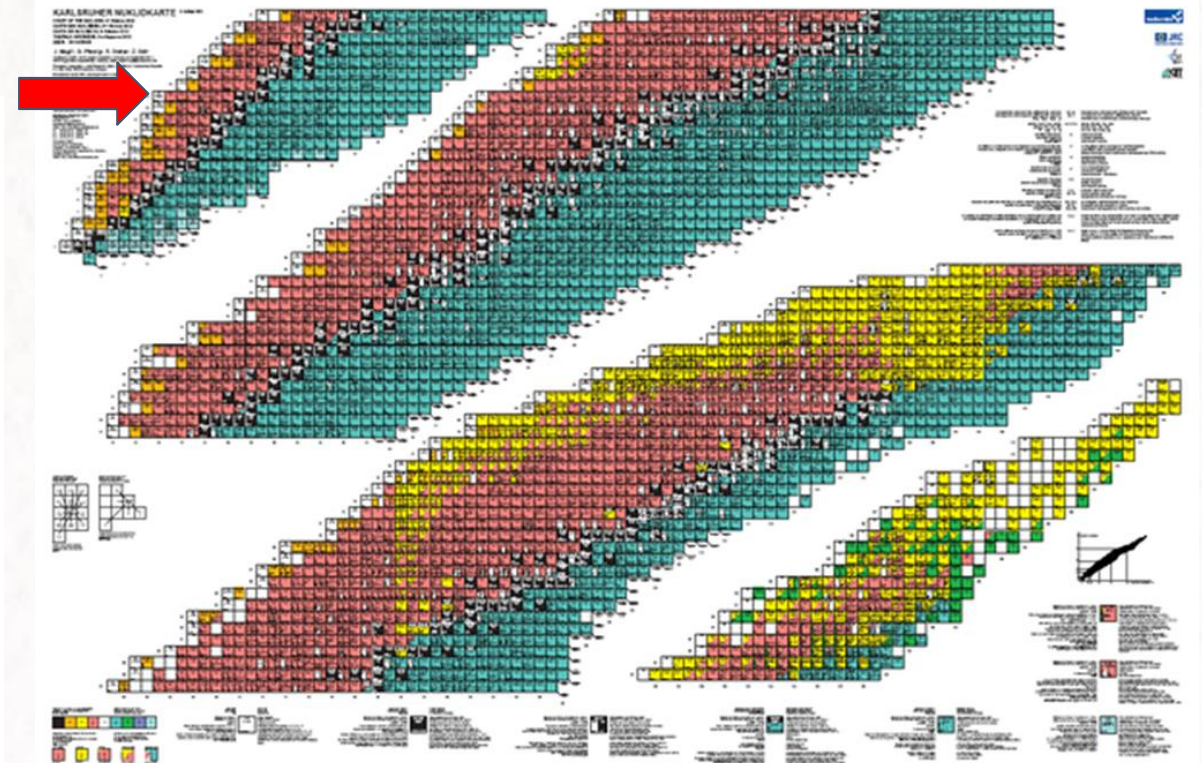
Period	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6	Group 7	Group 8	Group 9	Group 10	Group 11	Group 12	Group 13	Group 14	Group 15	Group 16	Group 17	Group 18
1	H																	He
2	Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
3	Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
6	Cs	Ba		Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
7	Fr	Ra		Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt		Rg		Cn	Nh	Fl	Mc	Lv	Ts

The table also includes the Lanthanide Series and Actinide Series at the bottom.

