

PELATIHAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK

Tangerang Selatan, 20 -27 MEI 2025



**Teknologi Produksi Radiofarmaka
Senyawa Bertanda**

**PUSAT RISET TEKNOLOGI RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA DAN BIODOSIMETRI
BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL**

TUJUAN PELATIHAN

PESERTA AKAN MEMILIKI KOMPETENSI DASAR:

Pengetahuan dan pemahaman tentang radiofarmaka, senyawa bertanda dan aspek-aspek penting dalam pembuatan radiofarmaka bertanda

INDIKATOR KOMPETENSI:

Menjelaskan tentang radiofarmaka dan persyaratannya

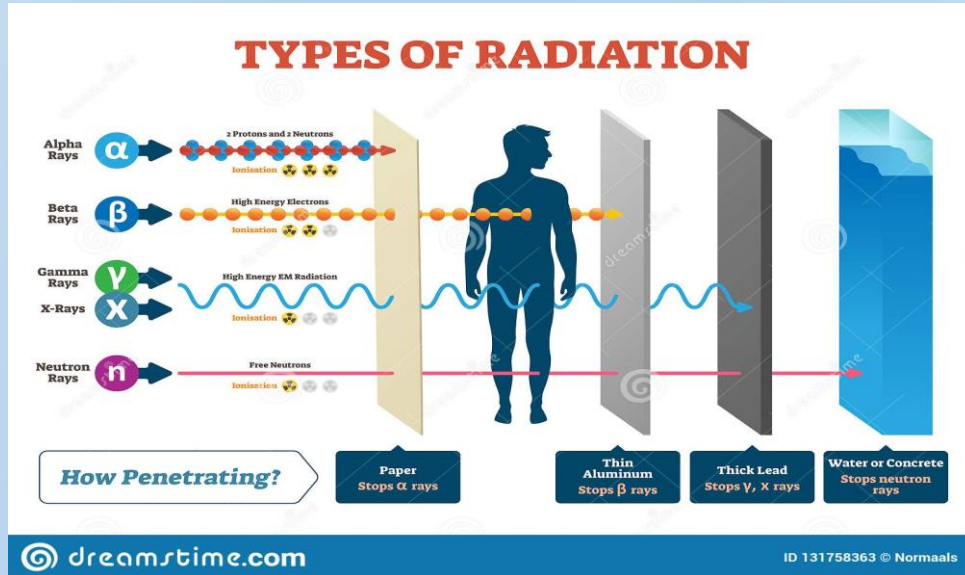
Menjelaskan tentang senyawa bertanda dan cara pembuatannya

Menjelaskan cara pembuatan radiofarmaka bertanda iodium dan bertanda samarium

Menjelaskan persyaratan kualitas radiofarmaka dan konsep stabilitas

PENDAHULUAN

KARAKTERISTIK RADIASI

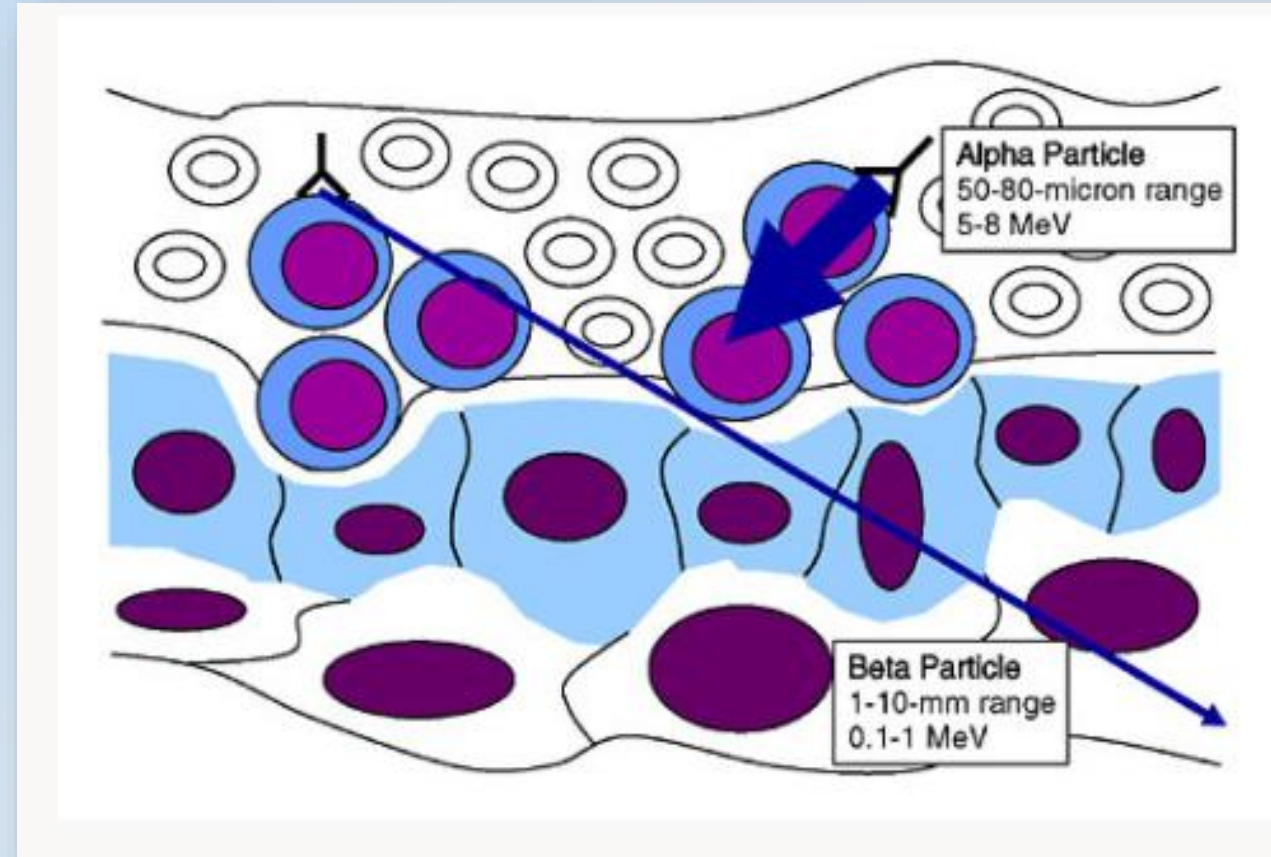


Alpha (α) → therapy

Beta (β^-) → therapy

**Positron (β^+) → PET
imaging (diagnosis)**

**Gamma (γ) → SPECT
imaging (diagnosis)**



(George Sguros, 2007)

POKOK BAHASAN

PENGERTIAN TENTANG RADIOFARMAKA
DAN PERSYARATAN RADIOFARMAKA

PENGERTIAN TENTANG SENYAWA
BERTANDA

PEMBUATAN RADIOFARMAKA BERTANDA **I-131**

PEMBUATAN RADIOFARMAKA BERTANDA **Sm-153**

PENGERTIAN TENTANG RADIOFARMAKA DAN PERSYARATAN RADIOFARMAKA

Radiofarmaka:

Formula obat/farmaka yang mengandung zat radioaktif digunakan dalam bidang klinis untuk diagnosa atau terapi

Kategori Radiofarmaka

1

- Radiofarmaka (Senyawa Bertanda)

