Produksi Kit Beku Kering Radiofarmaka Melalui Proses Pengeringan Beku dengan Teknik Aseptis

Ilma Darojatin, S.Farm., MRes.

Pelatihan Cara Pembuatan Obat yang Baik dalam Produksi Radiofarmaka

Direktorat Pengembangan Kompetensi BRIN - 2025

Ilma Darojatin, S.Farm., MRes.

JABATAN	:	Peneliti
BIDANG PENELITIAN	:	Radiofarmaka
PROYEK PENELITIAN (SEKARANG)	:	Pengembangan radiofarmaka berbasis antibodi bispesifik
UNIT KERJA	:	Pusat Riset Teknologi Radioisotop, Radiofarmaka, dan Biodosimetri
PENDIDIKAN	:	**S1** Program Studi Sains dan Teknologi Farmasi (ITB) Topik tesis: overekspresi enzim dalam mikroba **S2** Program Studi Drug Discovery and Development: Multidisciplinary Science for Next Generation Therapeutics (Imperial College London) Award: Perkin Prize in Drug Discovery Topik tesis: bio-proteolysis targeting chimeras
E-MAIL	:	ilma.darojatin@brin.go.id
PENGALAMAN TERKAIT	:	Staf produksi kit beku kering radiofarmaka (2019-2023)
KEAHLIAN TERKAIT	:	Pengeringan beku, teknik aseptis, pengembangan produk melalui QbD

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

CV Wening Lestari, M.Farm

S1 Kimia Universitas Gadjah Mada
S2 Farmasi Universitas Indonesia

- Pelatihan Cara Uji Klinik Yang Baik
- Pelatihan Personil Auditor Mutu Internal untuk Proses Produksi radioisotop dan Radiofarmaka
- Pelatihan Teknis Produksi Teknis Produksi secara Aseptis dan Pengeringan Beku untuk Sediaan Kit Radiofarmaka Skala Industri
- Course and Workshop on Applied Good Clinical Practice
- Workshop Sintesa Peptida

Radiofarmaka dan Senyawa Bertanda

Peneliti Ahli Madya
Wening.lestari@brin.go.id

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Latar Belakang

Radiofarmaka *cold kit* memegang peranan penting dalam diagnosis dan terapi

Mempunyai standar kualitas dan keamaan yang sangat tinggi, salah satunya sterilitas

Proses produksi *cold kit* secara aseptis dilakukan untuk mencegah kontaminasi mikroba, partikulat, pirogen

Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) secara jelas mengatur persyaratan untuk produksi sediaan steril, termasuk radiofarmaka *cold kit*

Pemahaman dan implementasi prinsip-prinsip CPOB, khususnya terkait dengan produksi aseptis, menjadi esensial bagi seluruh personel yang terlibat dalam proses pembuatan *cold kit*.

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Tujuan Pembelajaran

Kompetensi Dasar

peserta mampu memahami dan menerapkan prinsip-prinsip teknik produksi aseptis yang relevan untuk pembuatan radiofarmaka *cold kit* untuk menjamin kualitas dan sterilitas produk.

Indikator Keberhasilan

- Menjelaskan pengertian kit beku radiofarmaka
- Menjelaskan tahapan proses produksi dengan Teknik aseptis
- Menjelaskan Prinsip Desain dan Klasifikasi Ruangan Aseptis
- Menjelaskan Pengelolaan Peralatan dan Material dalam Produksi Aseptis
- Menjelaskan Prinsip Pengendalian Kualitas dalam Produksi Aseptis
- *Melakukan proses produksi radiofarmaka cold kit dengan Teknik aseptis*

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

1 Kit Beku Kering Radiofarmaka

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Kit Beku Kering Radiofarmaka

Sediaan kit berbentuk cake/padatan hasil pengeringan beku

Steril dan apirogenik

Untuk menyiapkan senyawa bertanda diagnostik injeksi dengan cara direkonstitusi atau ditandai dengan larutan radionuklida sebelum digunakan

Kit-MIBI
Diagnosis fungsi jantung

Kit-MDP
Diagnosis kanker tulang

Kit-DTPA
Diagnosis fungsi ginjal

Single step closed procedure

Generator technetium

Sediaan beku kering

Sumber gambar:
1. https://www.gea.com/es/stories/all-freeze-drying-vials-the-same/
2. https://collection.powerhouse.com.au/object/366587

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Komponen Kit Beku Kering (1)

Kemasan Primer

- Gelas Borosilikat Kelas I (Jernih atau Amber)
- Volume vial 5-10 mL
- Tutup karet dengan *split ends*

Komposisi

- Bahan aktif: senyawa kecil, peptida, protein, koloid, nanopartikel, karbohidrat
- Agen pereduksi (*Stannous chloride*)
- Agen penstabil (asam askorbat)
- Agen pengatur tonisitas (NaCl)
- Agen pengatur pH (buffer fosfat, HCl, NaOH)
- *Bulking agent* (Mannitol, *Glycine*, Sukrosa)
- *Cryoprotectant* (Trehalos, Sukrosa, Glukosa)

$$^{99m}TcO_4^- + SnCl_2 + tracer \longrightarrow {}^{99m}TcO_4^- - tracer$$

(Pertechnetate) + (Stannous chloride) + (tracer) ⟶ (Tc-tagged tracer)

Sumber gambar:
1. https://www.amazon.in/SQXBK-Stopper-Healing-Injection-Culture/dp/B0CCCLH21Q?th=1
2. https://www.dwk.com/wheaton-diagnostic-vials-amber-10-ml-w216376

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Komponen Kit Beku Kering (2)

Water for Injection (WFI)

Melalui distilasi atau sistem purifikasi

Jernih, tidak berbau, tidak berwarna

Deionized, steril

Bebas partikulat dan endotoksin

Parameter	Purified Water (Eur. Pharm. + USP)	Highly Purified Water (Eur. Pharm.)	Water for Injection	
			(Eur. Pharm.)	USP
Conductivity at 25 °C	≤ 1,3 µS/cm	≤ 1,3 µS/cm	≤ 1,3 µS/cm	≤ 1,3 µS/cm
Heavy metal	-	0,1 ppm	0,1 ppm	-
Nitrate	-	0,2 ppm	0,1 ppm	-
Total Organic Carbon	< 500 ppb	< 500 ppb	< 500 ppb	< 500 ppb
Microbial limit	< 100 cfu/mL	< 10 cfu/mL	< 10 cfu/Mo	< 10 cfu/Mo
Endotoxines	-	< 0,25 Eu/mL	< 0,25 Eu/mL	< 0,25 Eu/Mo

Source: *United States Pharmacopeia [5]*

Gas Nitrogen

Meningkatkan stabilitas ion stannous

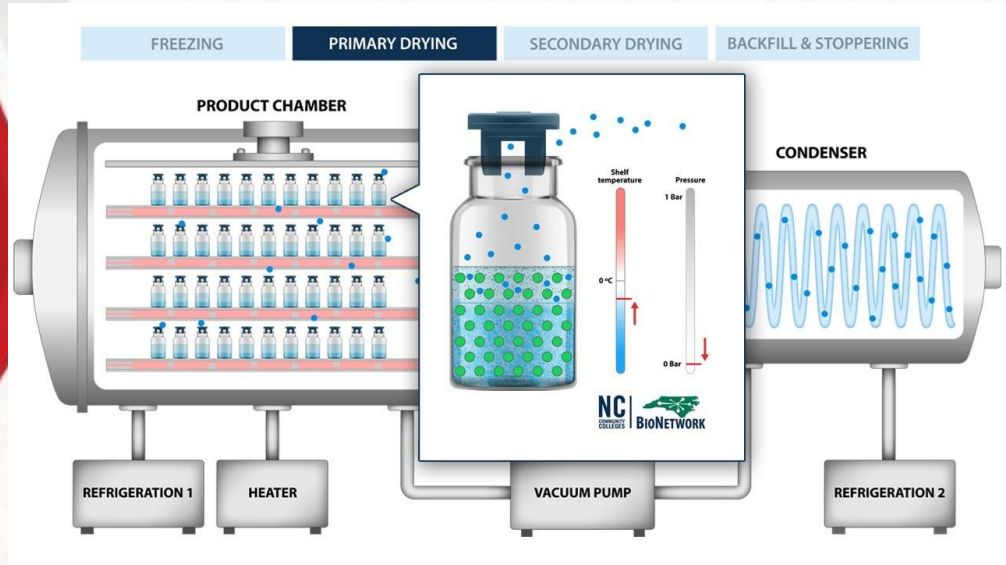
Steril dan bebas lembap (melalui filter hidrofobik 0,22 µm)