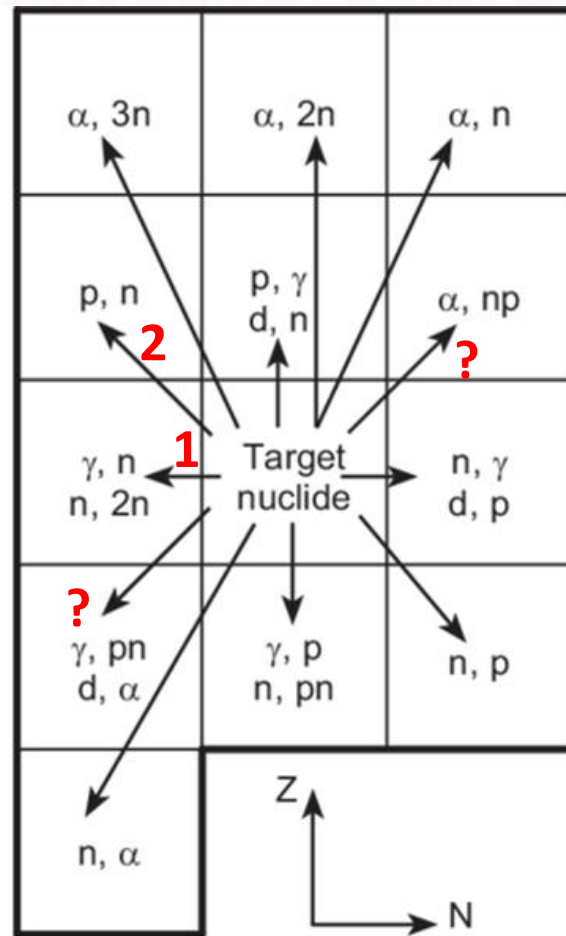
Lanthanide Series: La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu

Actinide Series: Ac, Th, Pa, U, Np, Pu, Am, Cm, Bk, Cf, Es, Fm, Md, No, Lr

The table is a comprehensive reference for the periodic table of elements, showing the relationships between different elements and their properties.



Pembuatan Fluorine-18 (^{18}F) ?



Skema PEMBUATAN
Radioinuklida

Na 19	Na 20 446 ms β^+ 11,2... $\beta\alpha$ 2,15; 4,44... γ 1634...	Na 21 22,48 s β^+ 2,5... γ 351...
Ne 18 1,67 s β^+ 3,4... γ 1042...	Ne 19 17,22 s β^+ 2,2... γ (1357...)	Ne 20 90,51 β^+ 0,037
F 17 64,8 s β^+ 1,7 no γ	F 18 109,7 m β^+ 0,6 no γ	F 19 100 σ 0,0095
O 16 99,762 σ 0,000178	O 17 0,038 $\sigma_{n,\alpha}$ 0,235	O 18 0,200 α 0,00016

Arrows indicate reaction paths to ^{18}F : a blue arrow labeled 'n' from Ne 20, a white arrow labeled '1' from F 19, a white arrow labeled '2' from O 18, and a yellow arrow labeled '?' from O 17.