2

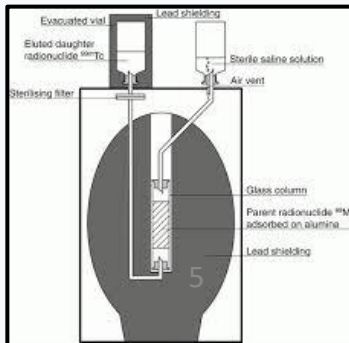
- Generator Radionuklida

3

- Cold Kit Radiofarmaka

4

- Prekursor Radiofarmaka

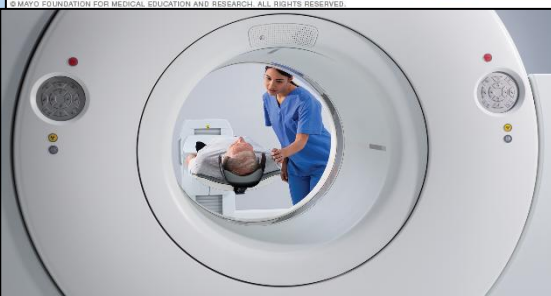


RADIOFARMAKA



PRODUSEN

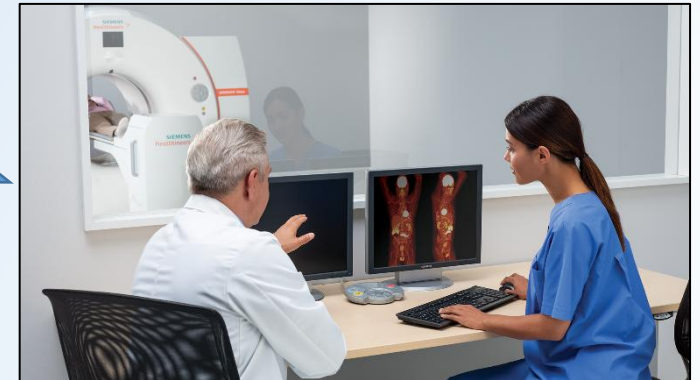
DIAGNOSA
TERAPI



MODALITAS SPECT, PET

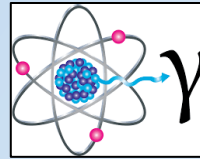


PELAYANAN MASYARAKAT



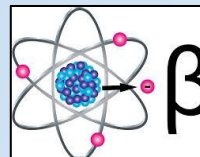
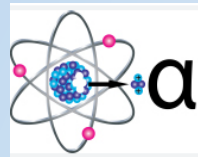
KEDOKTERAN NUKLIR

Persyaratan **Radiofarmaka**



- diagnosa, **gamma**, SPECT
positron, PET

radionuklida



- terapi, **alpha**, **beta**



senyawa farmaka:

- sasaran organ
- sediaan injeksi

Fasilitas, prosedur dan bahan yang digunakan untuk produksi radiofarmaka, penyimpanan serta distribusi radiofarmaka harus sesuai peraturan dari BPOM dan BAPETEN.

Radiofarmaka
Diagnosa
Ideal, SPECT

➔ Pemancar gamma **murni**

➔ Energi ideal : 100 - 250 keV , ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{123}I
> 250 keV . ^{131}I , ^{67}Ga

➔ **Murni** satu radionuklida , satu bentuk radiokimia

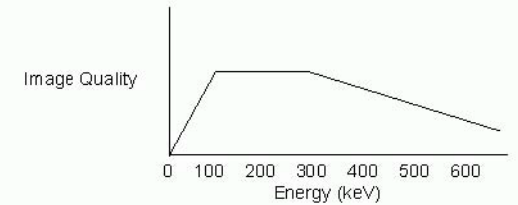
➔ Waktu paro fisis dan biologi : **pendek**

➔ Rasio antara Target /non-target **tinggi**

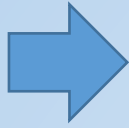
➔ Stabil dan aman **tidak toksis**

➔ Mudah digunakan, mudah diproduksi dan murah

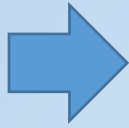
➔ Memenuhi persyaratan sebagai sediaan **farmasi, CPOB**



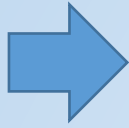
Radiofarmaka
Terapi
Ideal



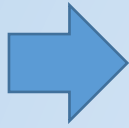
Murni pemancar partikel α atau β saja,
mudah di kontrol dosisnya



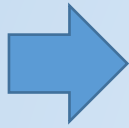
Energy sedang/ tinggi (>1 MeV)



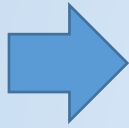
Murni satu radionuklida, satu bentuk radiokimia



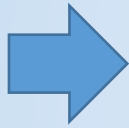
Waktu paro fisis relatif panjang, (5 – 20) hari



Rasio Target/Non-target **tinggi**



Mudah digunakan, mudah diproduksi dan **murah**



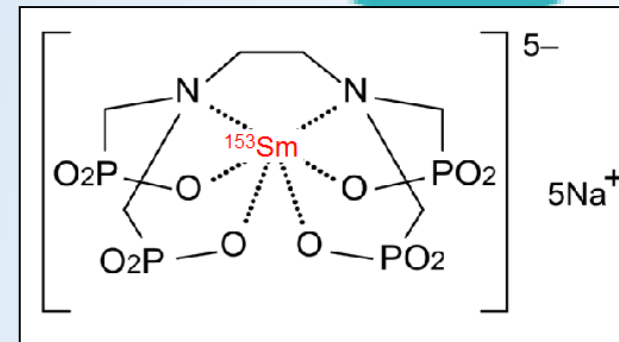
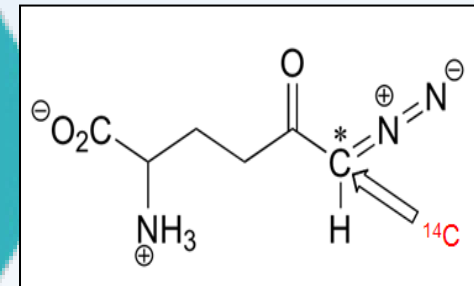
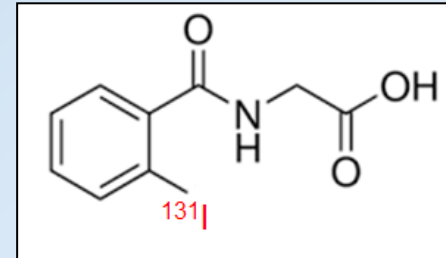
Memenuhi persyaratan **sediaan farmasi, CPOB**

PENGERTIAN TENTANG SENYAWA BERTANDA

Senyawa Bertanda

Senyawa yang salah satu atomnya atau gugusnya digantikan dengan atom atau gugus yang lain sehingga menjadi berbeda dari senyawa yang lain.