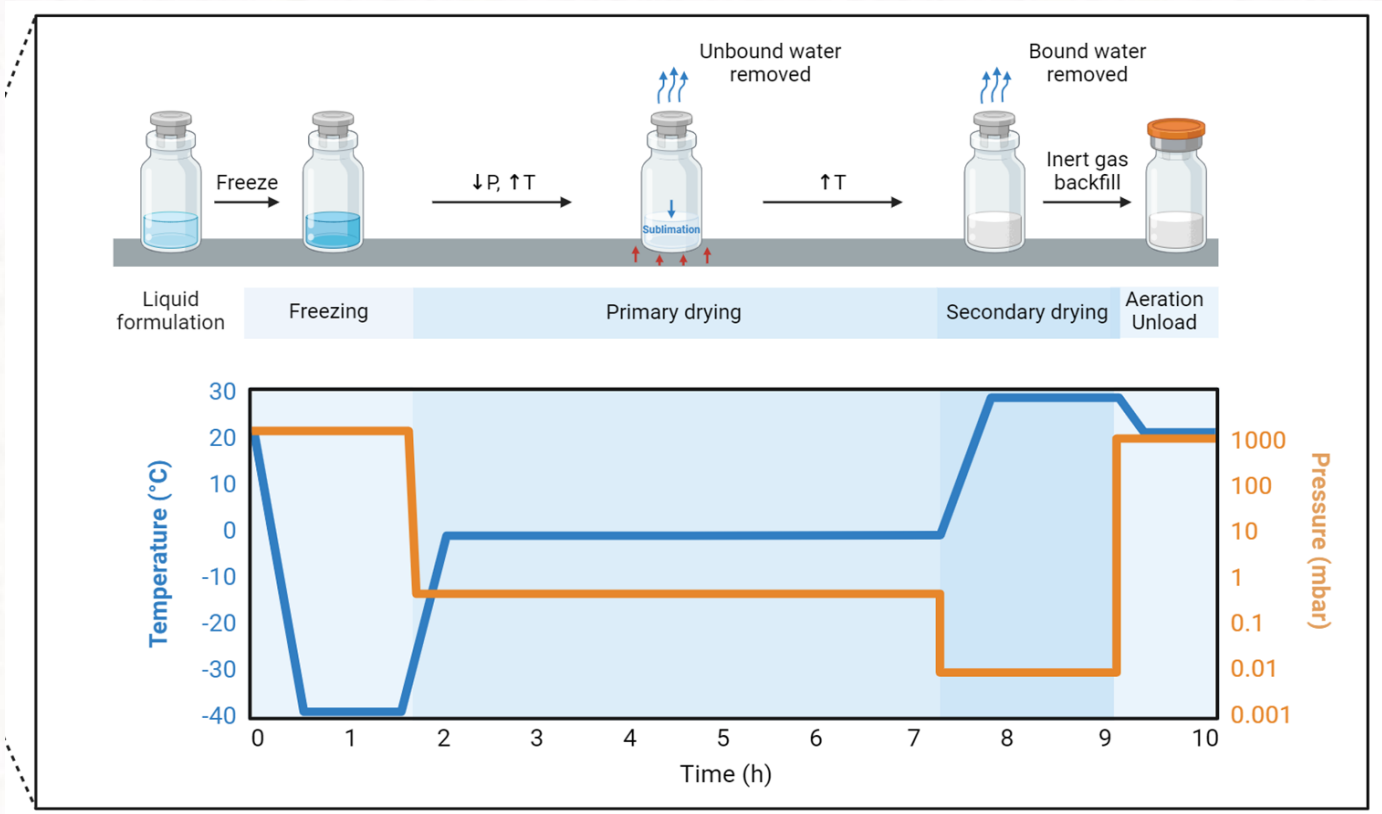
Digunakan untuk menjenuhkan WFI yang digunakan sebagai medium pelarut bulk

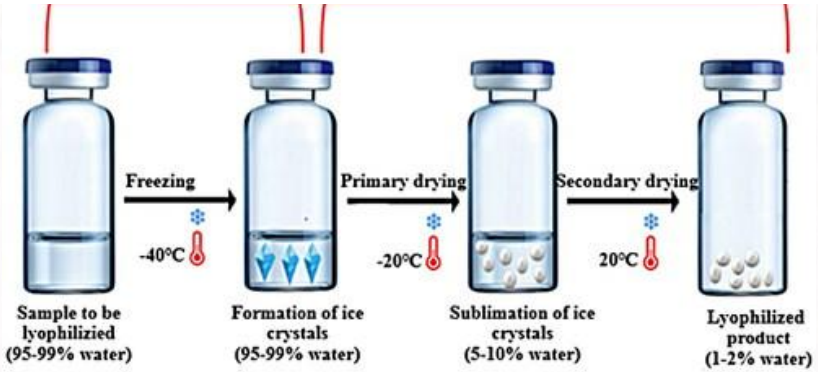
Menjenuhkan udara dalam vial yang berisi produk hasil beku kering

Sumber gambar:
1. https://e-katalog.lkpp.go.id/katalog/produk/detail/77350283?lang=id&type=general
2. https://nigen.com/nitrogen-gas-purity-grade-specification-industrial-medical-food/

Pengeringan Beku







Sumber gambar:

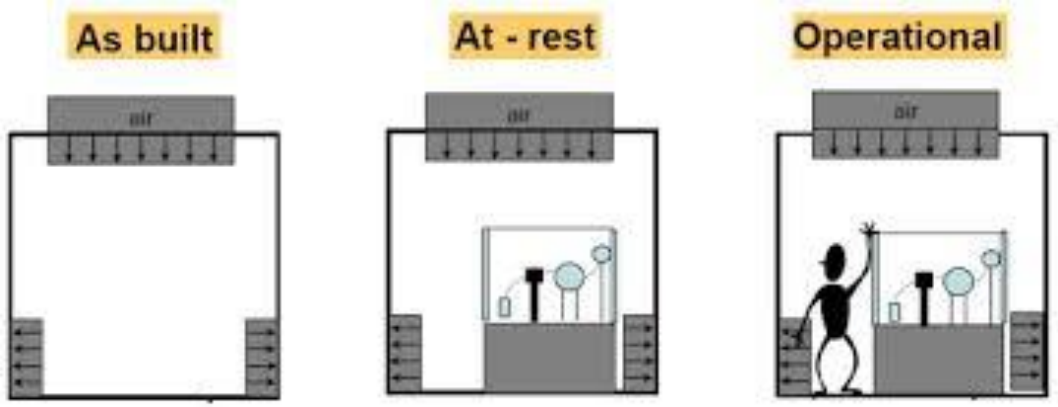
1. https://www.biorender.com/template/freeze-drying-process-lyophilization
2. https://www.youtube.com/watch?v=3DsaVLiwshY
3. https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10837450.2022.2129385

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

2 Fasilitas dan Kontrol Lingkungan Produksi

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Kelas Ruang Bersih (*Cleanroom*) (1)



Tingkat kebersihan ruangan berdasarkan kondisi

***As built*:**
Bangunan sebelum peralatan terpasang

***At rest* (Non-operasional):**
Peralatan terpasang dan beroperasi, tetapi tidak ada aktivitas personnel

***In operation* (Operasional):**
Peralatan terpasang dan beroperasi serta terdapat aktivitas personnel

Jumlah maksimum partikulat non-viabel (CPOB 2018)

Kelas \ Ukuran Partikel	Nonoperasional		Operasional	
	Jumlah maksimum partilkel /m³ 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

Kelas A:
- *Kegiatan berisiko tinggi dengan teknik aseptis*
- *Kecepatan udara LAF 0,36-0,54 m/detik, lebih rendah -> isolator tertutup kotak bersarung tangan (Restriction Access Barrier System)*

Kelas B: Latar belakang kelas A

Kelas C dan D: *Aktivitas berisiko rendah*

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Sumber gambar:

1. https://manufacturingchemist.com/integrated-equipment-for-bulk-of-freeze-dried-apis-43442
2. https://www.packworld.com/leaders-new/materials/containers/article/13369334/aseptic-filler-ensures-sterility-of-highvalue-blood-products

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Kelas Ruang Bersih (*Cleanroom*) (2)

Jumlah maksimum partikulat viable/kontaminasi mikroba(CPOB 2018)

Lokasi pengambilan sampel → studi analisis risiko

Area proses aseptis (Kelas A):
Cawan papar, pengambilan sampel udara, dan pengambilan sampel permukaan

Pemantauan tempat kerja dan personnel →
setelah kegiatan kritis, pasca sanitasi, pasca validasi sistem

Hasil pemantauan menjadi pertimbangan pelulusan produk akhir

	Batas yang disarankan untuk cemaran mikroba (*)			
Kelas	Sampel udara *cfu*/m³	Cawan papar (dia. 90 mm) *cfu*/4 jam (**)	Cawan kontak (dia. 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	-