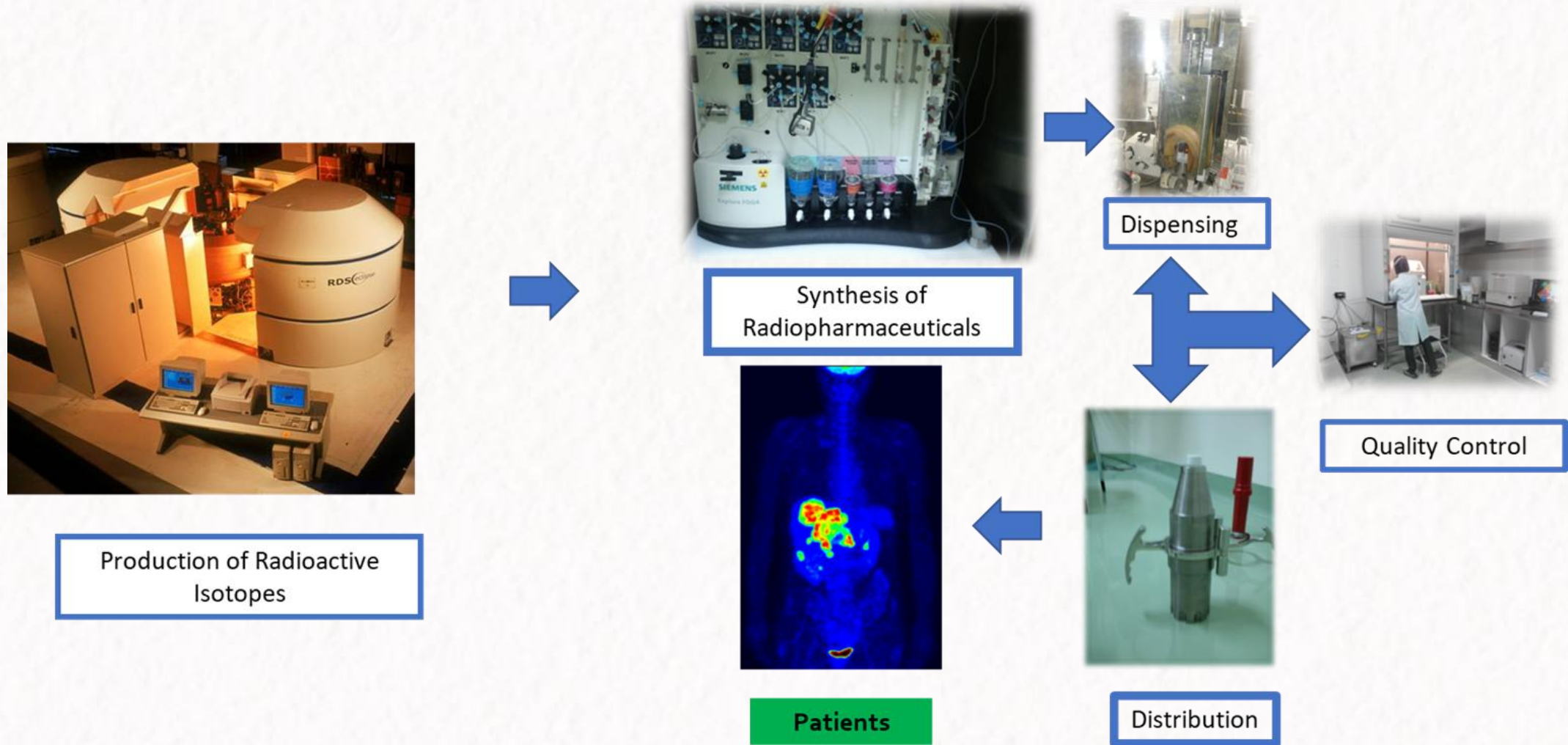
Alternatif Pembuatan
 ^{18}F :