Sebagai atom penanda digunakan atom **radioaktif**



PENANDAAN RADIOAKTIF

Adalah suatu Teknik yang digunakan untuk melacak perjalanan molekul yang mengandung **Radioisotop** bisa melalui mekanisme reaksi kimia, jalur metabolisme atau sistem biologis pada hewan dan manusia sehingga dapat dimanfaatkan dalam studi biologi, studi klinis atau kedokteran untuk tujuan diagnosa atau terapi

TAHAPAN PROSES DALAM PEMBUATAN SENYAWA BERTANDA

- 1 - Penyediaan radionuklida (Reaktor, Siklotron, Generator)
- 2 - Penyediaan bahan prekursor (Sintesa, tersedia di pasaran)
- 3 - Mereaksikan radionuklida dengan bahan prekursor
- 3 - Pemurnian dan kendali kualitas

PEMBUATAN SENYAWA BERTANDA

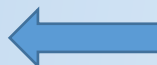


Prinsip : mengikatkan atom **radioaktif** ke dalam suatu molekul sehingga menjadi satu kesatuan molekul

Sintesa radiokimia, penandaan dengan radionuklida asing



Biosintesis dan lainnya



Pertukaran isotopik melalui substitusi nukleofilik, penandaan **Iodium-131**



Pembentukan kompleks, **^{153}Sm -EDTMP**



HAL-HAL PENTING DALAM PEMBUATAN SENYAWA BERTANDA



Efisiensi penandaan



Spesifik Aktifitas



Kestabilan Kimiawi Produk



Pemurnian dan Pengujian Serta
Kriteria Kemurnian

KRITERIA KEMURNIAN DALAM SENYAWA BERTANDA

- **Kemurnian Radionuklida**

Kemurnian radionuklida dari senyawa bertanda didefinisikan sebagai fraksi dari total keradioaktifan dalam bentuk radionuklida yang bersangkutan.

- **Kemurnian Radiokimia**

Kemurnian radiokimia dari senyawa bertanda adalah fraksi dari total keradioaktifan dalam bentuk radiokimia yang bersangkutan.

- **Kemurnian Kimia.**

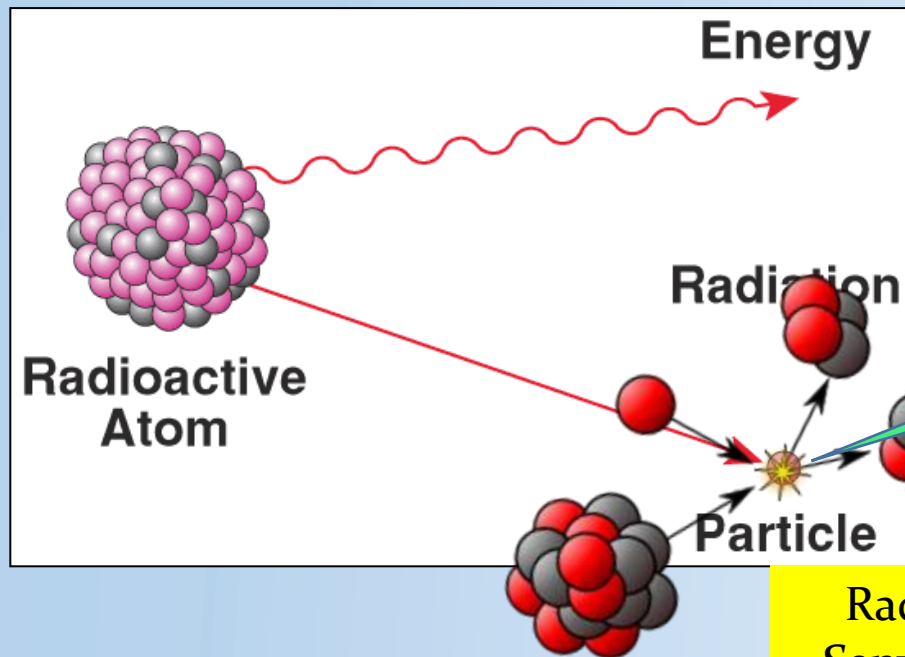
Kemurnian kimia berkaitan dengan keberadaan spesi kimia asing atau lain yang tidak diperlukan tanpa melihat faktor keradioaktifan

- **Persyaratan sebagai sediaan radiofarmaka injeksi**

Sediaan harus steril dan bebas pirogen, jernih bebas partikel dan pH sesuai pH darah.

KONSEP STABILITAS SENYAWA BERTANDA

Pengaruh radiasi dapat menyebabkan ketidakstabilan produk senyawa bertanda karena terjadi Dekomposisi