Catatan: (*) Nilai rata-rata

(**) Cawan papar dapat dipaparkan kurang dari 4 jam

Sumber gambar:
1. https://www.newswire.com/news/new-settle-plate-stands-for-environmental-monitoring-of-pharmaceutical-21572445
2. https://pharmasopcorner.blogspot.com/2017/07/sop-for-personnel-monitoring-by-contact-plate-method.html
3. https://www.sigmaaldrich.com/ID/en/products/industrial-microbiology/viable-air-samplers

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

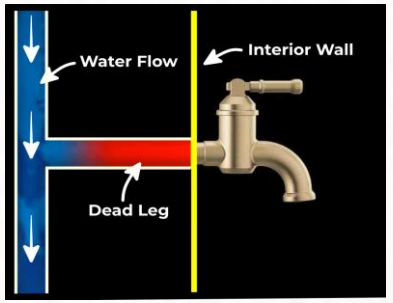
Konsep/Desain Fasilitas *Cleanroom (1)*

Bangunan

- Kedap udara, permukaan licin, mudah dibersihkan, kedap air, tidak retak, tidak melepaskan serat/partikel
- Plafon rapat
- Kelas lebih tinggi memiliki tekanan lebih tinggi dibandingkan kelas lebih rendah

Sistem pipa

- Pipa atau saluran udara dipasang di luar atau dalam kotak pembungkus
- Pipa tidak berlekuk atau berlubang dan ujung pipa tertutup rapat
- Pipa tahan korosi, zat kimia, suhu, tekanan
- *Surface roughness* pipa <0,1 µm
- Arah aliran ditandai
- Tidak ada *dead leg* (persambungan masksimal sebesar 2 x diameter pipa)



Sumber gambar:
1. https://rautagroup.com/en/construction-of-clean-premises-for-food-and-pharmaceutical-industries/

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Konsep Desain Fasilitas *Cleanroom (2)*

Aliran Udara

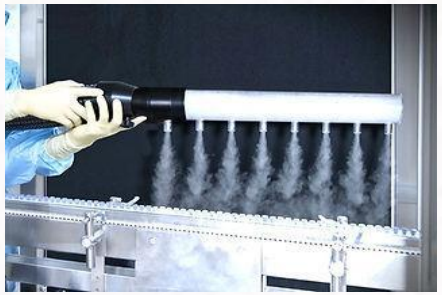
Yang diukur untuk LAF:

- Kecepatan
- Keseragaman aliran
- Pasokan udara

Yang diukur untuk non-LAF:

Pasokan udara

Kecepatan aliran udara diukur di filter akhir/saluran pasokan udara



Alur Material

Tidak bersimpangan dengan alur personnel

Transpor material melalui *interlocking system*

Pass boxes berada di antara ruangan yang berbeda kelas.

Sumber gambar:

1. https://www.sinergixtesting.com/airflow-visualization
2. https://passbox.vn/en/post/what-is-pass-box-73.htm

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Konsep Desain Fasilitas *Cleanroom (3)*

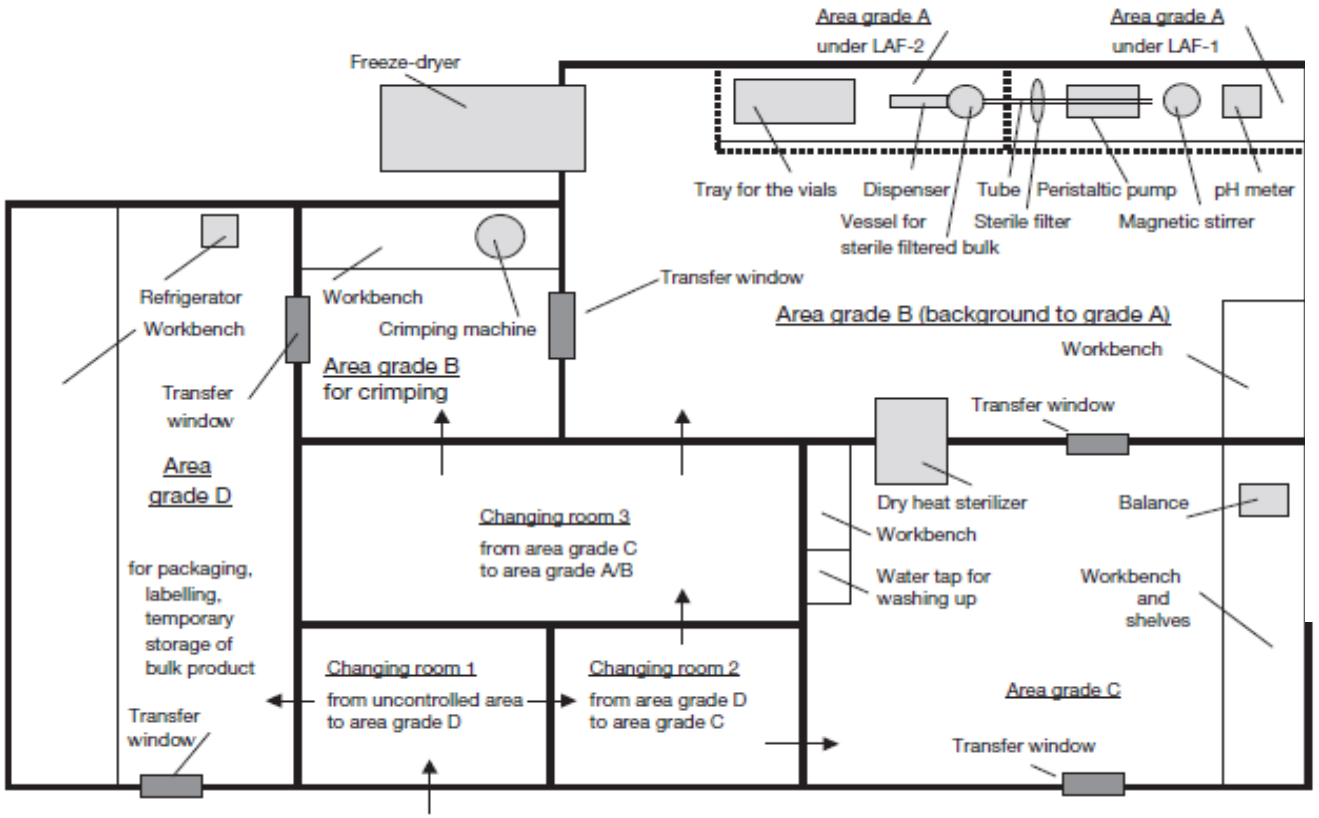
Alur Personnel

- Tidak melalui ruang produksi
- Tidak melalui alur material
- Mudah diawasi dari luar

Sumber gambar:
https://www.rkt.de/en/behavior-in-the-cleanroom/

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Konsep Desain Fasilitas *Cleanroom* (4)



Desain fasilitas produksi kit beku kering

Sumber:
Technetium-99m Radiopharmaceuticals: Manufacture of Kits. IAEA. Technical Reports Series No. 466.

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

3 Proses Produksi dengan Teknik Aseptis

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

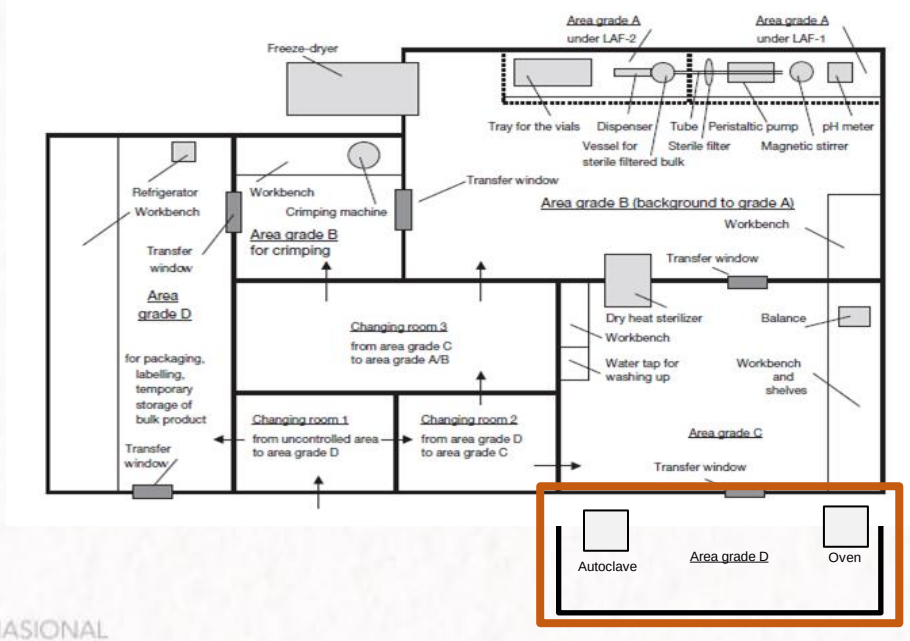
Tahapan Produksi (1)