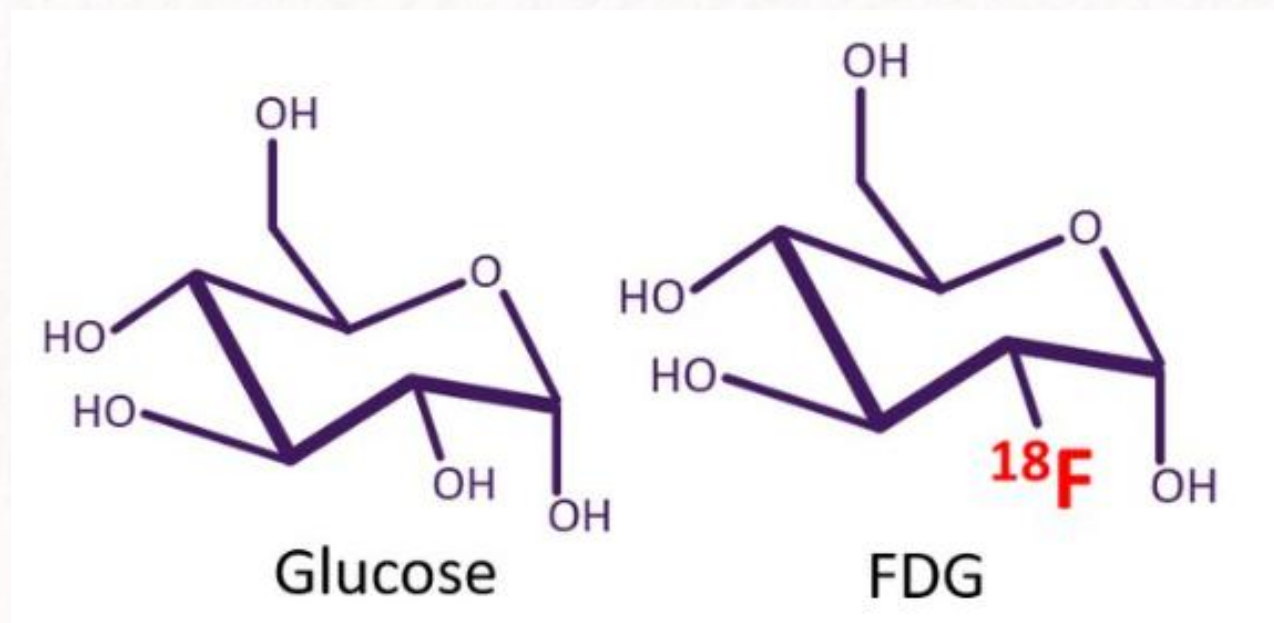
- $^{19}\text{F} + \gamma \rightarrow ^{18}\text{F} + n$
 $^{19}\text{F} + n \rightarrow ^{18}\text{F} + 2n$
- $^{18}\text{O} + p \rightarrow ^{18}\text{F} + n$

4

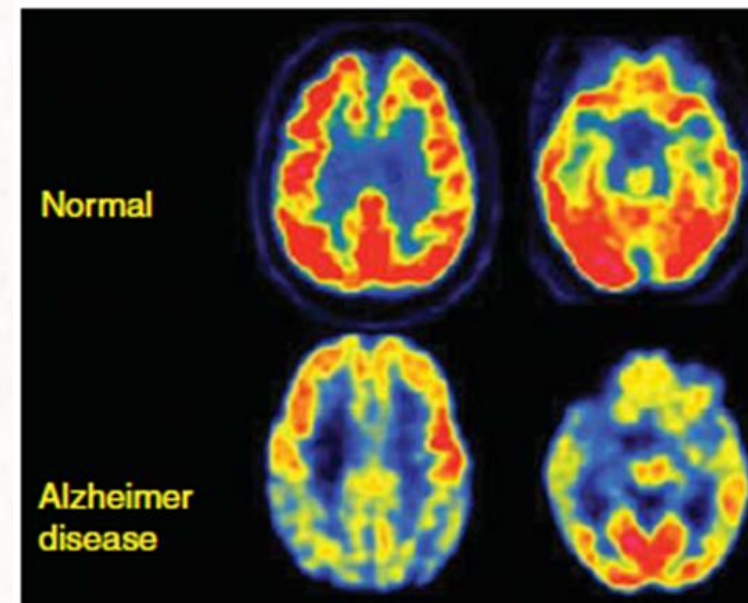
Radiofarmaka ^{18}F FDG

Proses Produksi Radiofarmaka





[^{18}F]Fluoro Deoxy Glucose



Prinsip Sintesis Radiokimia Radiofarmaka atau tracer ^{18}F

- Direct fluorination
 1. Electrophilic fluorination
 2. Nucleophilic fluorination

- Indirect fluorination

Prosthetic groups → Penandaan F-18-peptida

Labeling tracer PET dengan ^{18}F



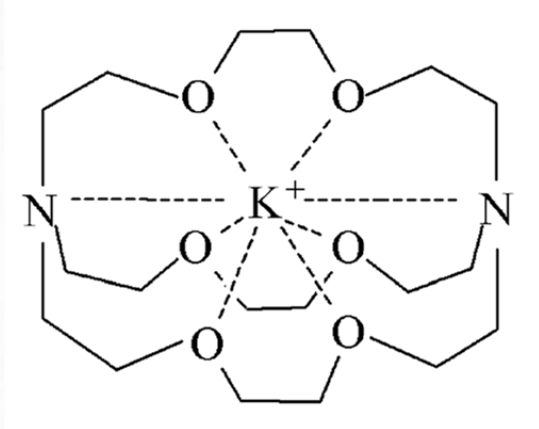
Berlaku mekanisme reaksi substitusi nukleofilik:

- ❖ $[^{18}\text{F}]$ fluoride sebagai nukleofil
- ❖ Prekursor mengandung LG (*Leaving Group*) atau gugus pergi seperti OTs, OTf, OMs, ONs, I, Br)
- ❖ Reaksi berlangsung pada solvent polar aprotik, solvent yang tidak mengandung air (DMSO, DMF, acetonitrile)
- ❖ Membutuhkan Phase Transfer Catalyst (Kryptofix-2.2.2, garam tetrabutylammonium)
- ❖ “Naked fluoride”
- ❖ Inversi stereokimia

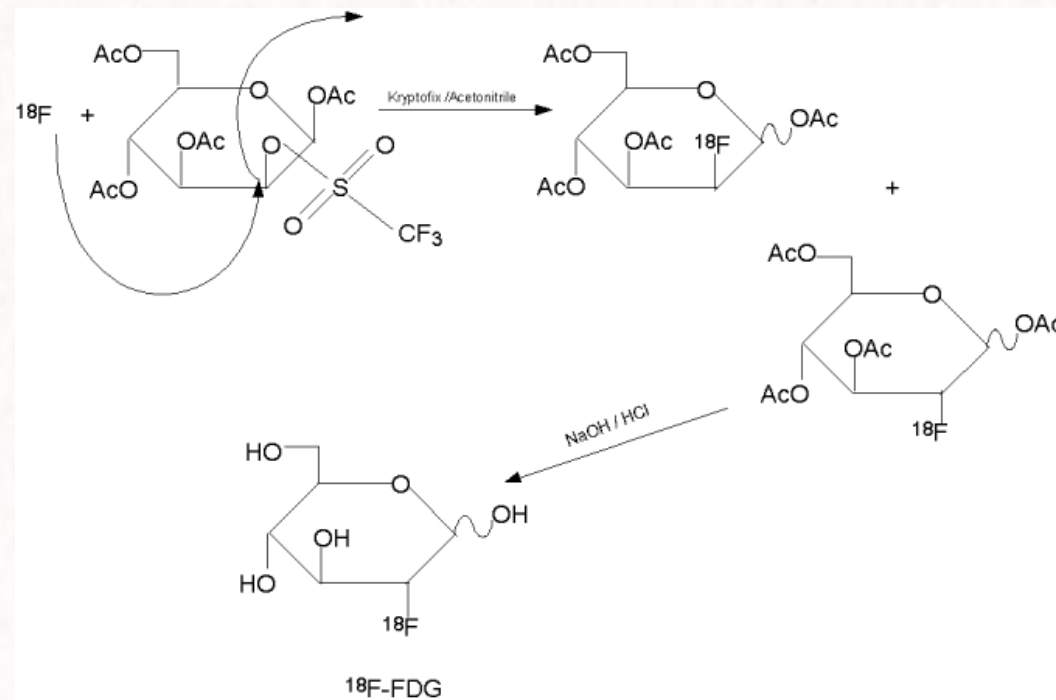
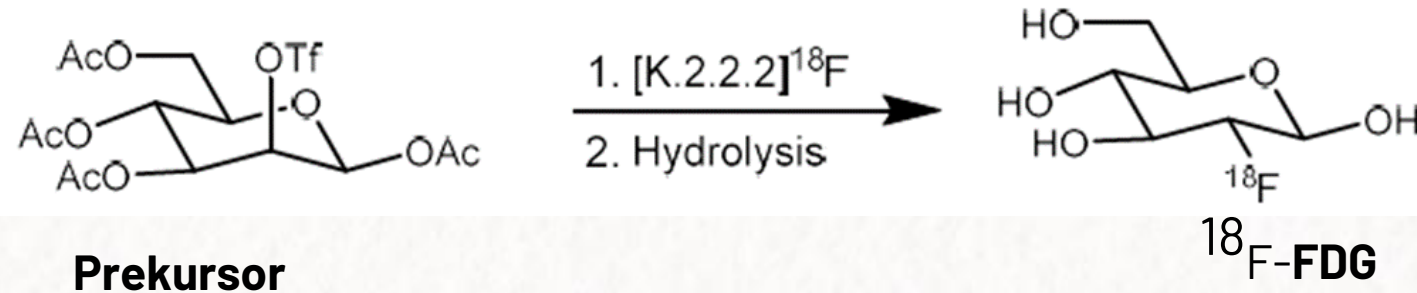
Kenapa diperlukan Kryptofix