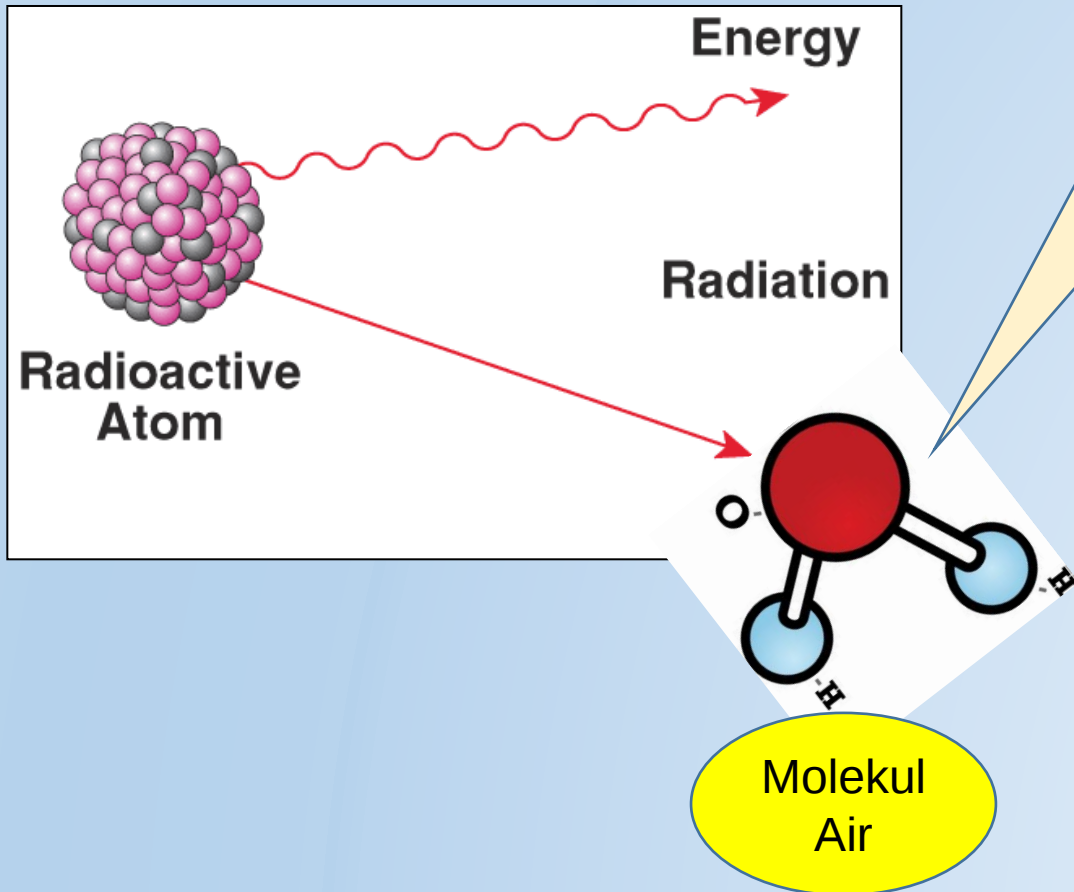


Efek radiasi primer, langsung

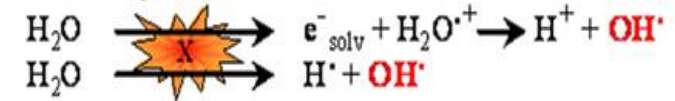
Radiofarmaka:
Senyawa organik

Efek radiasi sekunder,
tak langsung

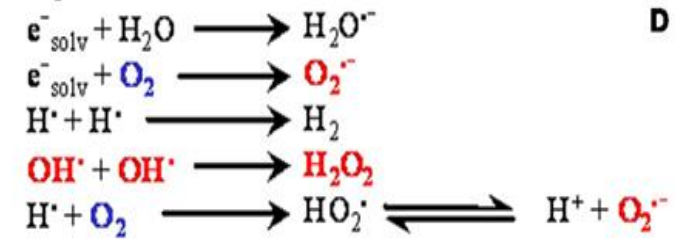
Radiolisis
pada molekul
air



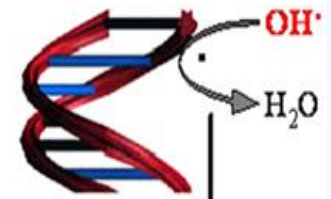
A Water radiolysis



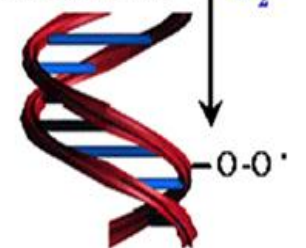
B Subsequent reactions



C DNA damage



D Damage fixation



DEKOMPOSISI SENYAWA BERTANDA

Efek Radiasi Primer dan atau Sekunder

Dekomposisi Senyawa Bertanda

Masa Daluarsa
Radiofarmaka

Spesifik aktifitas

Tipe energi

Umur paro

UPAYA UNTUK MENGURANGI PROSES DEKOMPOSISI SENYAWA BERTANDA

Upaya Upaya
Yang Bisa Dilakukan

Menurunkan Aktifitas Jenis

Menurunkan Konsentrasi

Menambahkan Zat Anti Oksidan
atau Zat Pengawet

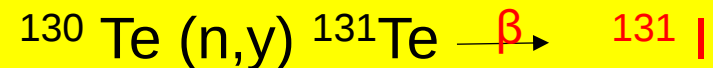
Penyimpanan pada Suhu Rendah,
terlindung dari Cahaya

PEMBUATAN RADIOFARMAKA BERTANDA **I-131**



Iodium **radioaktif**

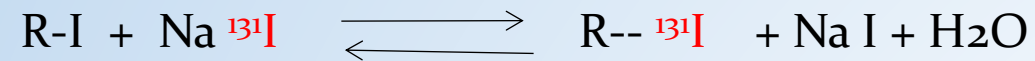
Iodium radioaktif yang digunakan untuk **penandaan** atau **radioiodinasi** senyawa-senyawa yang terkait penelitian di bidang medis dan biologi adalah Iodium-**123**, Iodium-**124**, Iodium-**125** dan **Iodium-131**



METODA RADIOIODINASI



Substitusi Nukleofilik
Pertukaran isotopik, atau antar halogen



Substitusi Elektrofilik



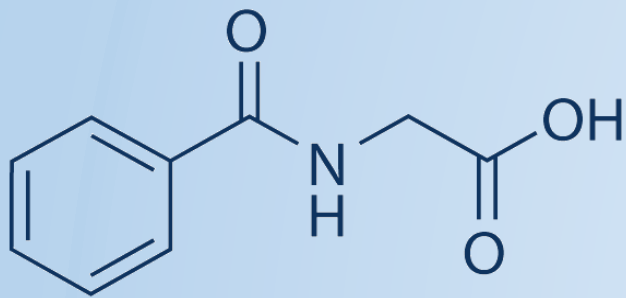
Metoda lainnya, misalnya triiodida, iodium monoklorida, iodogen, iodo-bead

SENYAWA HIPPURAN

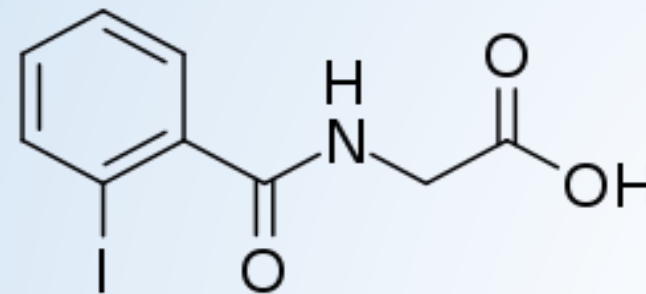
Hippuran adalah senyawa hasil konjugasi antara glisin dan asam benzoat yang secara umum merupakan penyusun urin hasil dari metabolisme tubuh hewan termasuk manusia.

Dapat menggambarkan hasil degradasi dari makanan tertentu oleh bakteri tertentu, fungsi hati dan paparan senyawa aromatik.

Dapat digunakan untuk mengukur keluaran ginjal (*renal clearance*)