A. Perencanaan bets

- Terdefinisi sebelum produksi
- Hanya satu jenis kit yang diproduksi pada satu waktu
- Penomoran bets

B. Pencucian dan sterilisasi alat dan wadah produksi (Kelas D)

- Pencucian wadah gelas dan tutup karet (kelas D)
- Penyimpanan wadah gelas dan tutup karet hasil sterilisasi dalam kemasan tertutup dan kedap udara (kelas C)
- Pencucian dengan air murni lalu WFI → gelas (depirogenasi 250^{o}C 3 jam) dan penutup karet (autoklaf 121^{o}C 30 menit)
- Interval pencucian, sterilisasi, dan penggunaan minimal
- Pakaian kerja-> sterilisasi autoklaf 121^{o}C 20-30 menit 106 kPa



Sumber gambar:

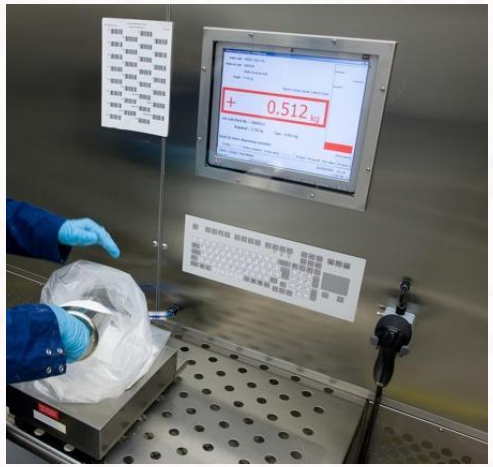
1. https://m-m-pharma.myshopify.com/products/50ml-sterile-depyrogenated-amber-vials-33pk
2. https://www.americanpharmaceuticalreview.com/25305-Pharmaceutical-Laboratory-Equipment-and-Instruments/25323-Pharmaceutical-Ovens/

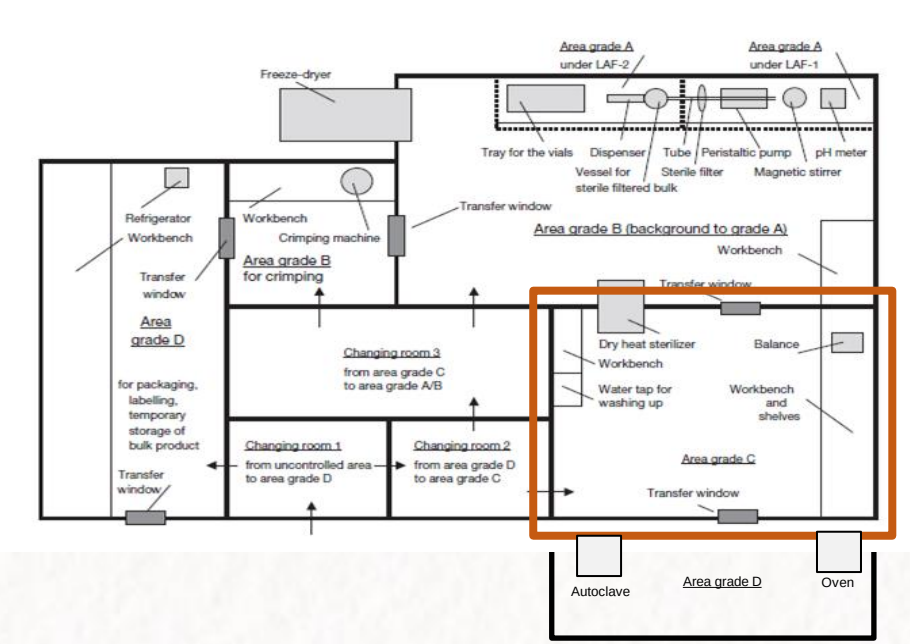
© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Tahapan Produksi (2)

C. Penimbangan Bahan (Kelas C)

- Bahan telah di-release QC
- Ditimbang dalam wadah steril
- Hasil penimbangan direkam dan dicek oleh supervisor
- Wadah bahan berlabel (nama bahan, produk, dan nomor bets)





Sumber gambar:

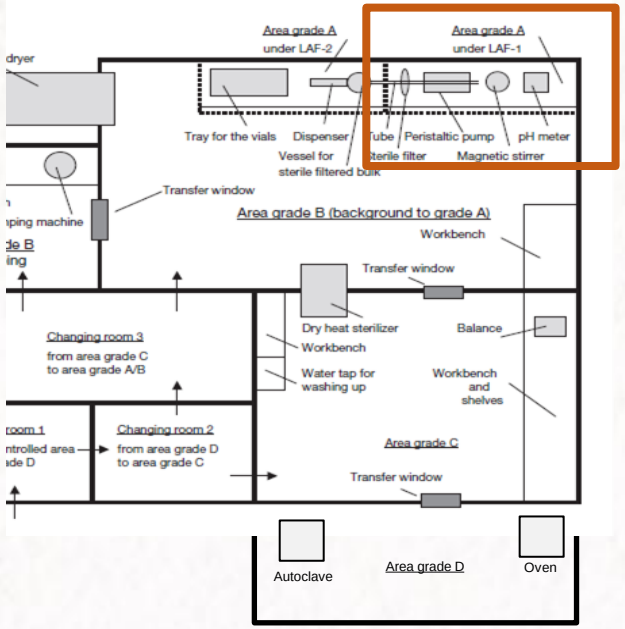
1. https://manufacturingchemist.com/tiofarma-selects-ci-precision-ci-dms-for-weigh-and-dispense-operations-management-103090
2. https://www.ingapharma.com/manufacturing.html

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Tahapan Produksi (3)

D. Pembuatan larutan *bulk* (Latar belakang Kelas C atau Kelas B)

- Dilakukan di bawah LAF
- Larutan NaOH dan HCl dalam WFI untuk mengatur pH disiapkan segar
- pH meter terkalibrasi (pH 4, 7, dan 11)
- Larutan bulk dijenuhkan gas nitrogen steril (gas dilewatkan ke filter hidrofobik 0,22 µm)
- **Bioburden** sampel *bulk* ditentukan sebelum sterilisasi menggunakan filter yang menjerat mikroba (penentuan efisiensi sterilisasi)



Sumber gambar:

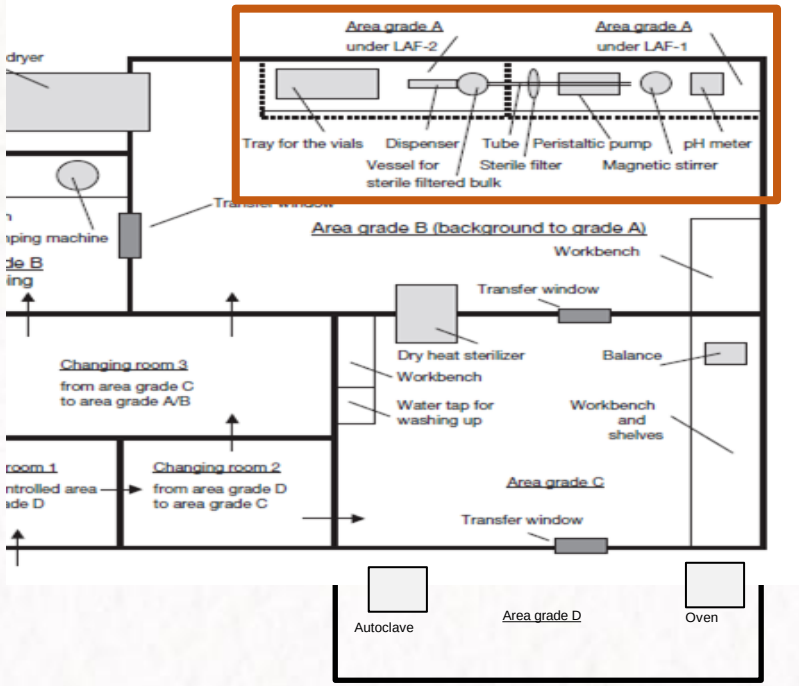
1. https://www.merckmillipore.com/ID/id/products/small-molecule-pharmaceuticals/purification-of-pharm-drugs/sterile-sampling
2. https://www.linkedin.com/pulse/bioburden-market-analysis-enhancement-forecast-raja-sreekar

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Tahapan Produksi (4)

E. Sterilisasi larutan *bulk* melalui filtrasi membran

- Larutan bulk dialirkan ke ruang *dispensing* kelas A melalui pipa berfilter 0,22 µm
- Integritas filter diuji sebelum dan sesudah filtrasi
- Wadah penampung hasil filtrasi steril dan tertutup
- Filter sekali pakai



Sumber gambar:
1. https://www.bioprocessintl.com/filtration/integrity-testing-of-sterilizing-grade-filters

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Tahapan Produksi (5)

F. *Dispensing* dan *loading* vial berisi larutan ke dalam alat pengeringan beku (Kelas A latar belakang Kelas B)

Alat dispensing: *peristaltic pump* dll.