Kryptofix adalah nama dagang untuk sekelompok senyawa cryptand, yang merupakan ligan makrosiklik yang digunakan dalam kimia untuk mengikat ion logam tertentu.

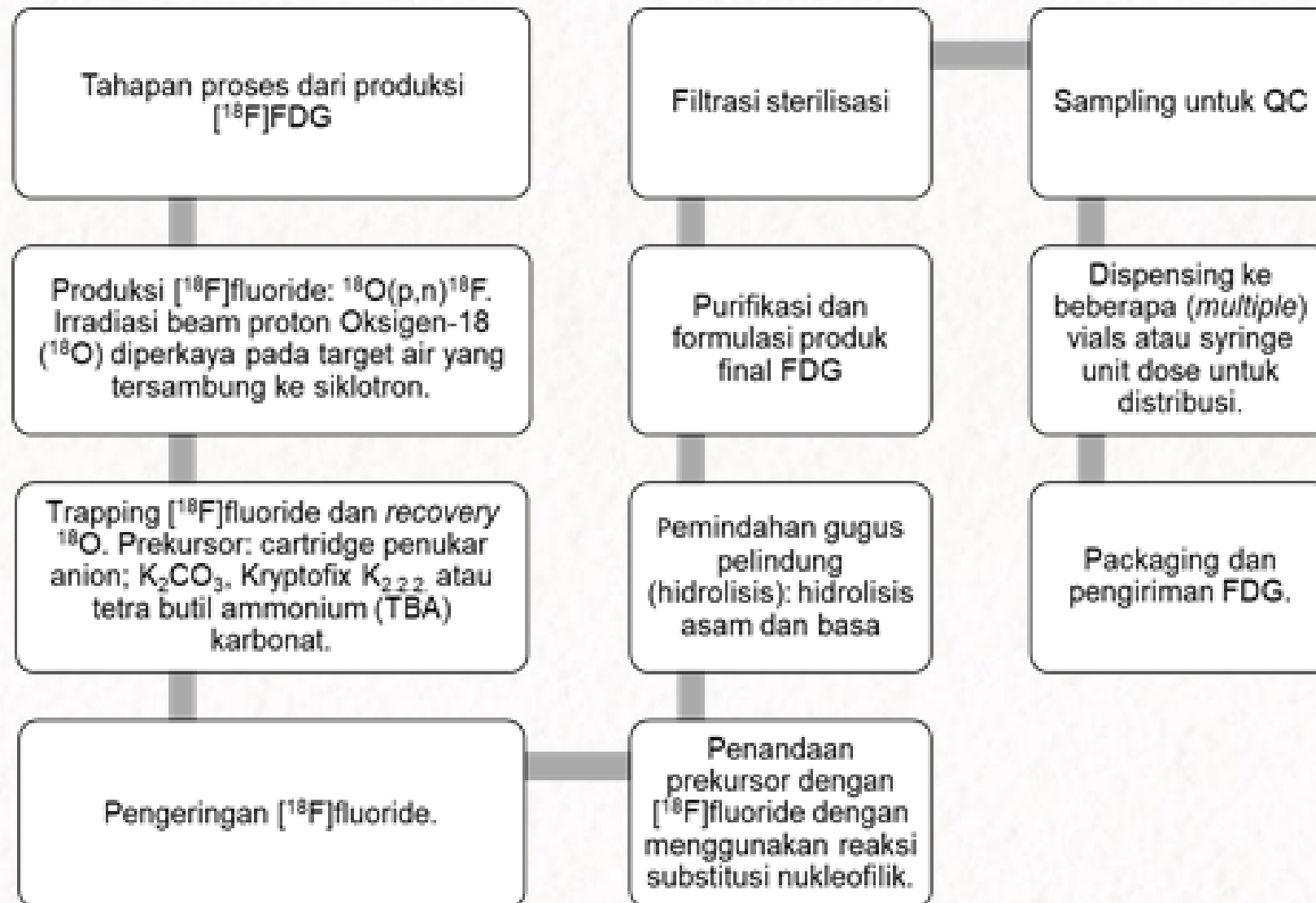
Kryptofix 222, misalnya, adalah cryptand yang sering digunakan dalam sintesis kimia dan aplikasi analitik. Senyawa ini memiliki struktur tiga dimensi yang memungkinkan pengikatan kuat terhadap ion logam tertentu, seperti kalium.