Hippuran

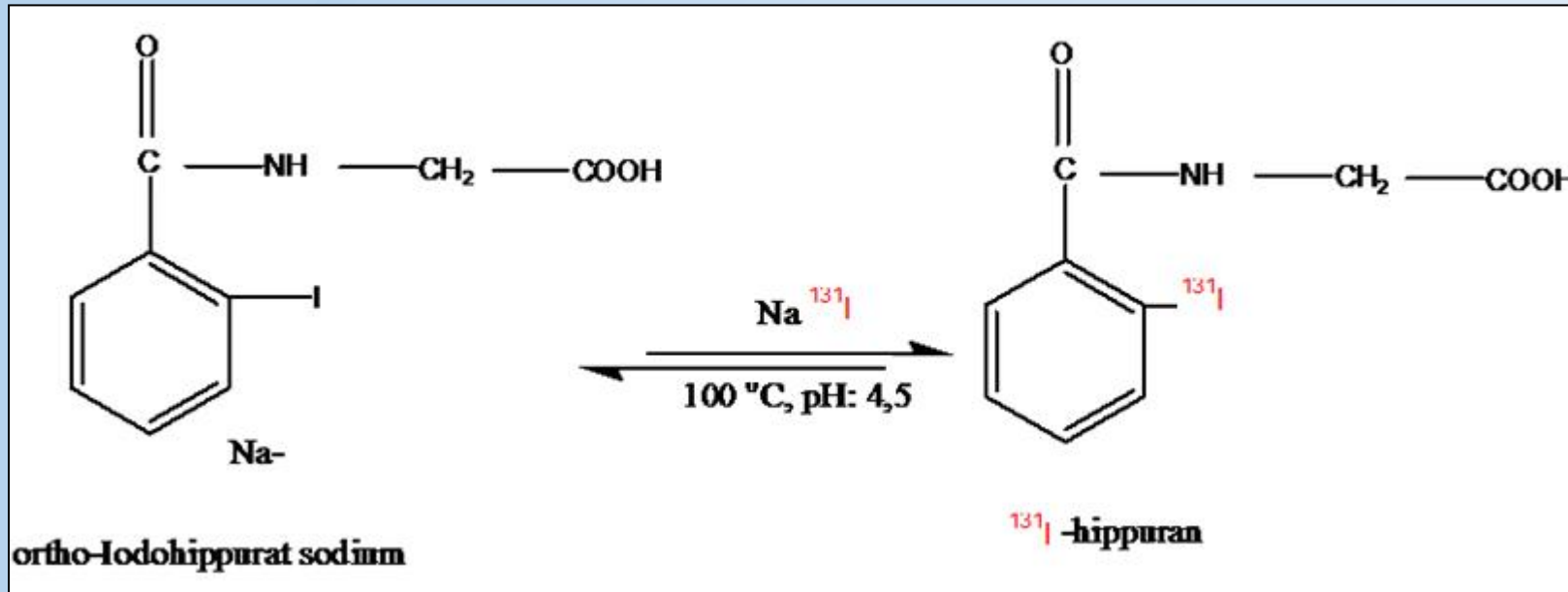


Ortho-Iodo Hippuran

PEMBUATAN SEDIAAN RADIOFARMAKA ^{131}I -HIPPURAN

Sediaan Radiofarmaka ^{131}I -Hippuran

Sediaan radiofarmaka ^{131}I -Hippuran diperoleh dari iodinasi senyawa sodium orto-Iodohippurat atau hippuran melalui reaksi **pertukaran isotopik**. Proses iodinasi dilakukan dengan cara merefluk campuran larutan Na^{131}I dengan sodium orto-Iodohippurat pada suhu $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ selama 3-4 jam dalam suasana larutan bufer asetat pH 4,5. Proses pemurnian dilakukan dengan cara melewati ke kolom penukar anion sehingga diperoleh produk dengan kemurnian radiokimia lebih dari 95%, Kemudian dilakukan preparasi sebagai sediaan radiofarmaka injeksi dengan proses aseptis.



Reaksi pertukaran isotop pada proses pembuatan ^{131}I -Hippuran

Spesifikasi sediaan radiofarmaka ^{131}I -Hippuran



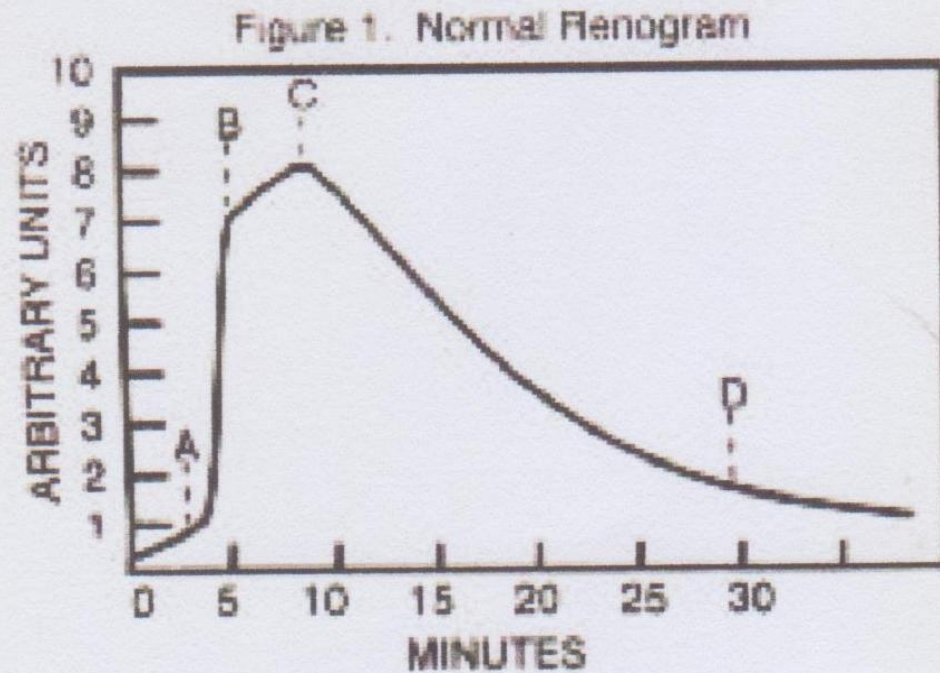
Sediaan Radiofarmaka ^{131}I -Hippuran adalah sediaan injeksi berbentuk larutan jernih bebas partikel, pH antara 7.0 – 8.5, steril dan bebas pirogen, kemurnian radiokimia lebih dari 95% dan kemurnian radionuklida lebih dari 99 % sesuai persyaratan, disiapkan dalam vial multidosis dan mengandung zat pengawet benzil alkohol 0,9 %.

Waktu daluarsa sediaan ^{131}I -Hippuran adalah empat minggu setelah kalibrasi dan disarankan penyimpanan dilakukan pada suhu antara 2 - 8 °C.

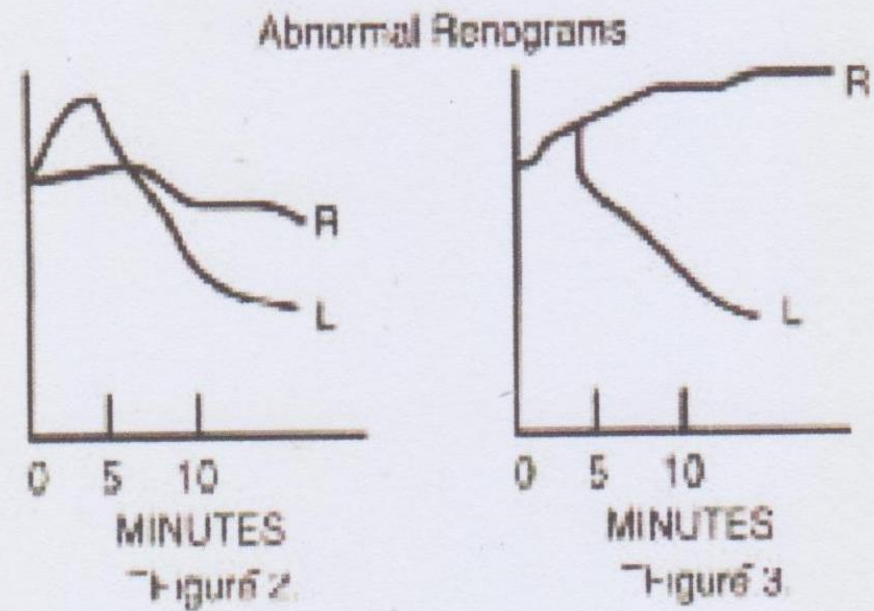
Kegunaan : diagnosa fungsi ginjal.