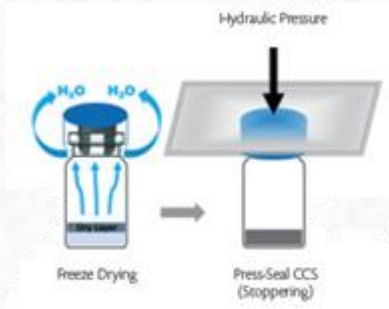
Presisi dispensing diuji dengan menimbang bobot larutan terdispensi -> sebelum produksi dan sesudah pengisian

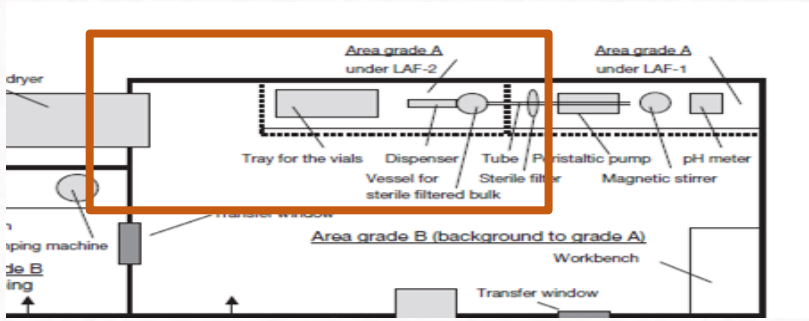
Vial setengah tertutup tepat setelah pengisian

Vial setengah tertutup ditransfer ke dalam chamber alat pengeringan beku (dalam isolator)

Pasca pengeringan beku:

- tutup karet ditutup sempurna dalam sistem tertutup di dalam alat pengeringan beku
- penutupan pada kondisi vakum dan/atau dengan keberadaan gas nitrogen





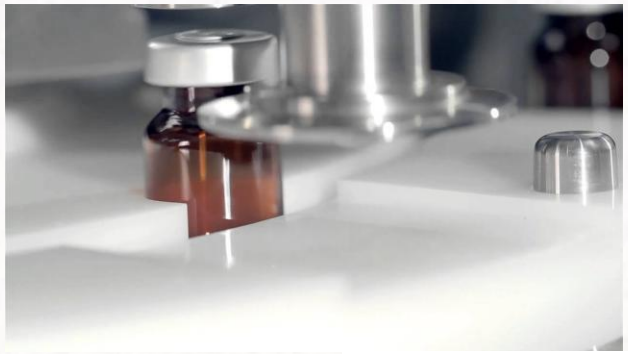
Sumber gambar:
https://www.cellandgene.com/doc/aseptic-filling-systems-for-biopharmaceutical-manufacturing-0001

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

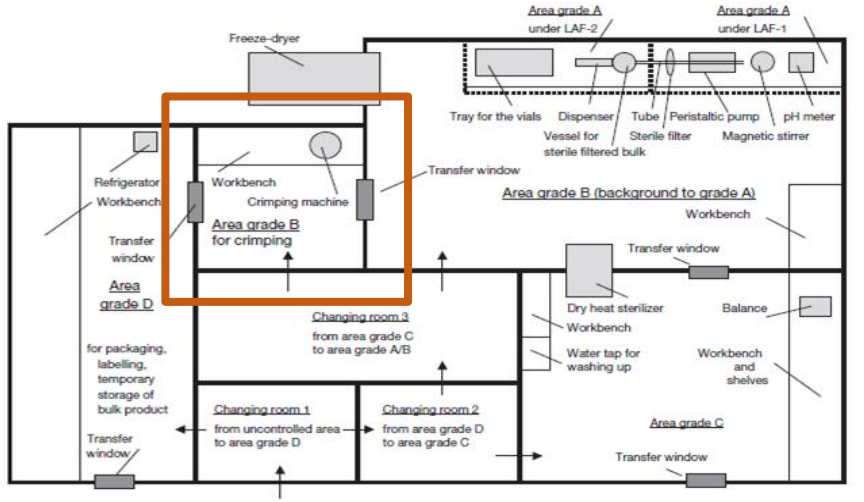
Tahapan Produksi (6)

G. *Crimping* (Kelas B)

- Menggunakan aluminium steril
- Kualitas *crimping* ditentukan secara visual



Sumber gambar:
https://www.cellandgene.com/doc/aseptic-filling-systems-for-biopharmaceutical-manufacturing-0001



© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Tahapan Produksi (7)

H. Karantina

Suhu penyimpanan 2-8^{o}C

Label: nama produk, kode, nomor bets, dan tanggal produksi

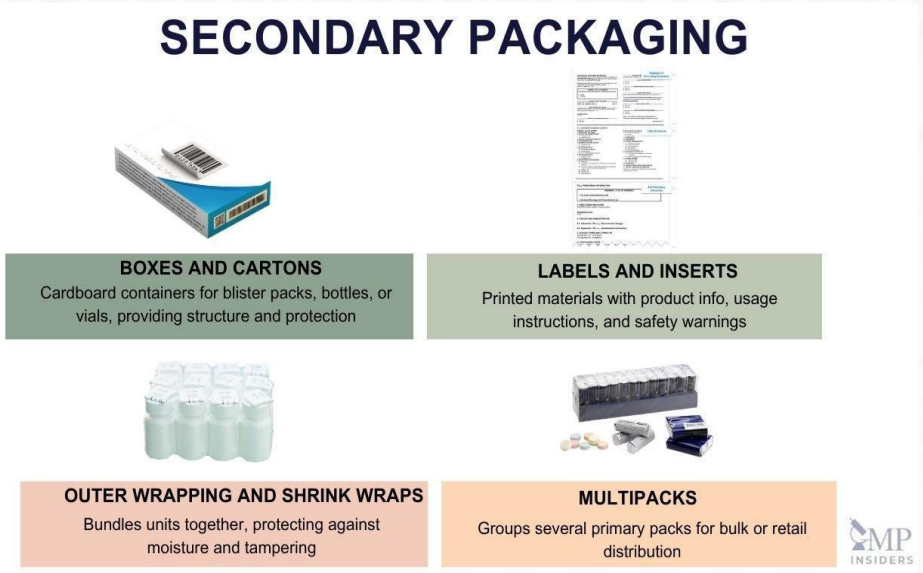
Pemisahan area:
Karantina, produk lulus uji, produk released, produk yang ditangguhkan sementara, dan produk reject.

I. Pengemasan

Pengemasan bets: label, kotak karton, dan leaflet

Tersedia QC *release certificate number*

Supervisor memverifikasi: nomor bets produksi dan tanggal kedaluarsa



Sumber gambar:
https://www.gmpsop.com/warehouse-material-handling-for-pharmaceutical-industry/
https://gmpinsiders.com/primary-vs-secondary-packaging-in-pharma-industry/

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

4 Validasi Proses Aseptis (Media Fill)

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Validasi Proses Aseptis (1)

Simulasi Media Fill

- Menguji steril tidaknya proses produksi aseptis
- Media pertumbuhan mikroba soybean casein digest medium (SCDM)
- Bukan untuk memvalidasi kemampuan filter dalam mensterilisasi pertumbuhan media
- Menyamai kondisi normal produksi aseptis dan meliputi titik kritis operasi peralatan/mesin, kualifikasi operator, teknik pekerjaan, dan pengendalian lingkungan
- Jumlah wadah -> absah untuk evaluasi
- Kondisi terburuk: personil istirahat, mati lisktrik, keluar masuk personnel dll.

- Validasi pada awal proses dan setiap ada perubahan kritis pada: proses, shift (3 kali untuk setiap shift), alat, sistem tata udara
- Revalidasi → satu kali tiap shift dan tiap 6 bulan sekali.