Penyiapan Radiofarmaka FDG



Proses Alir Produksi FDG



Tantangan produksi rutin [^{18}F]FDG

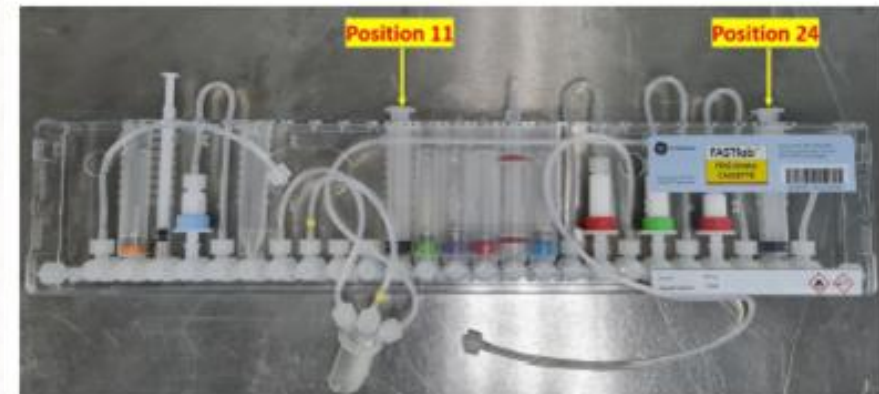
1. Kebutuhan produksi yang cepat dan andal
2. Keselamatan radiasi karena penggunaan jumlah radioaktivitas ^{18}F yang diproduksi oleh siklotron
3. Prinsip *current Good Manufacturing Practice* (cGMP) yang direkomendasikan oleh badan regulasi
4. *Cost-effective* yang harus ditanggung oleh pasien.

Modul Otomatis (*Automated Synthesis Module*)

Modul otomatis adalah perangkat yang mampu melakukan secara otomatis serangkaian operasi yang dibutuhkan dalam penyiapan radiofarmasi.

Modul otomatis dapat berupa modul komersial atau modul yang dibuat khusus.