Contoh Renogram Hasil Pemanfaatan Radiofarmaka ^{131}I -Hippuran

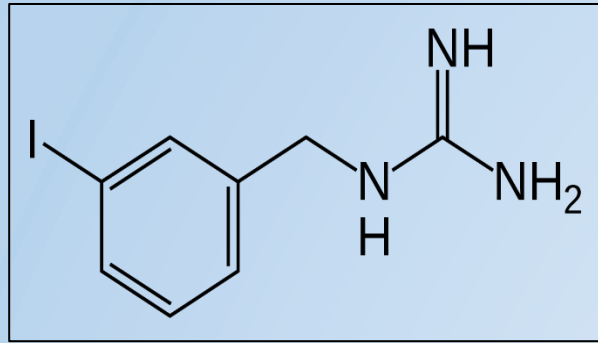
Figure 1. Normal Renogram



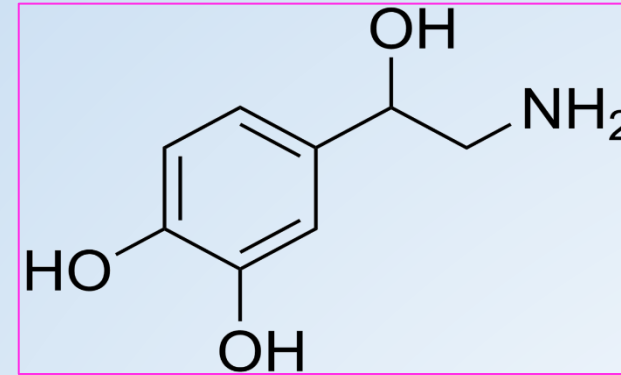
Abnormal Renograms



SENYAWA MIBG



Meta-iodobenzylguanidine
atau MIBG



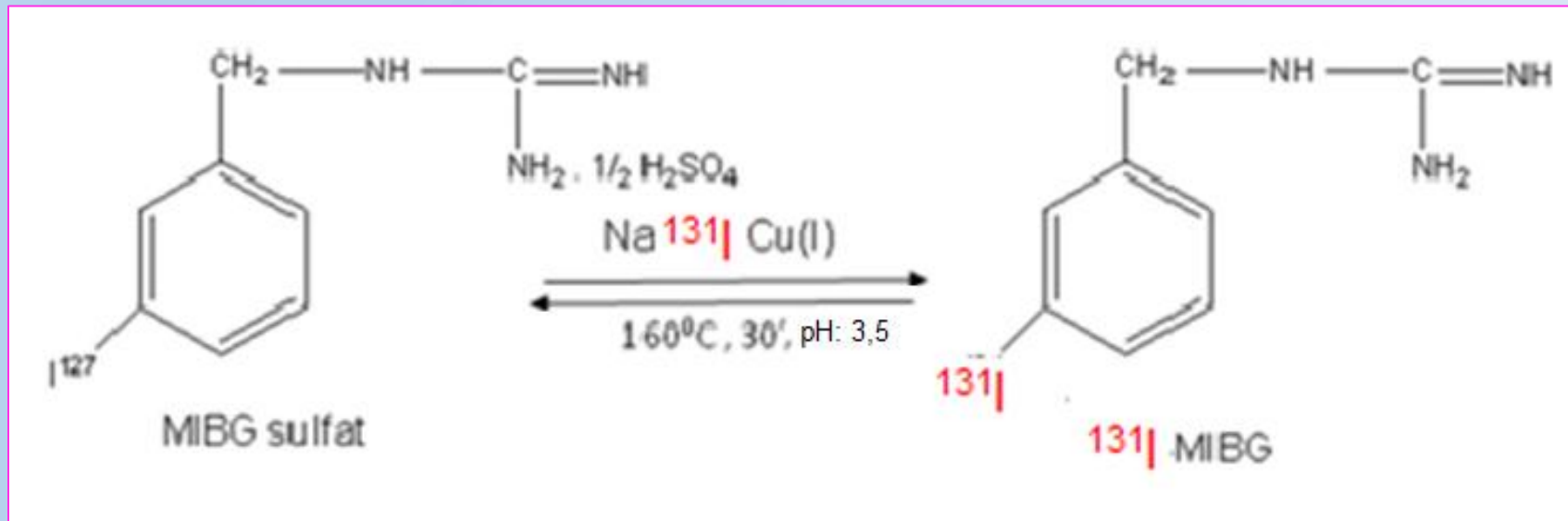
Noradrenalin (NA), atau
(norepinefrin)

Metaiodobenzilguanidin atau MIBG ada kemiripan struktur dengan prekursor Norepinefrin, dimana tumor seperti jenis pheochromocytomas, neuroblastomas, paragangliomas, tumor tipe carcinoid dan medullary hyperplasia akan menggunakannya sebagai substrate untuk sintesa hormon.

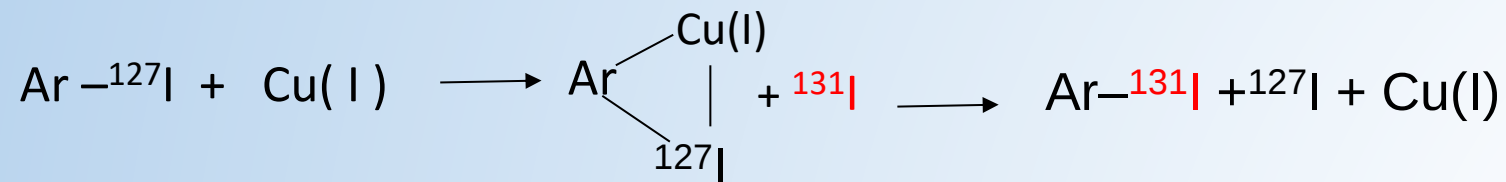
PEMBUATAN SEDIAAN RADIOFARMAKA ^{131}I -MIBG

Sediaan radiofarmaka ^{131}I -MIBG

Sediaan radiofarmaka ^{131}I -MIBG diperoleh dari iodinasi senyawa metaiodobenzylguanidin (MIBG) sulfat melalui reaksi **pertukaran isotop**. Proses Iodinasi dilakukan dengan cara merefluk campuran larutan Na^{131}I dengan MIBG sulfat pada suhu $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ selama 30 menit, dalam suasana larutan bufer asetat pH 3,5 dengan menggunakan katalisator $\text{Cu}^+(\text{I})$. Proses pemurnian dilakukan dengan cara melewati ke kolom penukar anion sehingga diperoleh produk dengan kemurnian radiokimia lebih dari 95%, Kemudian dilakukan preparasi sebagai sediaan radiofarmaka injeksi dengan proses sterisasi akhir.



Reaksi pertukaran isotop pada proses pembuatan ^{131}I -MIBG



‘ Kompleks antara ‘

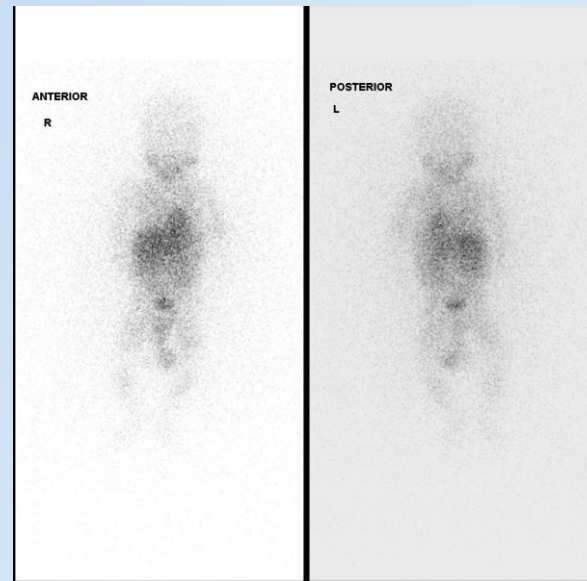
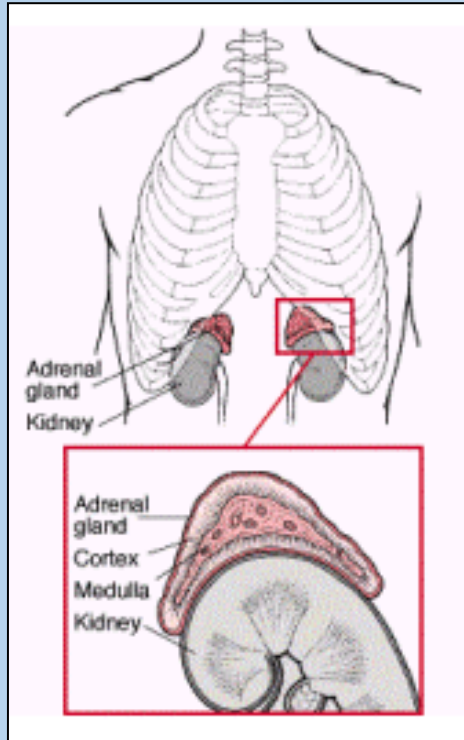
Spesifikasi sediaan radiofarmaka ^{131}I -MIBG