Inkubasi

20-25 C selama 7 hari pertama

30-35 C untuk 7 hari kedua

Ketentuan:

<5000 unit -> tidak boleh ada yang tercemar

5000-10000 unit:

Satu unit tercemar -> investigasi dan pertimbangkan media fill ulang

Dua unit tercemar -> validasi ulang pasca investigasi

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

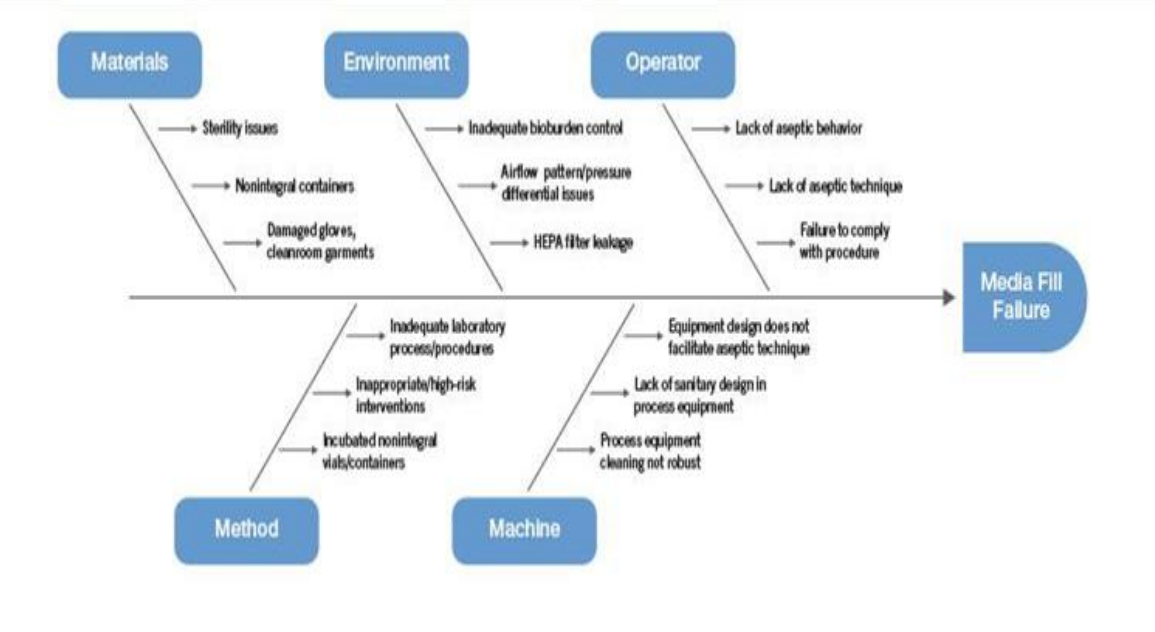
Validasi Proses Aseptis (2)

Growth Promotion Test (GPT)

Menggunakan 10-100 CFU mikroba :

- *Bacillus subtilis* atau *Clostridium sporogenes* (gram positif);
- *Staphylococcus aureus* (gram negative);
- *Pseudomonas aeruginosa* (bakteri anaerob);
- *Candida albicans* (kapang);
- *Aspergillus niger* (ragi).

Dilakukan di masa akhir inkubasi



https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/march-april-2022/validation-aseptic-processes-using-media-fill

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

5 Personil dan Teknik Aseptis Personil

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Kriteria Personil

Pelatihan

- Pelatihan setiap tahun dan beberapa kali setiap tahun
- Pendidikan personnel produksi: kimia, radiokimia atau farmasi serta terlatih GMP dan pembuatan radiofarmaka

Kesehatan personil

- Tes kesehatan dilakukan sebelum prekrutan lalu dilakukan secara periodik
- Rekam medis personnel produksi harus terekam
- Sakit → tidak terlibat produksi

Sumber gambar:
https://lindstromgroup.com/the-essential-guide-to-cleanroom-garments/

Kebersihan personil

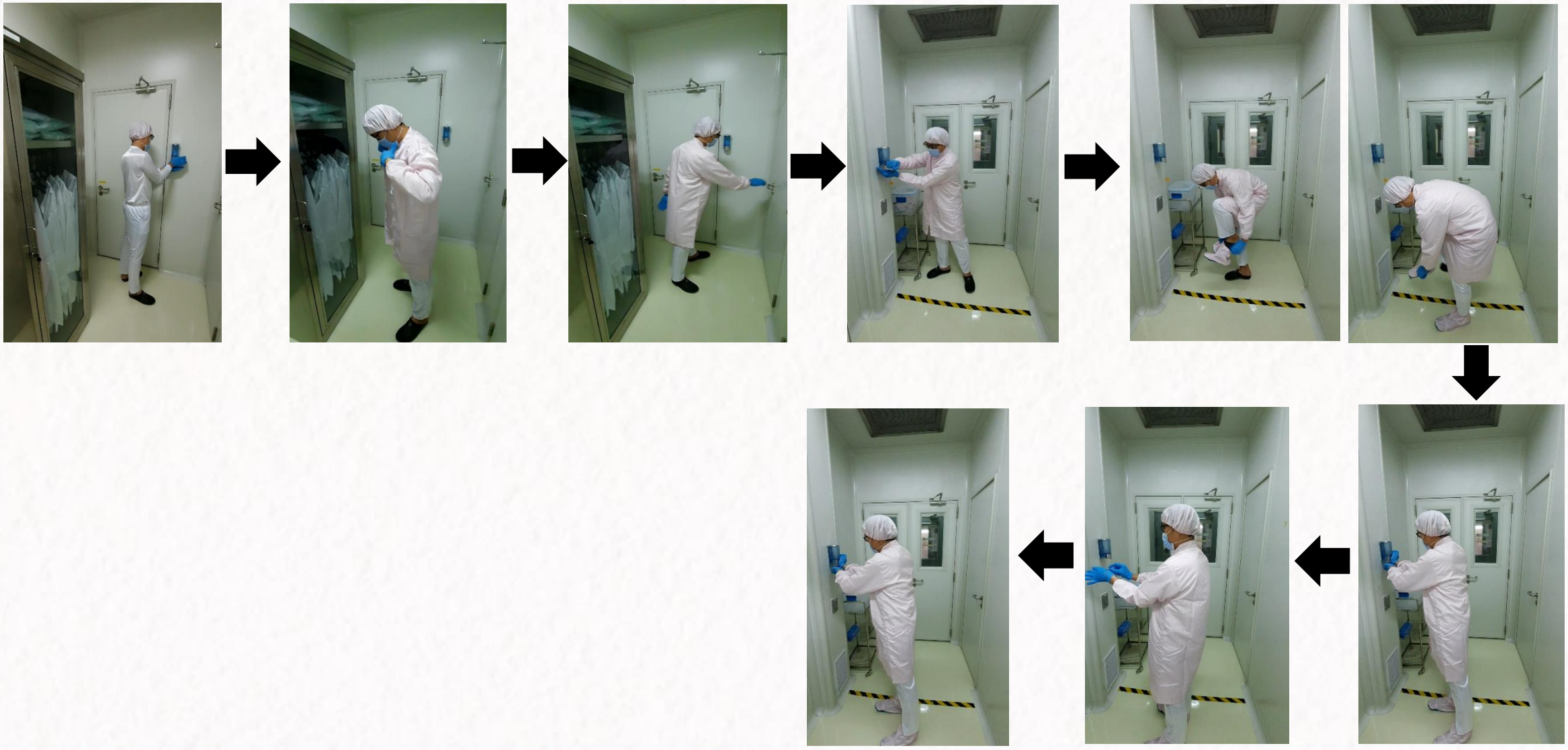
Akses personil

- Akses ke area bersih dan aseptis harus dibatasi
- Inspeksi dan prosedur pengendalian dilakukan di luar area bersih dan aseptis

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Penggunaan Pakaian Kerja (1)