Kaset Tunggal (*single cassette*)
untuk Modul Sintesis Fastlab2 FDG



Modul Otomatis (*Automated Synthesis Module*)

Tujuan:

- Terdokumentasi (GMP compliance) → Good Radiopharmacy Practices
- Fast
- Reliable
- Reproducible
- Pekerja terlindungi dari paparan radiasi yang besar

Modul sintesis komersial untuk produksi [^{18}F]FDG adalah Tracsis 18F-FDG QUAD, GE TracerLab MX, GE FASTlab, Bioscan, Inc. “F18-Plus” dan IBA Synthera, Sumitomo’s F300

Quality Control atau Kendali Kualitas Radiofarmaka ^{18}F



Spesifikasi Kualitas dari FDG

Merujuk pada Farmakope Internasional

Quality parameter	Specification	Test method
Appearance	Colourless or slightly yellow solution.	Visual inspection
Identity (radiochemical and radionuclidic)	The radionuclidic and radiochemical identity are combined in the following fashion: Either tests A and C, or B and C may be applied. A. Gamma ray spectrum exhibits a major peak of 511 keV; B. The half-life is between 105–115 minutes; C. Distribution of radioactivity on a TLC strip corresponds to FDG	A. Gamma spectrum, using a gamma spectrometer B. Dose calibrator or gamma counter C. TLC with radioactivity scanner
Radionuclidic purity	Not less than 99% of total radioactivity is due to ^{18}F .	Gamma spectrometer
Radiochemical purity	Not less than 95% of total radioactivity in the test chromatogram corresponds to FDG.	TLC with radioactivity scanner
Assay of radioactivity	$\pm 10\%$ of stated activity	Dose calibrator
pH	pH value, 4.5–8.5	pH paper (validated with pH meter)
Chemical purity: Kryptofix 2.2.2	Not more than 0.22 mg/mL*	TLC
Chemical purity: tetraalkylammonium ions	Not more than 0.275 mg/mL* Only to be measured if employed in synthesis.	HPLC
Chemical purity: 2-Chloro-2-deoxy-D-glucose	Not more than 0.05 mg/mL*	HPLC
Chemical purity: 2-Fluoro-2-deoxy-D-Glucose	Not more than 1 mg/mL*	HPLC
Residual solvents: acetonitrile and ethanol	No more than 0.04% acetonitrile and 0.5% ethanol (Based upon USP and Ph. Eur. specifications); this quality parameter is not mentioned in Ph.Int.	GC with FID detector

Rangkuman

Dasar Radiofarmaka PET dan ^{18}F FDG

Positron Emission Tomography (**PET**) adalah teknik pencitraan medis yang menggunakan radiofarmaka pemancar positron untuk mendeteksi aktivitas metabolik dalam tubuh. **^{18}F FDG (Fluorodeoxyglucose)** adalah radiofarmaka PET yang paling umum digunakan, karena menyerupai glukosa dan dapat menunjukkan aktivitas metabolik sel, terutama dalam diagnosis kanker.

Kelebihan ^{18}F sebagai Radioisotop

- **Waktu paruh optimal** (~110 menit), cukup lama untuk sintesis dan distribusi tetapi cukup pendek untuk mengurangi paparan radiasi.
- **Energi positron rendah** (~0,635 MeV), menghasilkan gambar PET dengan resolusi tinggi.
- **Reaktivitas kimia yang baik**, memungkinkan pelabelan berbagai molekul biologis.

Tahapan Singkat Pembuatan ^{18}F FDG

1. **Produksi ^{18}F** : Dibuat menggunakan **siklotron**, dengan menembakkan proton ke **^{18}O -enriched water** untuk menghasilkan **^{18}F -fluoride**.
2. **Sintesis ^{18}F FDG**:
 - **^{18}F -fluoride** dimurnikan menggunakan **kolom QMA**.
 - Direaksikan dengan **prekursor mannose triflate** dalam kondisi anhidrat.
 - Dilakukan **hidrolisis** untuk menghasilkan **^{18}F FDG** yang siap digunakan dalam pencitraan PET.

Radiofarmaka ini sangat penting dalam kedokteran nuklir, terutama untuk mendeteksi kanker dan gangguan metabolik lainnya.

Terima Kasih

Atas Perhatian Anda



B.J. Habibie Building
Jl. M.H. Thamrin 8, Jakarta 10340, Indonesia



www.brin.go.id



Brin Indonesia



@brin_indonesia



@brin.indonesia



Bridging Sciences
Empowering Talents

@dpk brin