Sediaan Radiofarmaka ^{131}I -MIBG adalah sediaan injeksi berbentuk larutan jernih bebas partikel, pH antara 7.0 – 8,5, steril dan bebas pirogen, kemurnian radiokimia lebih dari 95% dan kemurnian radionuklida lebih dari 99 % sesuai persyaratan, disiapkan dalam vial multidosis dan mengandung zat pengawet benzil alkohol 0,9 % dan asam askorbat 1 mg/ml. Penyimpanan produk sediaan ^{131}I -MIBG disarankan pada suhu antara -20°C hingga -10°C dan waktu daluarsa sediaan adalah 4-5 hari setelah kalibrasi.

Kegunaan senyawa bertanda ^{131}I -MIBG adalah untuk deteksi dan menentukan lokasi tumor primer neuroblastoma dan terapi neuroblastoma.

HASIL PEMANFAATAN RADIOFARMAKA ^{131}I -MIBG



PEMBUATAN SEDIAAN LARUTAN ORAL Na^{131}I



Sediaan larutan oral Na^{131}I

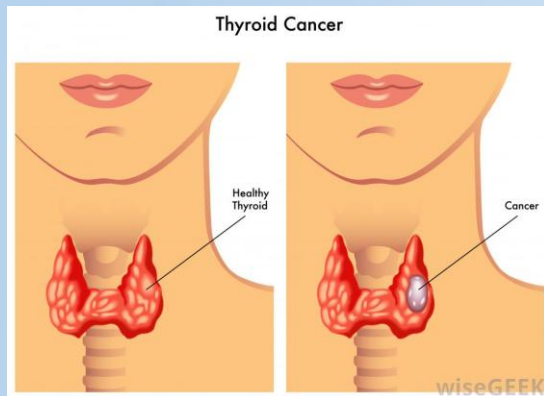
Sediaan disiapkan dalam bentuk larutan jernih dan tak berwarna, non-steril, dalam larutan buffer fosfat atau buffer karbonat, pH antara 7,5 – 9,0.

Bisa ditambahkan sodium tiosulfat sebagai reduktor.

Kemurnian Radiokimia lebih dari 95%.

Kemurnian Radionuklida lebih dari 99%.

Kegunaan : untuk diagnosa dan terapi penyakit tiroid



PEMBUATAN SEDIAAN KAPSUL Na^{131}I



Sediaan kapsul Na^{131}I

Sediaan kapsul disiapkan dengan cara diambil 25 mikroliter larutan Na^{131}I (dengan konsentrasi radioaktifitas tertentu) kemudian didispensingkan ke dalam kapsul gelatin ukuran paling kecil yang telah di isi bahan pendukung misalnya kristal di-Natrium hydrogen fosfat atau Natrium karbonat kemudian kapsul ditutup dan dimasukkan ke dalam kapsul ukuran 3 yang lebih besar. Ukur radioaktifitasnya sesuai permintaan dengan memperhitungkan waktu kalibrasi.

Kegunaan : diagnosa dan terapi penyakit tiroid

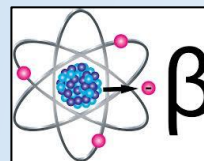
RADIONUKLIDA SAMARIUM **Sm-153**



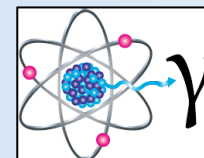
Lanthanides	57 138.906 La Lanthanum	58 140.115 Ce Cerium	59 140.908 Pr Praseodymium	60 144.24 Nd Neodymium	61 144.913 Pm Promethium	62 150.36 Sm Samarium	63 151.966 Eu Europium	64 157.25 Gd Gadolinium	65 158.925 Tb Terbium	66 162.50 Dy Dysprosium	67 164.930 Ho Holmium	68 167.26 Er Erbium	69 168.934 Tm Thulium	70 173.04 Yb Ytterbium	71 174.967 Lu Lutetium
Actinides	89 227.028 Ac Actinium	90 232.038 Th Thorium	91 231.036 Pa Protactinium	92 238.029 U Uranium	93 237.048 Np Neptunium	94 244.064 Pu Plutonium	95 243.061 Am Americium	96 247.070 Cm Curium	97 247.070 Bk Berkelium	98 251.080 Cf Californium	99 (254) Es Einsteinium	100 257.095 Fm Fermium	101 258.1 Md Mendelevium	102 259.101 No Nobelium	103 (262) Lr Lawrencium
	Alkali Metal	Alkaline Earth	Basic Metal	Halogen	Noble Gas	Non Metal	Rare Earth	Semi Metal	Transition Metal						

$^{152}\text{Sm} (n, \gamma) ^{153}\text{Sm}$

^{153}Sm (Samarium)

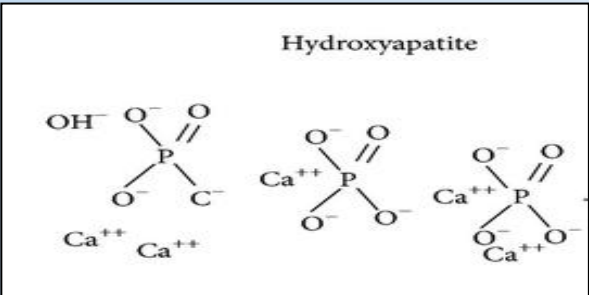


0,64 MeV(30%), 0,71 MeV(50%)
dan 0,81 MeV(20%)



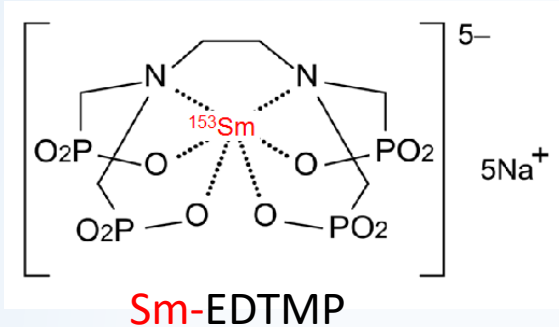
0,103 MeV (28%),

SENYAWA LIGAN EDTMP



EDTMP

Senyawa fosfonat, ikut dalam pembentukan tulang



PEMBUATAN SEDIAAN RADIOFARMAKA ^{153}Sm -EDTMP

Sediaan Radiofarmaka ^{153}Sm -EDTMP

Senyawa bertanda ^{153}Sm -EDTMP diperoleh dengan cara mereaksikan antara larutan $^{153}\text{SmCl}_3$ dengan larutan EDTMP dalam suasana alkalis disertai pengadukan pada suhu kamar selama kurang lebih 60 menit, hasilnya adalah senyawa bertanda ^{153}Sm -EDTMP dengan kemurnian radiokimia lebih dari 95% yang selanjutnya dipreparasi menjadi sediaan radiofarmaka injeksi secara sterilisasi akhir menggunakan otoklaf yang sudah dikualifikasi.