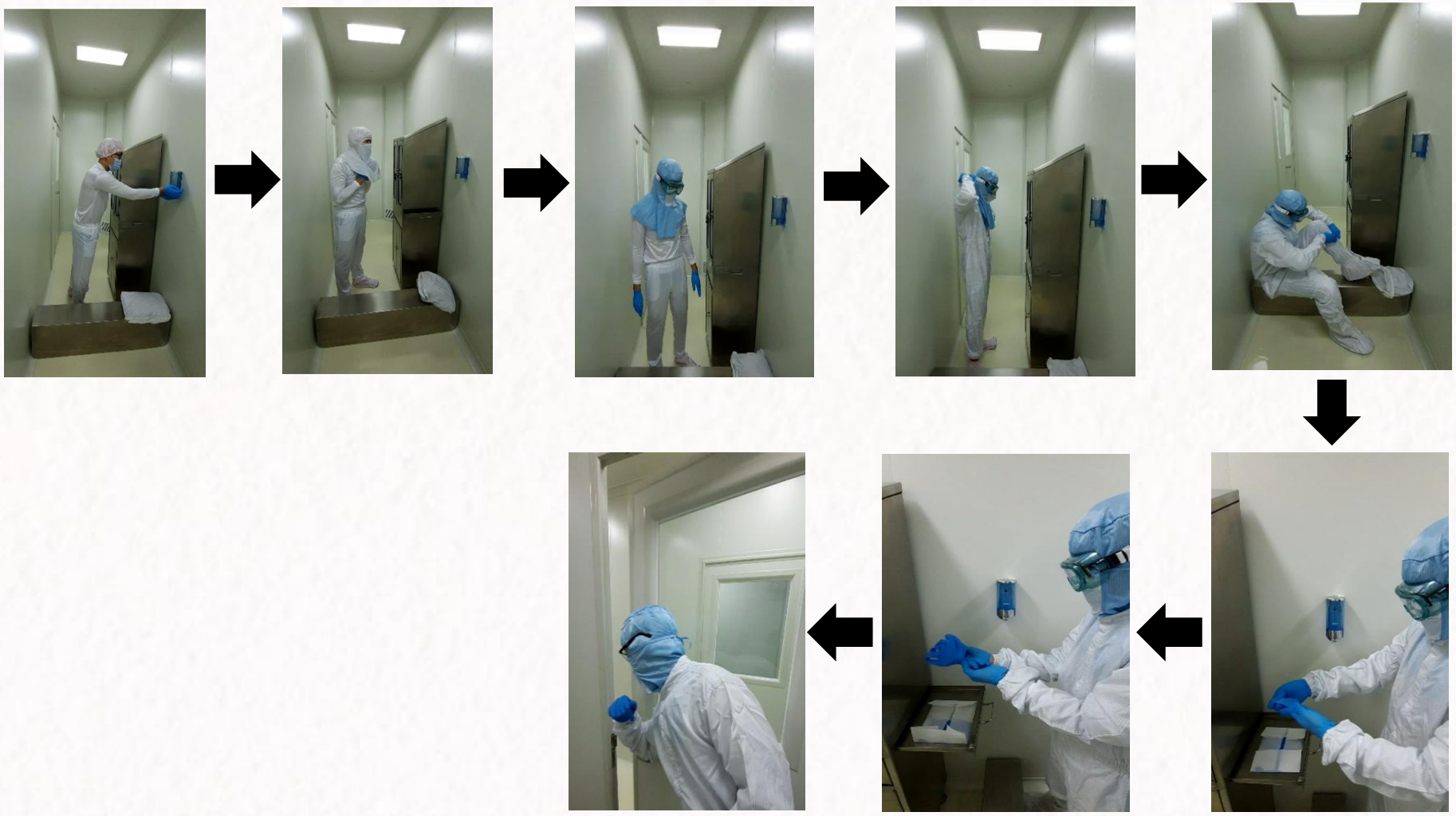
Kelas D



© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Penggunaan Pakaian Kerja (2)

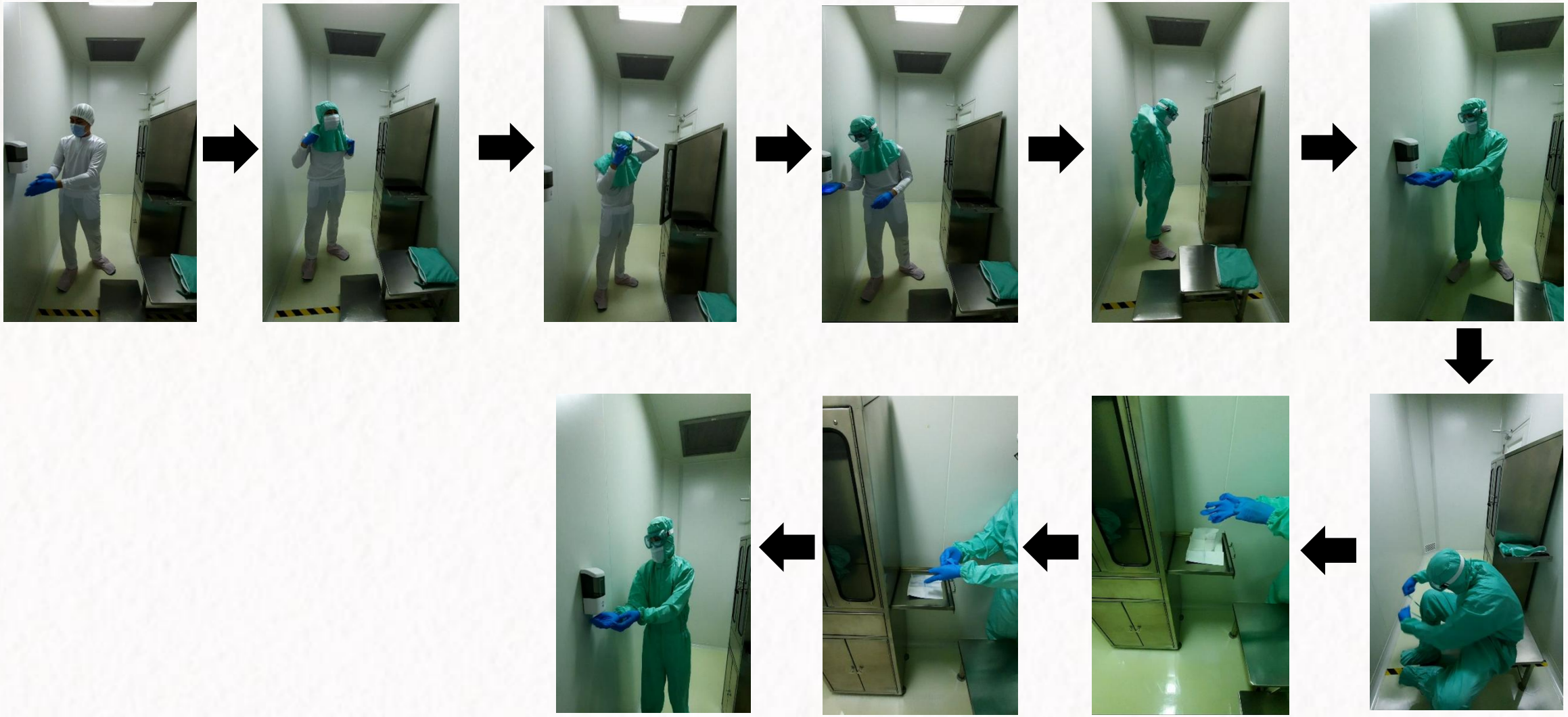
Kelas C



© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Penggunaan Pakaian Kerja (3)

Kelas A/B



© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

6 Peralatan Produksi dan Kualifikasinya

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Peralatan Produksi dan Kualifikasinya (1)

A. Kualifikasi

Kualifikasi instalasi: peralatan memenuhi persyaratan teknis sesuai dengan tujuan penggunaannya.

Kualifikasi operasi: peralatan memenuhi persyaratan dalam eksperimen proses

Kualifikasi performa: peralatan beroperasi sesuai dalam memproduksi trial bets produk

B. Alat Sterilisasi

Autoklaf:

- Sterilisasi uap panas bertekanan tinggi (121^{o}C 15 menit)
- Dapat membunuh endospora
- Untuk mensterilkan: kemasan gelas, pakaian kerja, APD, dan peralatan ukur presisi

Oven:

- Sterilisasi panas kering (160^{o}C 2 jam)
- Untuk sterilisasi peralatan ukur non-presisi tinggi
- Udara dalam chamber harus bersirkulasi dan bertekanan positif

Kondisi

- Suhu dan waktu sterilisasi lainnya diperbolehkan selama tervalidasi (letalitas sesuai)
- Distribusi suhu dalam alat sterilisasi harus ditentukan (suhu dingin)

Sumber gambar:

1. https://m-m-pharma.myshopify.com/products/50ml-sterile-depyrogenated-amber-vials-33pk
2. https://www.americanpharmaceuticalreview.com/25305-Pharmaceutical-Laboratory-Equipment-and-Instruments/25323-Pharmaceutical-Ovens/

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Peralatan Produksi dan Kualifikasinya (2)

C. Alat timbang

- Interval nilai timbangan sesuai
- Terkalibrasi secara reguler
- Tanggal kalibrasi ulang harus tertera

D. pH meter

- Terkalibrasi dengan larutan standar (4, 7, dan 11)
- Higienis (*Clean-in-place* and *Sterilize-in-place*)

E. Membran Filtrasi

- Steril sekali pakai atau dipakai berulang
- Pori berukuran 0,22 µm
- Uji kebocoran (integritas membrane): bubble point test dll.