PEMBUATAN SEDIAAN RADIOFARMAKA ^{153}Sm -EDTMP

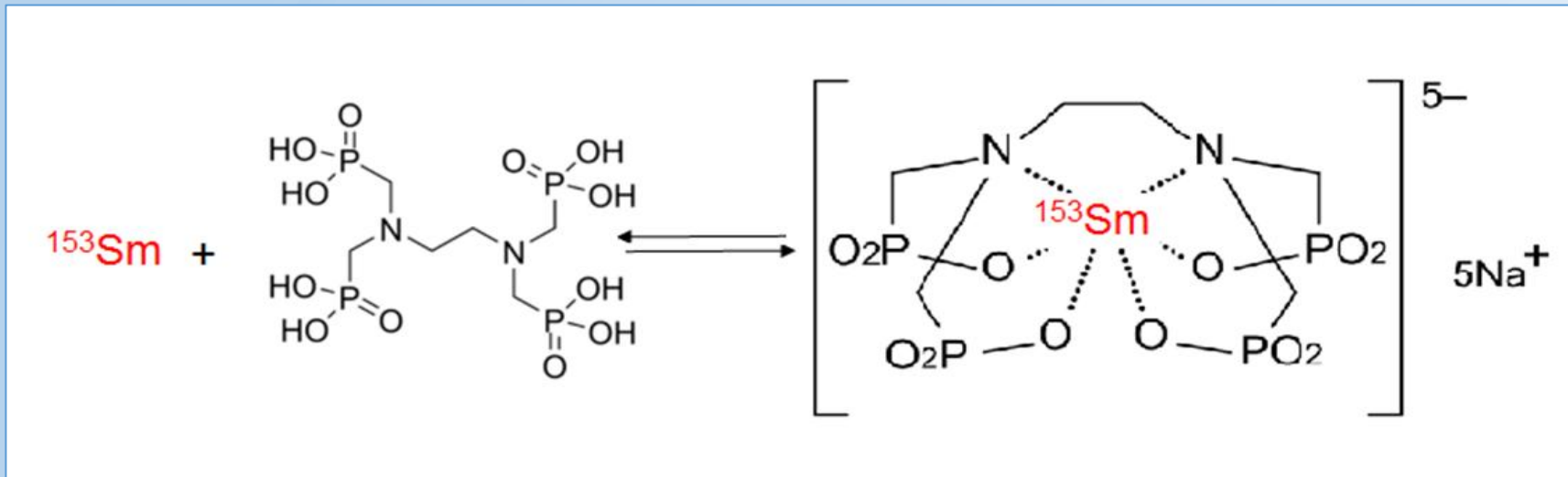
Sediaan Radiofarmaka ^{153}Sm -EDTMP

adalah sediaan injeksi dari larutan ^{153}Sm yang direaksikan dengan ligan EDTMP **berlebih**

^{153}Sm diperoleh dari irradiasi 10 mgram Sm_2O_3 diperkaya (98,7 %) Sm-152 kemudian dilarutkan ke dalam HCl sehingga diperoleh 6 ml larutan $^{153}\text{SmCl}_3$, diambil 1 ml atau **0,0055** m mole untuk penandaan

Senyawa ligan **fosfonat** EDTMP yang dibutuhkan 350 mg atau 0.8025 m.mole

Perbandingan mole = 1 : 160



Reaksi pembentukan kompleks ^{153}Sm -EDTMP

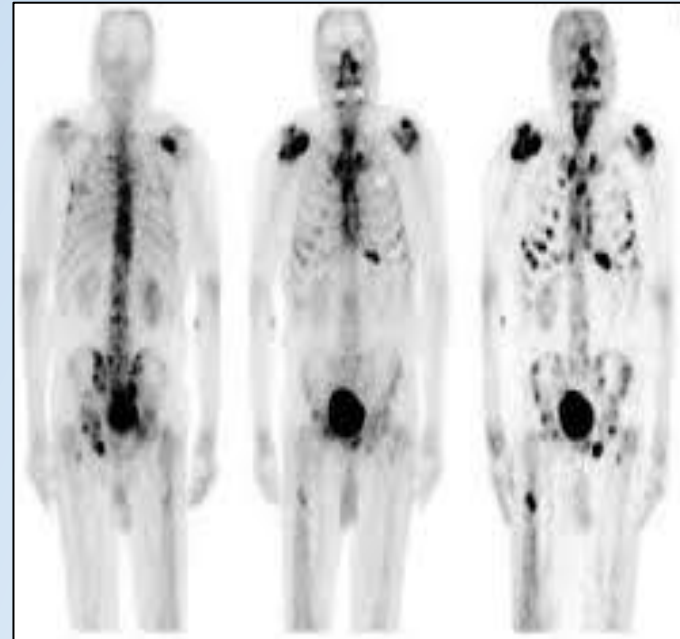
Spesifikasi sediaan radiofarmaka ^{153}Sm -EDTMP



Sediaan radiofarmaka ^{153}Sm -EDTMP adalah sediaan larutan injeksi yang jernih bebas partikel, pH antara 7.0 – 8.5, steril dan bebas pirogen, kemurnian radiokimia lebih dari 95% dan kemurnian radionuklida lebih dari 99 % sesuai persyaratan, disiapkan dalam vial multidosis. Penyimpanan produk sediaan ^{153}Sm -EDTMP disarankan pada suhu antara 2 - 8 °C dan waktu daluarsa sediaan adalah 4 hari setelah kalibrasi.

Kegunaan dari sediaan radiofarmaka ^{153}Sm -EDTMP adalah untuk terapi paliatif kanker tulang.

HASIL PEMANFAATAN RADIOFARMAKA ^{153}Sm -EDTMP



TANTANGAN KE DEPAN DALAM PRODUKSI SEDIAAN RADIOFARMAKA

- Kebutuhan radiofarmaka di dunia sangat besar, dan di Indonesia pemenuhan kebutuhan saat ini melalui impor
- Pemenuhan regulasi Kefarmasian dari BPOM dengan melaksanakan implementasi c-GMP/ CPOB dan QA-QC.
- Pemenuhan regulasi Keselamatan Radiasi dari BAPETEN dengan melaksanakan Program Jaminan Mutu Nuklir.

Penutup

Radiofarmaka bertanda berbasis **Iodium-131** dan bertanda **samarium-153** mempunyai arti penting dalam perkembangan bidang kedokteran nuklir di Indonesia.

Oleh karena itu upaya pemahaman serta pembuatannya harus dilakukan secara baik agar kualitas produk sediaan radiofarmaka bertanda tersebut dapat memenuhi persyaratan dan bermanfaat.

Terima Kasih