Sumber gambar:

1. https://www.industry-plaza.com/hygienic-ph-probe-for-sterile-applicatio-p176831.html
2. https://www.merckmillipore.com/ID/id/product/Hydrophobic-Durapore-0.22-m-Cartridge-Filters,MM_NF-C534?ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Peralatan Produksi dan Kualifikasinya (2)

F. Alat pengeringan beku (*freeze dryer*)

Chamber dapat disterilisasi (*self-steam sterilization*)

Unit dilengkapi sistem penutupan vial pada kondisi vakum atau dengan keberadaan gas nitrogen

Fitur operasional:
- Suhu kondenser mencapai < -40^{o}C
- Kapasitas menghilangkan air hingga 2 kg/24 jam
- Kapasitas menjaga kondisi vakum < 50 torr tanpa loading
- Suhu permukaan tray dalam chamber dapat diatur -40^{o}C hingga +40^{o}C

G. Mesin Mixing

GMP-compliant, material non-reaktif, permukaan mudah dibersihkan, tidak ada dead legs

Higienis (*Clean-in-place* and *Sterilize-in-place*)

Parameter kritis: kecepatan pengadukan, waktu dan suhu

Sumber gambar:
1. https://www.telstar.com/en/pharma-equipment/gmp-freeze-dryers-and-loading-systems/
2. https://www.directindustry.com/industrial-manufacturer/process-freeze-dryer-102200.html

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Peralatan Produksi dan Kualifikasinya (2)

H. Mesin Pengisi

- Semua komponen kontak produk: steril
- Perakitan dilakukan oleh personil terlatih
- Verifikasi volume pengisian
- Waktu hold sebelum filling tervalidasi
- Terdapat filter steril 0,22 mikron

I. Laminar air flow bench

- Udara melalui HEPA filter (99,995% efisiensi)
- Rutin dibersihkan dan didisinfeksi berdasarkan SOP
- Kontaminasi mikroba dilakukan secara periodik menggunakan pelat nutrien agar
- *Leak test* dan *smoke test*
- *Unidirectional airflow* 0,36 – 0,54 m/s

Sumber gambar:

1. https://www.cellandgene.com/doc/aseptic-filling-systems-for-biopharmaceutical-manufacturing-0001
2. https://www.ffucleanroom.com/sale-13960589-vertical-pao-dop-laminar-air-flow-hood-stainless-steel.html

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

5 Kontrol Kualitas

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Kontrol Kualitas (1)

Kit Beku Kering (1)

Inspeksi visual:
Tidak ada pertikel, keseragaman visual padatan, tutup sempurna, dan label tidak cacat

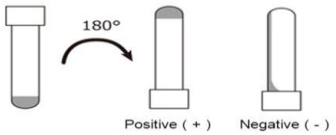
Sterilitas:
Sampel yang dianggap berisiko terkontaminasi (misal, sampel hasil pengisian awal dan akhir)

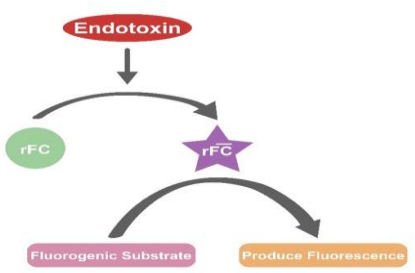
Uji endotoksin:
- Mendeteksi pirogen
- Metode: *gel clot*, turbidimetri, dan kromogenik

Kadar lembap:
- Metode: Karl Fischer titration dll.
- Syarat penerimaan kadar air berdasarkan data uji stabilitas pada pengembangan produk

Identifikasi API dan eksipien:
- Kualitatif: HPLC dan kuantitatif HPLC dll.
- Standar referensi terverifikasi spektrometri massa, NMR, dll.

Batas pengotor kimia
- Metode: HPLC dll.
- Berdasarkan data pengembangan dan validasi proses





Sumber gambar:
1. https://www.lyophilizationworld.com/post/inspection-for-lyophilized-products-from-regulations-to-implementation-and-production-part-4#google_vignette
2. https://www.criver.com/products-services/biologics-testing-solutions/contamination-and-impurity-testing/sterility-testing?region=3701
3. https://www.acrobiosystems.com/P7954-Recombinant-Factor-C-Endotoxin-Detection-Kit.html
4. https://www.agilent.com/en/product/liquid-chromatography/hplc-systems/analytical-hplc-systems/1260-lc-system

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Kontrol Kualitas (2)

Kit Beku Kering (2)

Integritas wadah:

- Metode: destruktif (misal, *dye ingress test*) dan non-destruktif (misal, *laser headspace analysis*)
- Simulasi kondisi eksterm (missal, suhu tinggi dan/atau tekanan rendah)

Sumber gambar:

1. https://www.pda.org/pda-letter-portal/home/full-article/industry-must-move-away-from-dye-ingress-test
2. https://lighthouseinstruments.com/

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Kontrol Kualitas (3)

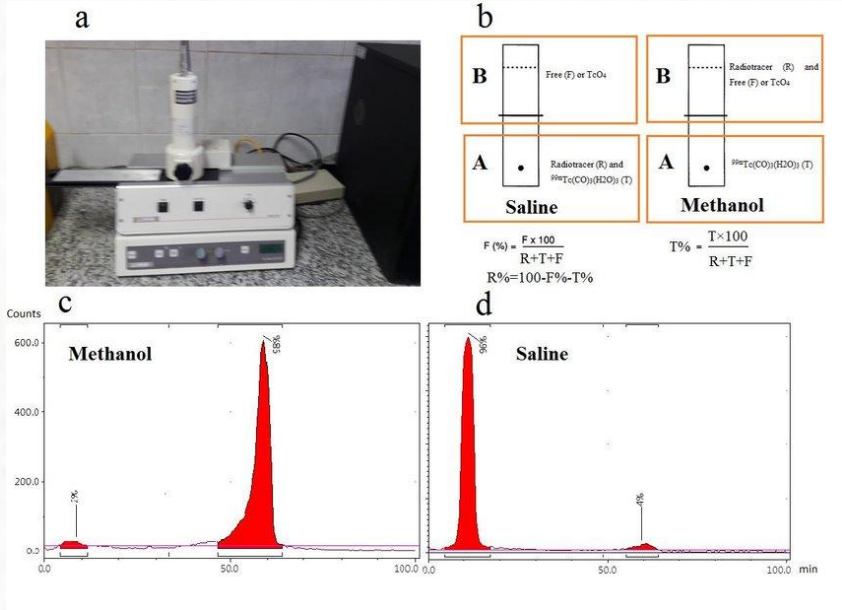
Hasil rekonstitusi

Inspeksi visual:
Larutan jernih, tidak ada partikel

pH:
- Menggunakan pH meter atau *pH paper strips* yang sudah divalidasi terhadap pH meter

Kemurnian radiokimia:
- Penentuan persentase pengotor radioaktif
- Metode: TLC, HPLC, dll.

Identitas radiokimia
- Menentukan identitas bahan aktif yang terikat dengan radionuklida
- Standar referensi: standar referensi API yang terikat dengan isotop non-radioaktif atau standar referensi API yang dilabel dengan radionuklida
- Metode: HPLC dll.



Sumber gambar:
1. https://www.researchgate.net/publication/331635329_Fundamental_concepts_of_radiopharmaceuticals_quality_controls/figures?lo=1&utm_source=google&utm_medium=organic
2. https://www.vitronic.com/en-us/healthcare/vial-inspection

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Uji Stabilitas

Penyebab utama ketidakstabilan:
Proses pengeringan beku (kehilangan spesi Sn(II) → reduksi perteknetat yang tidak sempurna)

Kandungan lembap:
Berisiko menyebabkan kerusakan API atau eksipien

Setiap bets diuji secara periodik hingga akhir usia simpan

Produk yang penyimpanannya dalam kulkas:
- Suhu 2-8^{o}C selama 12 bulan tanpa kontrol kelembapan
- Uji dipercepat: suhu 25±5^{o}C dan kelembapan 60±5% selama 6 bulan

Sumber gambar:
https://www.memmertusa.com/P/132/ICH110eco

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

6 Rangkuman

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Summary

Proses aseptis dalam lingkungan terkontrol:
- Dilakukan dalam LAF (Kelas A) dengan latar belakang kelas B
- Wajib melakukan pemantauan kontaminasi mikroba dan partikel *non-viable*
- *Tervalidasi melalui simulasi media fill*

Kemasan primer dan bahan awal :
Kemasan disterilisasi dan didepirogenasi
Bahan awal steril atau disterilisasi

Pengeringan beku:
- Dilakukan secara aseptis
- Tahapan pengeringan beku telah tervalidasi

Personil:
-Terlatih teknik aseptis
- Menggunakan pakaian kerja dengan benar

Kontrol kualitas:
- Inspeksi visual
- pH
- Batas endotoksin
- Kadar lembap
- Sterilitas
- Kemurnian radiokimia
- Integritas wadah

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

Referensi

1. Aneks 9 CPOB 2018. Pembuatan Radiofarmaka. Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik. Peraturan BPOM Nomor 34 tahun 2018
2. Technical reports series No. 466. 2008. Technetium-99m: Radiopharmaceuticals: Manufacture of Kits. IAEA.
3. David Fissore dkk. 2019. Freeze Drying of Pharmaceutical Products. CRC Press.
4. Sam A.Hout. 2022. Sterile processing of pharmaceutical products. Wiley.
5. WHO. 2023. IAEA/WHO Good Manufacturing Practices for In-house Cold Kits for Radiopharmaceutical Preparations

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

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

© BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL