

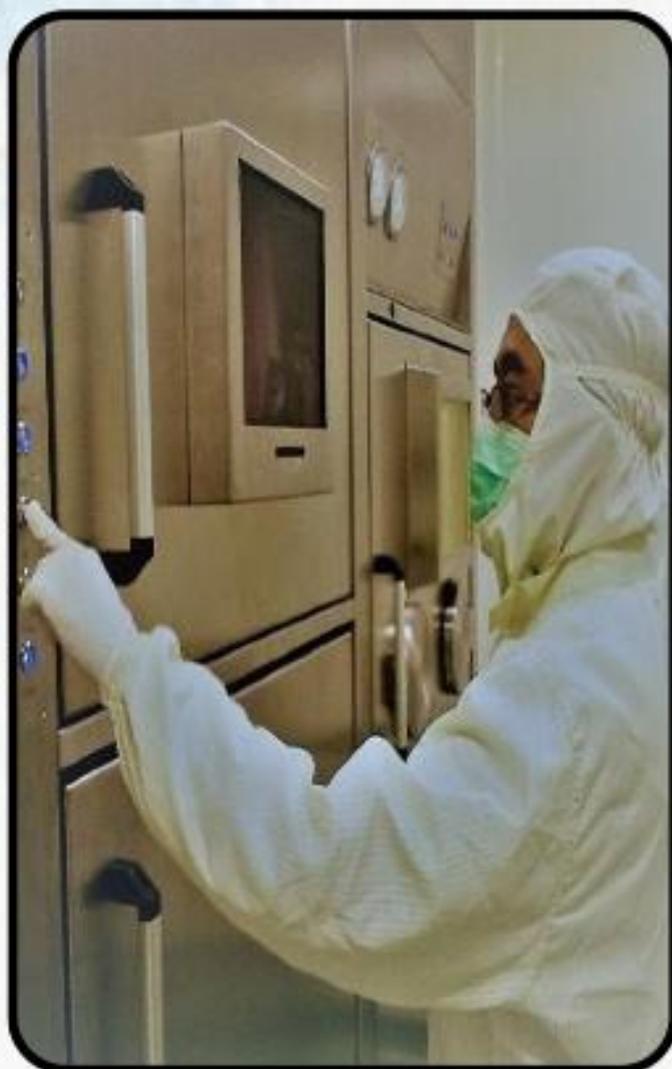


BRIN

BADAN RISET
DAN INOVASI NASIONAL

MODUL

**TEKNOLOGI
PRODUKSI
RADIOISOTOP
DAN
RADIOFARMAKA
DARI SIKLOTRON**



Fungsi Layanan
Pengembangan Kompetensi
SDM Nasional

DIREKTORAT PENGEMBANGAN KOMPETENSI

**BADAN RISET
DAN INOVASI NASIONAL**

2024



BRIN

BADAN RISET
DAN INOVASI NASIONAL

MODUL 3

TEKNOLOGI PRODUKSI RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA DARI SIKLOTRON



**Pelatihan Operator dan Petugas Perawatan Produksi
Radioisotop Radiofarmaka dari Siklotron**

DIREKTORAT PENGEMBANGAN KOMPETENSI

BADAN RISET DAN INOVASI NASIONAL

TAHUN 2024

Penanggung Jawab:

1. Edy Giri Racman Putra, Ph.D.
2. Dr. Sasa Sofyan Munawar, S.Hut., M.P.
3. Alpha Fadila Juliana Rahman, S.Pd., M.Pd.

Tim Penyusun Modul:

1. Dr. Marlina, M.Si. (Pusat Riset Teknologi Radioisotop, Radiofarmaka, dan Biodosimetri)
2. Dr. rer. nat. Rien Ritawidya, M.Farm. (Pusat Riset Teknologi Radioisotop, Radiofarmaka, dan Biodosimetri)
3. Amal Rezka Putra, S.Si., M.Si., Apt. (Pusat Riset Teknologi Radioisotop, Radiofarmaka, dan Biodosimetri)
4. Herlan Setiawan, S.Si., M.Eng. (Pusat Riset Teknologi Radioisotop, Radiofarmaka, dan Biodosimetri)
5. Bisma Barron Patrianesha, S.T. (Direktorat Pengelolaan Fasilitas Ketenaganukliran)
6. Nur Halizah, S.Si. (Direktorat Pengembangan Kompetensi)

Diterbitkan oleh:

Direktorat Pengembangan Kompetensi - BRIN
Jalan M.H. Thamrin No. 8,
Jakarta Pusat

Diterbitkan pertama kali tahun 2024

KATA PENGANTAR

Pengembangan kompetensi merupakan kebutuhan bagi setiap Sumber Daya Manusia (SDM) dalam menjalankan tugas dan fungsinya sesuai dengan penugasan yang diberikan. Pengembangan kompetensi bagi SDM harus mampu memberikan kontribusi nyata dalam peningkatan kualitas hasil kerja secara berkesinambungan, lebih lanjutnya bagi kepentingan bangsa dan Negara Kesatuan Republik Indonesia. Pengembangan kompetensi menjadi bagian tidak terpisahkan dari pengembangan karier setiap SDM yang salah satunya dapat dilaksanakan melalui pelatihan-pelatihan teknis sesuai bidang tertentu.

Berdasarkan Peraturan Presiden Nomor 78 Tahun 2021, Badan Riset dan Inovasi Nasional adalah lembaga pemerintah yang berada di bawah dan bertanggung jawab kepada Presiden dalam menyelenggarakan penelitian, pengembangan, pengkajian, dan penerapan, serta invensi dan inovasi, penyelenggaraan ketenaganukliran, dan penyelenggaraan keantariksaan yang terintegrasi. Dalam pengembangan kompetensi, Direktorat Pengembangan Kompetensi, Deputi Bidang Sumber Daya Manusia Iptek BRIN bertanggung jawab dalam penyelenggaraan pengembangan kompetensi melalui beberapa tahapan penyiapan pedoman pelatihan, fasilitator, modul, bahan ajar, *learning management system* (LMS) dan kelengkapan pelatihan lainnya.

Sejak Tahun 2024, Direktorat Pengembangan Kompetensi, Deputi Bidang Sumber Daya Manusia Iptek BRIN telah memberikan lisensi pedoman dan penyelenggaraan pelatihan kepada Lembaga Pelatihan Swasta (LPS) sesuai dengan ketentuan yang tertuang dalam perjanjian lisensi.

Direktorat Pengembangan Kompetensi atau Lembaga Pelatihan Swasta menggunakan modul sebagai salah satu dokumen penunjang dalam penyelenggaraan pelatihan. Modul ini berfungsi sebagai media transformasi pengetahuan, keterampilan, dan sikap kerja kepada peserta pelatihan untuk mencapai kompetensi tertentu.

Kami mengucapkan syukur ke hadirat Allah SWT, atas berkat rahmat-Nya, modul Pelatihan Teknis Operator dan Petugas Perawatan Produksi Radioisotop

dan Radiofarmaka dari Siklotron yang berjudul Modul Produksi Radioisotop dan Radiofarmaka dari Siklotron dapat diselesaikan tepat waktu. Kami sampaikan terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan modul ini.

Kami berharap modul ini dapat memberikan manfaat dan berkontribusi dalam meningkatkan dan mengembangkan kompetensi SDM secara luas. Kami terbuka atas segala saran dan masukan untuk peningkatan kualitas modul kedepan.

Jakarta, 20 Desember 2024

Deputi Sumber Daya Manusia Ilmu
Pengetahuan dan Teknologi
Badan Riset dan Inovasi Nasional

 TT ELEKTRONIK

Edy Giri Rachman Putra, Ph.D.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	<i>iii</i>
DAFTAR ISI	<i>v</i>
DAFTAR GAMBAR	<i>vii</i>
DAFTAR TABEL	<i>ix</i>
PENDAHULUAN	<i>1</i>
A. Deskripsi Singkat.....	<i>1</i>
B. Alokasi Waktu.....	<i>1</i>
C. Tujuan Pembelajaran	<i>2</i>
D. Materi Pokok.....	<i>2</i>
MATERI POKOK 1:	<i>4</i>
TEKNOLOGI PRODUKSI RADIOISOTOP	<i>4</i>
A. Reaksi Nuklir	<i>4</i>
B. Prinsip Produksi Radioisotop Menggunakan Siklotron	<i>6</i>
C. Perhitungan Yield Radioisotop	<i>10</i>
D. Sistem Target Siklotron	<i>14</i>
E. Preparasi dan Iradiasi Target untuk Produksi F-18.....	<i>17</i>
F. Proses Target Paska Iradiasi	<i>18</i>
G. Material Recovery	<i>19</i>
H. Rangkuman	<i>20</i>
I. Evaluasi.....	<i>21</i>
MATERI POKOK 2:	<i>24</i>
TEKNOLOGI PRODUKSI RADIOFARMAKA	<i>24</i>
A. Prinsip Dasar Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB).....	<i>24</i>
B. Prinsip Dasar Produksi Radiofarmaka	<i>31</i>
C. Rangkuman	<i>41</i>
D. Evaluasi.....	<i>44</i>
MATERI POKOK 3:	<i>49</i>
KENDALI KUALITAS RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA	<i>49</i>
A. Gambaran Umum Kendali Kualitas Radioisotop Dan Radiofarmaka	<i>49</i>
B. Kendali Kualitas Radioisotop.....	<i>52</i>
C. Kendali Kualitas Radiofarmaka	<i>56</i>
D. Kendali Kualitas [¹⁸ F]FDG	<i>72</i>
E. Rangkuman	<i>78</i>

F. Evaluasi	79
MATERI POKOK 4:	82
PERSYARATAN KESELAMATAN	82
A. Persyaratan Manajemen.....	82
B. Persyaratan Proteksi Radiasi	90
C. Persyaratan Teknik	93
D. Verifikasi Keselamatan	98
E. Rangkuman	99
F. Evaluasi	101
MATERI POKOK 5:	103
PRAKTIKUM PRODUKSI DAN KENDALI KUALITAS RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA	103
A. Praktikum Produksi Radioisotop dan Radiofarmaka berbasis Siklotron..	103
B. Praktikum CPOB Radiofarmaka.....	112
C. Praktikum Kendali Kualitas Radioisotop dan Radiofarmaka Siklotron	115
DAFTAR PUSTAKA	119
LAMPIRAN-LAMPIRAN	122
Lampiran 1. Laporan Praktikum [¹⁸ F]FDG.....	124
Lampiran 2. Laporan Praktikum Cpob Radiofarmaka	126
Lampiran 3. Laporan Praktikum Kendali Kualitas Radioisotop Kendali Kualitas Radioisotop Dan Radiofarmaka Siklotron	129

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Ilustrasi Produksi Radioisotop Menggunakan Reaktor dengan Reaksi Fisi.....	5
Gambar 2. Ilustrasi Produksi Radioisotop menggunakan Reaktor dengan Penangkapan Neutron	5
Gambar 3. Ilustrasi Produksi Radioisotop menggunakan Akselerator Proton	5
Gambar 4. Fungsi Eksitasi untuk Reaksi $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$, Ilustrasi Nilai Tampang Lintang Terhadap Energi Proton	9
Gambar 5. Fungsi Eksitasi untuk Reaksi $^{nat}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$, Ilustrasi Nilai Tampang Lintang Terhadap Energi Proton. ^{nat}Ne terdiri dari ^{20}Ne , 90.5%; ^{21}Ne , 0.3%; ^{22}Ne , 9.2%.....	9
Gambar 6. Tampang Lintang Reaksi Inti untuk Produksi ^{123}I dan ^{124}I dari ^{124}Te ..	12
Gambar 7. Faktor Saturasi dari Irradiasi ^{13}C untuk Menghasilkan ^{13}N , yang Menunjukkan Produksi Radioisotop dan Peluruhannya Setelah <i>Beam</i> Dimatikan	14
Gambar 8. Skema Sistem Target Internal berupa Lapisan Pelat Berlapis Termasuk Sistem Pendingin.....	15
Gambar 10. Contoh Sistem Target Eksternal dengan Permukaan Miring	16
Gambar 13. Skema Ekstraksi menggunakan Resin untuk Elusi ^{18}F dan Recovery ^{18}O	19
Gambar 14. Format Isian <i>Correction Action and Preventive Action</i>	26
Gambar 15. Prinsip Pencitraan dengan PET	34
Gambar 16. Skema Umum Proses Sintesis [^{18}F]FDG.....	35
Gambar 17. Skema Detail Produksi [^{18}F]FDG	36
Gambar 18. Retensi ^{18}F pada kolom penukar anion QMA dan elusi ^{18}F dari kolom QMA dengan larutan <i>Kryptofix</i> /asetonitril/potassium karbonat.....	36
Gambar 19. Diagram Alir Proses Produksi [^{18}F]FDG	37
Gambar 20. Kaset Tunggal (<i>single cassette</i>) untuk Modul Sintesis Fastlab2 FDG	38
Gambar 21. <i>Automated Synthesis Module</i>	39
Gambar 22. Screenshot Template Software dan Gambar dari Modul Sintesis	

F300E.....	40
Gambar 23. Lingkup Kegiatan Kendali Kualitas dalam Produksi Radioisotop dan Radiofarmaka	52
Gambar 24. <i>Gamma Ionization Chamber (GIC)/ Dose Calibrator</i>	53
Gambar 25. Spektrometer Gamma	54
Gambar 26. TLC Scanner/Radiochromatography Scanner	55
Gambar 27. Kertas pH Indikator Universal	56
Gambar 28. Pemeriksaan Visual Sediaan Radiofarmaka	57
Gambar 29. Alat Penentuan Kadar Air	60
Gambar 30. Alat Penentuan Jumlah dan Ukuran Partikel/ <i>Hemocytometer</i>	61
Gambar 31. Organ/Jaringan Tubuh Hewan Tikus	62
Gambar 32. Hasil Penyidikan Kamera Gamma dari Radiofarmaka yang dilabel dengan ^{99m}Tc : (A) ^{99m}Tc , (B) ^{99m}Tc -HMPAO, (C) ^{99m}Tc -EC dan (D) ^{99m}Tc -MDP	65
Gambar 33. Hasil Uji Autoradiografi	66
Gambar 34. Uji Pirogenitas dengan Kelinci	68
Gambar 35. Skema Pengujian Uji Endotoksin dengan LAL	69
Gambar 36. Alat Uji Endotoksin Bakteri	76
Gambar 37. Alat Uji Endotoksin Bakteri	77

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Jenis Radionuklida β^+ Beserta Sifat Nuklirnya	33
Tabel 2. Formulir Pemeriksaan Kemurnian Radionuklida	58
Tabel 3. Formulir Hasil Pengukuran Ukuran Kit Radiofarmaka MAA	61
Table 4. Contoh Data Biodistribusi Radiofarmaka.....	64
Table 5. Spesifikasi Produk [^{18}F]FDG.....	72
Tabel 6. Lembar Data Persiapan Praktikum Produksi F-18	105
Tabel 7. Lembar Data Pergantian Reagen Praktikum Produksi F-18.....	105
Tabel 8. Lembar Data <i>Consumable Parts Before Beam</i> Praktikum Produksi F-18	105
Tabel 9. Lembar Data <i>Rinse Before Beam</i> Praktikum Produksi F-18.....	106
Tabel 10. Lembar Data Produksi F-18	106
Tabel 11. Lembar Data <i>Rinse After Beam</i> Praktikum Produksi F-18.....	107
Table 12. Lembar Data <i>Consumable Parts After Beam</i> Produksi F-18	108

PENDAHULUAN

A. Deskripsi Singkat

Radiofarmaka adalah senyawa obat (farmaka) yang bertanda radioisotop yang digunakan dalam bidang kedokteran nuklir untuk melakukan tindakan diagnosis maupun terapi berbagai penyakit. Siklotron adalah mesin pemercepat partikel yang salah satu fungsinya untuk produksi radioisotop. Radiofarmaka yang paling penting adalah Fluorodeoxyglucose ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$), yang banyak digunakan dalam pencitraan dengan modalitas Positron Emission Tomography (PET). Teknologi ini memberikan kontribusi besar dalam mendeteksi penyakit secara dini dan menentukan rencana terapi yang tepat. Oleh karena itu, penguasaan teknologi produksi radioisotop dan radiofarmaka menjadi hal yang sangat penting bagi operator, teknisi dan tenaga ahli lainnya di bidang ini.

Pemanfaatan teknologi produksi radioisotop radiofarmaka dari siklotron memerlukan pemahaman mendalam tentang berbagai aspek, seperti proses reaksi nuklir, desain dan pengoperasian sistem target, reaksi sintesis radiofarmaka, serta langkah-langkah kendali kualitas. Selain itu, penerapan standar Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) menjadi sangat penting untuk memastikan keamanan, efektivitas, dan mutu radiofarmaka yang dihasilkan. Modul ini dirancang untuk memberikan pengetahuan teoritis dan praktis terkait teknologi produksi radioisotop dan radiofarmaka berbasis siklotron. Pembaca akan dipandu untuk memahami setiap tahap proses produksi, mulai dari prinsip dasar hingga kendali kualitas produk akhir.

Melalui modul ini, diharapkan para operator, teknisi, dan pengguna siklotron dapat meningkatkan kompetensinya dalam produksi radioisotop dan radiofarmaka. Dengan demikian, modul ini berkontribusi pada pengembangan sumber daya manusia dalam mendukung sektor kesehatan dan industri berbasis teknologi nuklir di Indonesia.

B. Alokasi Waktu

21 Jam Pembelajaran @ 45 menit.

C. Tujuan Pembelajaran

1. Hasil Belajar

peserta mampu mempraktekkan teknologi produksi radioisotop dan radiofarmaka dari siklotron.

2. Indikator Hasil Belajar

Setelah selesai pembelajaran diharapkan peserta mampu:

- a. menjelaskan teknologi produksi radioisotop;
- b. menjelaskan teknologi produksi radiofarmaka;
- c. menjelaskan kendali kualitas radioisotop dan radiofarmaka; dan
- d. mempraktekkan produksi dan kendali kualitas radioisotop dan radiofarmaka.

D. Materi Pokok

Mata pelatihan ini terdiri dari 4 Materi Pokok, yaitu:

1. Teknologi Produksi Radioisotop

- a. Reaksi Nuklir
- b. Prinsip Produksi Radioisotop Menggunakan Siklotron
- c. Perhitungan Yield Radioisotop
- d. Sistem Target Siklotron
- e. Preparasi Target Siklotron
- f. Proses Target Paska Iradiasi
- g. Material Recovery

2. Teknologi Produksi Radiofarmaka

- a. Prinsip Dasar Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)
- b. Prinsip Dasar Produksi Radiofarmaka

3. Kendali Kualitas Radioisotop dan Radiofarmaka

- a. Gambaran Umum Kendali Kualitas Radioisotop dan Radiofarmaka
- b. Kendali Kualitas Radioisotop
- c. Kendali Kualitas Radiofarmaka
- d. Kendali Kualitas [¹⁸F]FDG

4. Praktikum Produksi dan Kendali Kualitas Radioisotop dan Radiofarmaka

- a. Praktikum Produksi Radioisotop dan Radiofarmaka berbasis Siklotron

- b. Praktikum CPOB Radiofarmaka
- c. Praktikum Kendali Kualitas Radioisotop dan Radiofarmaka Siklotron

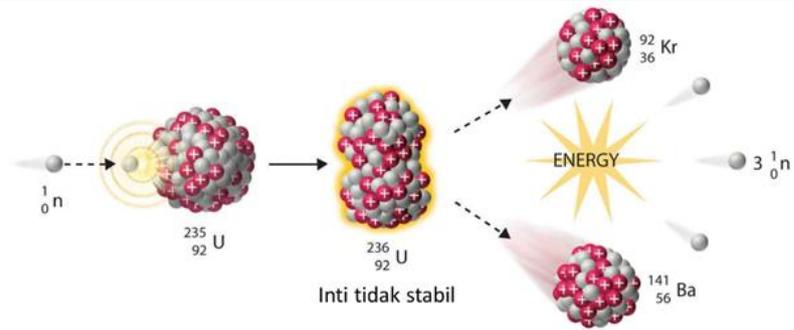
MATERI POKOK 1:

TEKNOLOGI PRODUKSI RADIOISOTOP

Indikator Hasil Belajar: Menjelaskan teknologi produksi radioisotop

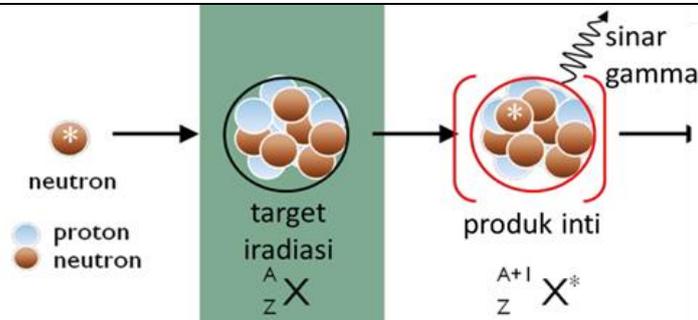
A. Reaksi Nuklir

Reaksi nuklir dianggap sebagai proses di mana dua inti atom atau partikel subatom berinteraksi untuk menghasilkan satu atau lebih partikel baru atau sinar gamma. Partikel atau unsur baru yang memiliki inti atom yang tidak stabil dan memancarkan radiasi untuk mencapai kestabilan disebut radioisotop. Produksi radioisotop dilakukan melalui reaksi nuklir menggunakan reaktor atau akselerator. Di reaktor, reaksi nuklir dimulai dengan membombardir sejumlah neutron ke bahan target. Jika bahan target adalah inti atom berat, seperti Uranium-235 atau Plutonium-239, terbelah menjadi dua atau lebih inti yang lebih kecil, disertai dengan pelepasan energi yang sangat besar, maka reaksi tersebut dinamakan reaksi fisi. Sedangkan proses produksi radioisotop lain menggunakan reaktor adalah dengan penangkapan neutron, yaitu inti atom target menangkap satu atau lebih neutron sehingga menjadi radioisotop. Dengan akselerator, reaksi nuklir dilakukan dengan menembakan partikel bermuatan (seperti proton) ke bahan target sehingga diperoleh radioisotop. Partikel bermuatan lain yang biasa digunakan selain proton adalah deuteron dan inti helium (partikel $^3\text{He}^{2+}$ dan alfa).



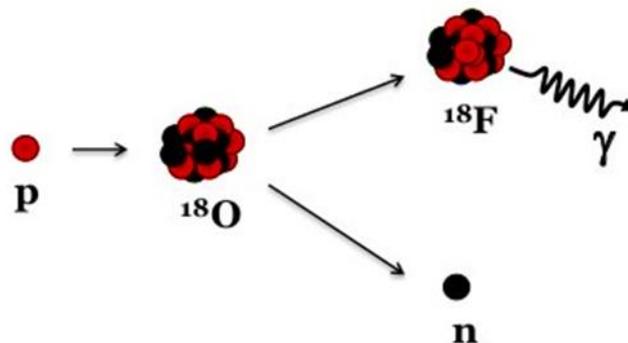
Gambar 1. Ilustrasi Produksi Radioisotop Menggunakan Reaktor dengan Reaksi Fisi

Sumber: (<https://www.nuclear-power.com/>)



Gambar 2. Ilustrasi Produksi Radioisotop menggunakan Reaktor dengan Penangkapan Neutron

Sumber: (<https://nuclear.mcmaster.ca/>)



Gambar 3. Ilustrasi Produksi Radioisotop menggunakan Akselerator Proton

Sumber: (<https://gcsephysicsninja.com/lessons/atoms-radiation/nuclear-fission-chain-reaction/>)

Penggunaan utama radionuklida dalam bidang kesehatan atau yang kemudian dikenal sebagai kedokteran nuklir dipecah menjadi dua kategori umum: pencitraan dan radioterapi. Pencitraan selanjutnya dapat dibagi menjadi tomografi

terkomputasi emisi foton tunggal (SPECT) dan tomografi emisi positron (PET). Hampir 90% dari semua prosedur kedokteran nuklir menggunakan generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ yang dibuat menggunakan reaktor nuklir untuk diagnosa berbasis SPECT. Pada modul ini akan difokuskan pada pemanfaatan akselerator (*cyclotron*) untuk produksi radioisotop diagnosa berbasis PET terutama ^{18}F .

B. Prinsip Produksi Radioisotop Menggunakan Siklotron

Salah satu kemajuan besar dibidang teknologi nuklir terjadi pada tahun 1934 dengan ditemukannya siklotron oleh Ernest Lawrence di Berkeley, California. Mesin ini digunakan pertama kali untuk mempercepat deuteron hingga kecepatan yang sangat tinggi, hal ini mengakibatkan ketidakstabilan inti yang sekarang kita ketahui sebagai prasyarat sebagai radioaktivitas. Dengan mengarahkan seberkas deuteron yang bergerak cepat ke target karbon, Lawrence memicu reaksi yang menghasilkan pembentukan radioisotop dengan waktu paruh 10 menit. Seiring dengan semakin canggihnya teknik penggunaan *radiotracer*, akselerator diperlukan untuk menghasilkan radioisotop baru yang dapat digunakan dengan cara baru baik dalam industri maupun kedokteran.

Produksi radioisotop dengan akselerator/*cyclotron* mengharuskan berkas partikel yang ditembakkan memiliki dua karakteristik khusus. Pertama, berkas tersebut harus memiliki energi yang cukup untuk menghasilkan reaksi nuklir yang dibutuhkan. Kedua, harus memiliki arus berkas yang cukup untuk menghasilkan rendemen radioisotop yang cukup.

Keuntungan yang dimiliki akselerator yang utama adalah unsur target dan produk merupakan unsur kimia yang berbeda. Sehingga beberapa faktor yang perlu dilakukan dalam proses produksi radioisotop menggunakan akselerator/*cyclotron* adalah:

- menemukan metode kimia maupun fisika yang sesuai untuk proses pemisahan antara target dan produk hasil iradiasi;
- memperoleh sediaan dengan radioaktivitas spesifik (SA) yang tinggi, karena target dan produk merupakan unsur yang berbeda; dan
- menghasilkan lebih sedikit pengotor radionuklida dengan memilih bahan target, partikel, dan jendela energi untuk proses iradiasi.

Akselerator untuk produksi radioisotop terdiri dari tiga kategori:

1. Siklotron untuk produksi multi-partikel dengan energi sekitar 30 – 50 MeV.
2. Siklotron untuk rumah sakit, yang umumnya didedikasikan untuk produksi radioisotop PET standar (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , dan ^{18}F). Siklotron ini mempercepat proton dalam kisaran 10–19 MeV, dan beberapa juga menghasilkan deuteron dengan energi sekitar setengah dari proton (5–9 MeV).
3. Siklotron yang digunakan oleh industri untuk produksi skala besar. Siklotron ini biasanya hanya mempercepat proton dengan energi 30 MeV, meskipun beberapa menggunakan energi yang lebih rendah untuk produksi khusus ^{103}Pd .

Reaksi antara partikel bermuatan dengan inti atom tidak dapat terjadi jika energi inti kedua partikel kurang dari penghalang Coulomb. Sehingga dalam produksi radionuklida menggunakan siklotron, partikel bermuatan harus memiliki energi lebih besar dari:

$$B = Z.z.e^2/R$$

dimana Z dan z adalah nomor atom dari dua partikel yang terlibat, e^2 adalah kuadrat dari muatan listrik, dan R adalah jarak antara dua partikel dalam sentimeter. Meski faktanya reaksi ini terjadi pada energi yang jauh di bawah penghalang ini karena efek kuantum.

Laju produksi radioisotop menggunakan siklotron bergantung pada beberapa faktor, termasuk besarnya penampang lintang (*cross-section*) reaksi sebagai fungsi energi, energi partikel, ketebalan target pada inti (per cm^2), yang akan menentukan energi partikel keluar, dan fluks (berkaitan dengan arus berkas) partikel masuk. Laju produksi ditunjukkan oleh persamaan:

$$-\frac{dn}{dt} = R = nI(1 - e^{-\lambda t}) \int_{E_s}^{E_0} \frac{\sigma(E)}{dE/dx} dE$$

dimana:

R : jumlah inti yang terbentuk per detik;

n : ketebalan target dalam inti per cm^2 ;

I : fluks partikel insiden per detik dan terkait dengan arus berkas;

μ : konstanta peluruhan dan sama dengan $(\ln 2)/T_{1/2}$;

t : waktu penyinaran dalam detik;

σ : penampang reaksi / probabilitas interaksi, cm^2 , dan merupakan fungsi energi ;

E : energi partikel;

x : jarak yang ditempuh oleh partikel;

$\int_{E_s}^{E_o}$: integral dari energi awal hingga akhir partikel di sepanjang lintasannya.

Tampang lintang reaksi menunjukkan total probabilitas terbentuknya inti majemuk dan kemudian terurai menjadi partikel tertentu, hal ini dapat disebut juga fungsi eksitasi. Fungsi ini menentukan jumlah radionuklida yang dapat dihasilkan pada siklotron, dan tingkat kontaminasi radioisotop lain yang dapat hadir dalam material target. Penggambaran reaksi nuklir dapat divisualisasikan sebagai dua bola yang saling mendekat. Jika bola-bola tersebut bersentuhan, maka akan terjadi reaksi, dan jika tidak bersentuhan, maka tidak akan terjadi reaksi. Secara eksperimental, reaksi diatas dapat disederhanakan menjadi:

$$R_i = I n x \sigma$$

R_i : jumlah inti yang terbentuk per detik;

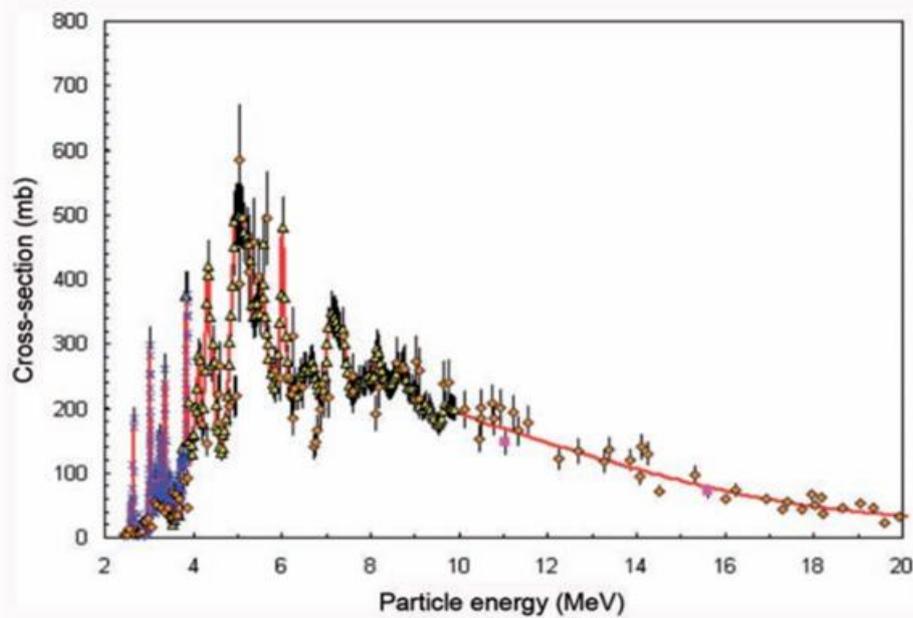
I : jumlah partikel insiden per detik;

n : ketebalan target dalam inti per cm²;

σ : penampang reaksi / probabilitas interaksi, cm²;

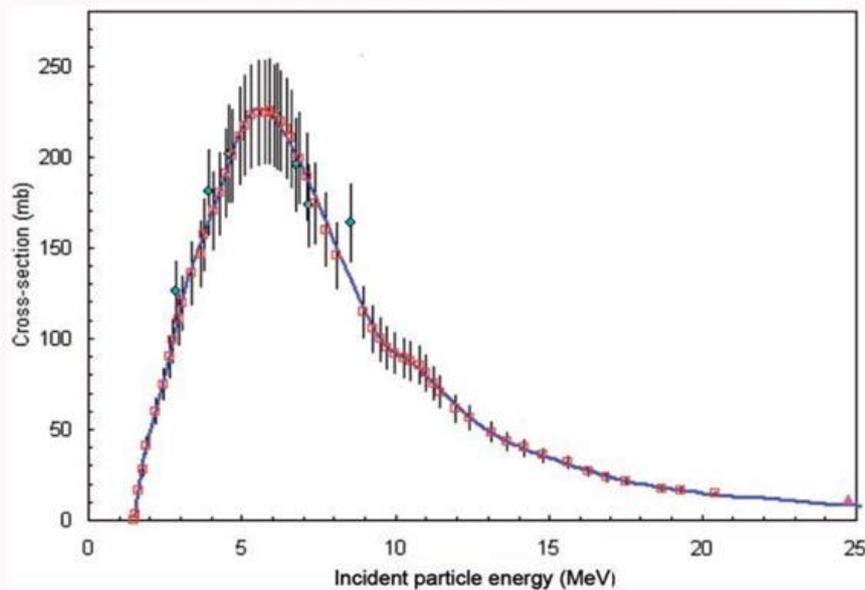
x : ketebalan target dalam sentimeter

Penyederhanaan persamaan tersebut dengan asumsi: Pertama adalah bahwa arus sinar/berkas bersifat konstan selama iradiasi. Kedua, inti target sasaran terdistribusi secara seragam dalam sistem target. Ketiga, bahwa tampang lintang tidak bergantung pada energi pada rentang energi yang digunakan.



Gambar 4. Fungsi Eksitasi untuk Reaksi $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$, Ilustrasi Nilai Tampang Lintang Terhadap Energi Proton

Sumber: (IAEA Technical Reports Series No. 465, 2008)



Gambar 5. Fungsi Eksitasi untuk Reaksi $^{\text{nat}}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$, Ilustrasi Nilai Tampang Lintang Terhadap Energi Proton. $^{\text{nat}}\text{Ne}$ terdiri dari ^{20}Ne , 90.5%; ^{21}Ne , 0.3%; ^{22}Ne , 9.2%.

Sumber: (IAEA Technical Reports Series No. 465, 2008)

Sebagai ilustrasi aplikasi tampang lintang ditunjukkan pada produksi ^{18}F menggunakan dua reaksi nuklir yang umum digunakan yaitu $^{20}\text{Ne}(d, \alpha)^{18}\text{F}$ dan

$^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$, seperti yang ditunjukkan pada Gambar X dan gambar XX. Kedua reaksi tersebut memiliki energi *threshold* yang relatif rendah (0–2 MeV), dan produk maksimum terbentuk pada energi kurang dari 10 MeV. Berdasarkan ilustrasi tersebut reaksi (p, n) menunjukkan tampang lintang yang jauh lebih tinggi, sehingga jumlah ^{18}F yang diproduksi dua kali lebih besar dibandingkan menggunakan deuteron dengan energi proton 12 MeV.

Setelah memilih cara produksi dan energi, faktor yang perlu diperhatikan selanjutnya adalah mengevaluasi bentuk kimia dan fisik target dan produk. Bahan target yang paling mudah digunakan untuk memproduksi ^{18}F sebagai fluorida adalah target air yang diperkaya dengan ^{18}O . ^{18}F yang dihasilkan diproduksi langsung sebagai ion fluorida ($^{18}\text{F}^-$), yang dapat diekstraksi dari H_2^{18}O dengan kolom pertukaran ion sederhana. Jika bentuk kimia ^{18}F yang diinginkan adalah unsur fluor [$\text{F}_2(\text{g})$], maka diperlukan pendekatan yang berbeda.

C. Perhitungan Yield Radioisotop

Laju produksi radioisotop bergantung pada sejumlah faktor, termasuk besarnya tampang lintang reaksi sebagai fungsi energi, energi partikel insiden, ketebalan target dalam inti per cm^2 , yang akan menentukan energi partikel keluar, dan fluks partikel masuk (berkaitan dengan arus berkas). Dalam kasus yang paling sederhana, di mana tampang lintang diasumsikan konstan, maka laju produksi adalah:

$$R = n_T I \sigma$$

Tampang lintang merupakan fungsi energi, seperti yang telah ditunjukkan pada bagian sebelumnya. Jika kita menggunakan persamaan yang lebih tepat ini, maka persamaannya menjadi:

$$R = n_T I \int_{E_s}^{E_0} \frac{\sigma(E)}{dE/dx} dE$$

dimana

R : jumlah inti yang terbentuk per detik;

n_T : ketebalan target dalam inti/ cm^2 ;

I : fluks partikel insiden per detik dan terkait dengan arus berkas;

σ : penampang reaksi, atau probabilitas interaksi, dinyatakan dalam cm^2 dan merupakan fungsi energi;

E : energi partikel insiden;

x : jarak yang ditempuh partikel; dan

$\int_{E_c}^{E_0}$: integral dari energi awal terhadap energi akhir partikel datang sepanjang lintasannya.

Saat partikel melewati material target, partikel kehilangan energi karena interaksinya dengan elektron target. Hal ini ditampilkan dalam persamaan di atas dengan istilah dE/dx (juga disebut daya henti). Kembali ke persamaan tampang lintang, dapat dilihat bahwa n_T ditentukan dari persamaan berikut:

$$n_T = \frac{\rho x}{A_T} \zeta$$

dimana

n_T : ketebalan target dalam inti/ cm^2 ;

A_T : berat atom bahan target dalam gram;

ρ : kerapatan dalam g/cm^3 ;

ζ : bilangan Avogadro; dan

x : jarak yang ditempuh partikel melalui bahan.

Jika bahan target merupakan suatu senyawa dan bukan suatu unsur murni, maka jumlah inti per satuan luas ditentukan oleh persamaan berikut:

$$N_G = \frac{F_A C \zeta}{A_A}$$

dimana

N_G : jumlah inti target per gram;

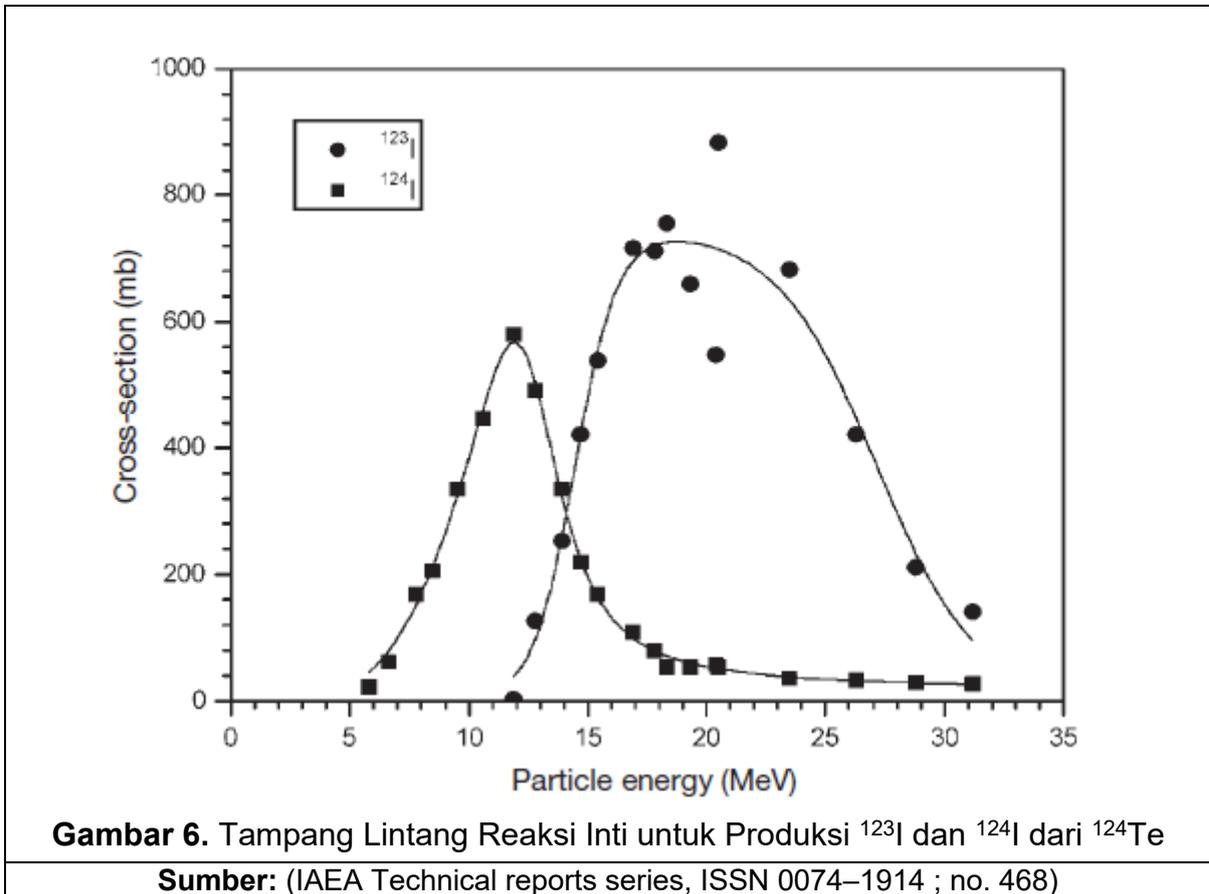
F_A : kelimpahan isotop fraksional;

C : konsentrasi berdasarkan berat;

ζ : bilangan Avogadro; dan

A_A : nomor massa atom inti A.

Persamaan di atas mengarah pada salah satu fakta dasar produksi radioisotop. Pengotor radionuklida tidak mungkin untuk dihilangkan seluruhnya bahkan dengan menggunakan pengayaan isotop tertinggi dan pemilihan energi yang paling tepat. Contoh dari hal ini diberikan dalam Gambar 6. untuk produksi ^{123}I dengan pengotor ^{124}I minimum.



Seperti yang dapat dilihat dari Gambar 6, tidak mungkin untuk menghilangkan pengotor ^{124}I dari ^{123}I karena ^{124}I diproduksi pada energi yang sama. Yang dapat dilakukan hanyalah meminimalkan pengotor ^{124}I dengan memilih energi di mana produksi ^{124}I mendekati minimum. Dalam hal ini, energi proton yang lebih tinggi dari 20 MeV akan menghasilkan pengotor ^{124}I yang minimum.

a. Faktor Saturasi

Saat radioisotop diproduksi, radioisotop tersebut mulai meluruh. Hal ini menghasilkan persamaan berikut, yaitu laju produksi keseluruhan adalah:

$$-\frac{dn}{dt} = n_T I \int_{E_1}^{E_0} \frac{\sigma(E)}{dE/dx} dE - \lambda N$$

dimana

λ : konstanta peluruhan dan sama dengan $\ln 2/t_{1/2}$;

t : waktu iradiasi dalam detik; dan

N : jumlah inti radioaktif dalam target.

Istilah dE/dx dalam persamaan di atas sering disebut sebagai daya henti total. Pada energi tertentu E , dapat direpresentasikan sebagai $S_T(E)$ dalam satuan $\text{MeV} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ dan ditentukan oleh persamaan berikut:

$$S_T(E) = \frac{dE}{dx}$$

dimana

dE : diferensial kehilangan energi; dan

dx : diferensial jarak yang ditempuh oleh partikel.

Kehilangan energi, dE , dalam MeV dari partikel yang melintasi pelat, kemudian diberikan oleh:

$$dE = S_T(E) \rho dx$$

dimana ρ adalah kerapatan bahan dalam satuan g/cm^3 , dan ketebalan pelat ρdx (dalam g/cm^2) dapat dinyatakan sebagai fungsi dE :

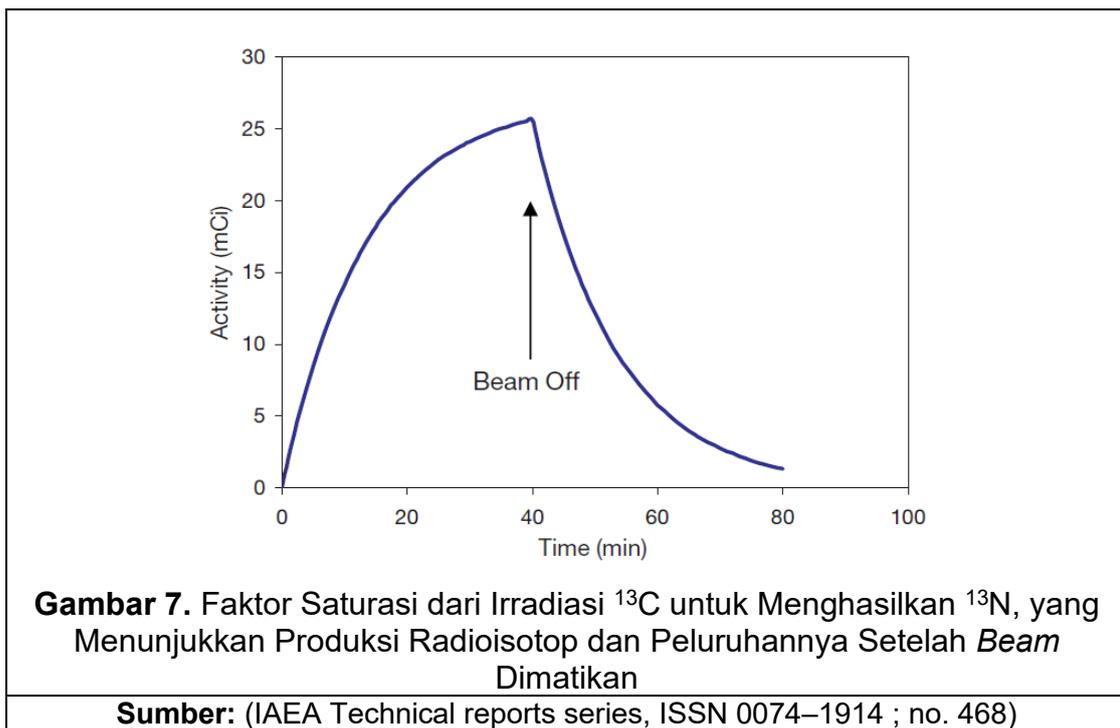
$$\rho dx = \frac{dE}{S_T(E)}$$

Jika persamaan ini diintegrasikan, termasuk daya henti untuk memperhitungkan kehilangan energi selama transit partikel melalui material target dan mengasumsikan bahwa arus berkas sama dengan fluks partikel (yang hanya berlaku untuk partikel dengan muatan +1), maka yield reaksi nuklir ditentukan melalui persamaan:

$$Y_{EOB} = \frac{N_{AI}}{A_T} (1 - e^{-\lambda t}) \int_{E_E}^{E_I} \sigma_T(E) \frac{dE}{S_T(E)}$$

Istilah $1 - e^{-\lambda t}$ sering disebut sebagai faktor saturasi, dan memperhitungkan kompetisi produksi inti atom akibat reaksi partikel dan peluruhan radioaktif inti atom yang telah dihasilkan. Contoh pada produksi isotop ^{13}N ditunjukkan pada Gambar 7. Beam dinyalakan pada waktu nol dan dimatikan 40 menit setelah dimulainya iradiasi.

Jika diasumsikan bahwa penyinaran yang sangat panjang yang membuat faktor saturasi cenderung ke nilai 1, maka kita memiliki apa yang disebut sebagai hasil saturasi. Kuantitas ini ditunjukkan sebagai fungsi energi pada Gambar 7 untuk reaksi $^{14}\text{N}(d, n)^{15}\text{O}$.

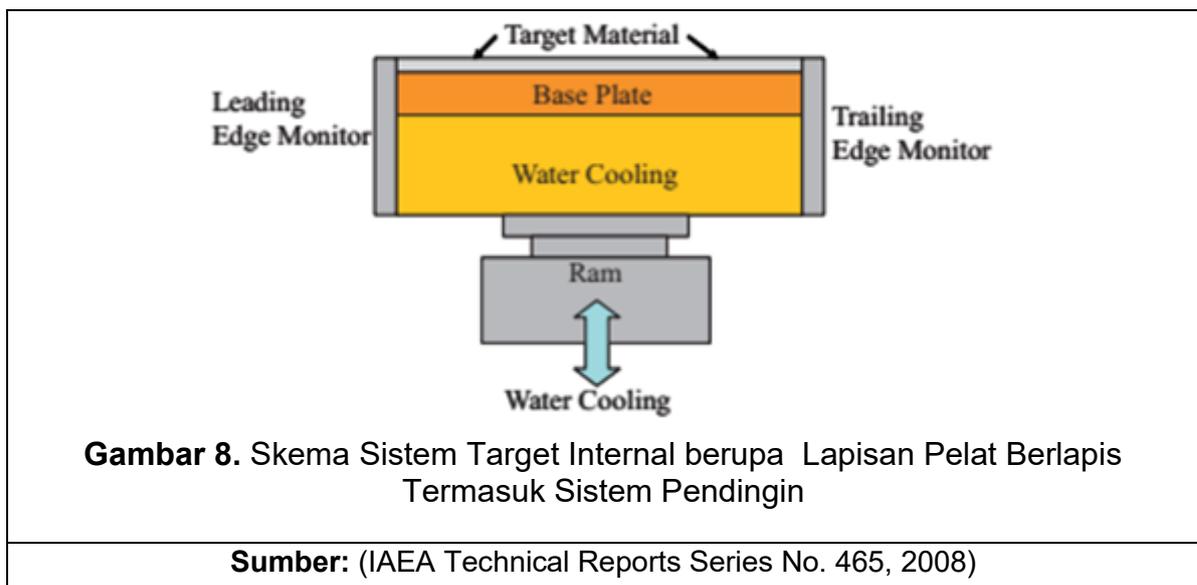


D. Sistem Target Siklotron

Secara keseluruhan terdapat ratusan radioisotop yang dapat diproduksi menggunakan akselerator partikel bermuatan. Siklotron yang paling sering dipilih, namun seiring dengan pengembangan mesin yang lebih kecil dan lebih handal, LINAC dan akselerator dapat menjadi pilihan. Tujuan sistem target siklotron adalah mempersiapkan material target ke sistem, menjaga target tetap di lokasi

selama iradiasi dan mengeluarkan produk radionuklida dengan cepat dan efisien. Sehingga diperlukan desain target yang spesifik untuk memungkinkan tujuan tersebut tercapai. Efisiensi produksi radionuklida akan sangat bergantung pada desain target siklotron yang baik. Bahan target sasaran dapat berupa gas, cairan, maupun padat. Oleh karena itu, sistem target dirancang untuk mengakomodasi bahan yang diradiasi. Desain target juga akan bergantung pada apakah target ditempatkan di dalam (internal) atau di luar (eksternal) siklotron.

Berdasarkan posisi target, sistem target siklotron dibedakan menjadi sistem target internal dan eksternal. Sistem target pertama kali yang digunakan dalam siklotron adalah sistem target internal. Keuntungan penggunaan target internal adalah sistem target dapat dibangun sesuai sistem berkas, sehingga diperoleh daya dan arus berkas yang maksimal untuk proses iradiasi. Sistem target internal biasa menggunakan target padat berbentuk lapisan logam tipis dan serbuk. digunakan untuk produksi radioisotop padat non-volatil seperti ^{123}I , ^{124}I , ^{201}Tl , ^{67}Ga , dan ^{111}In .

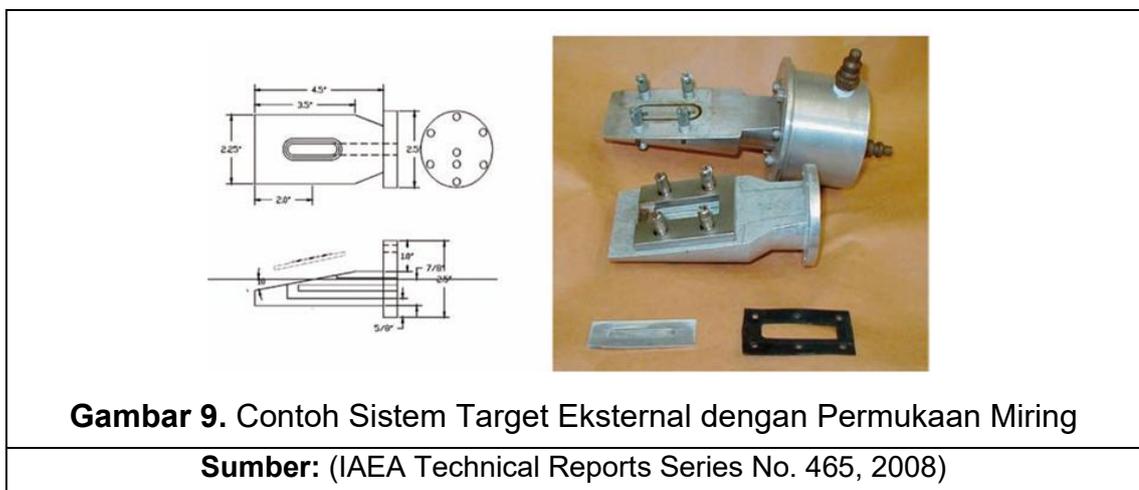
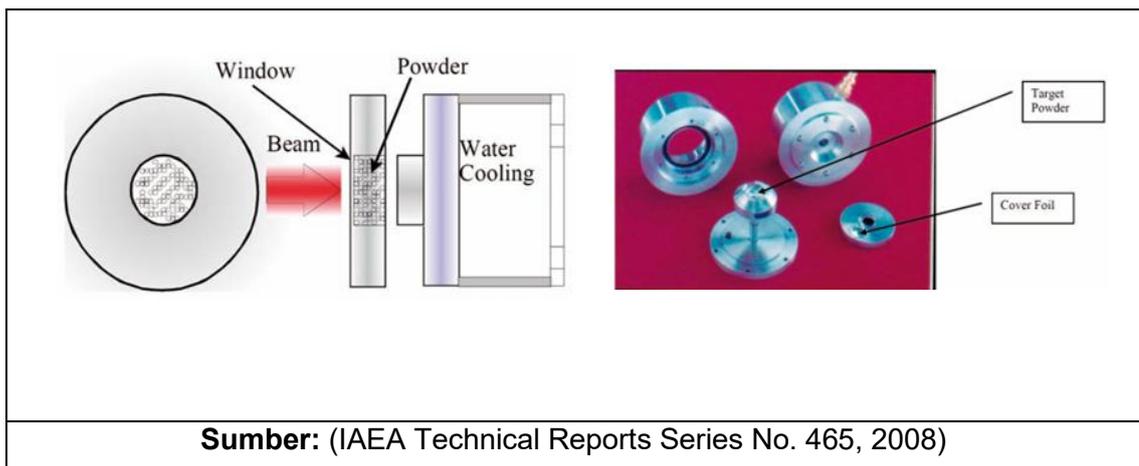


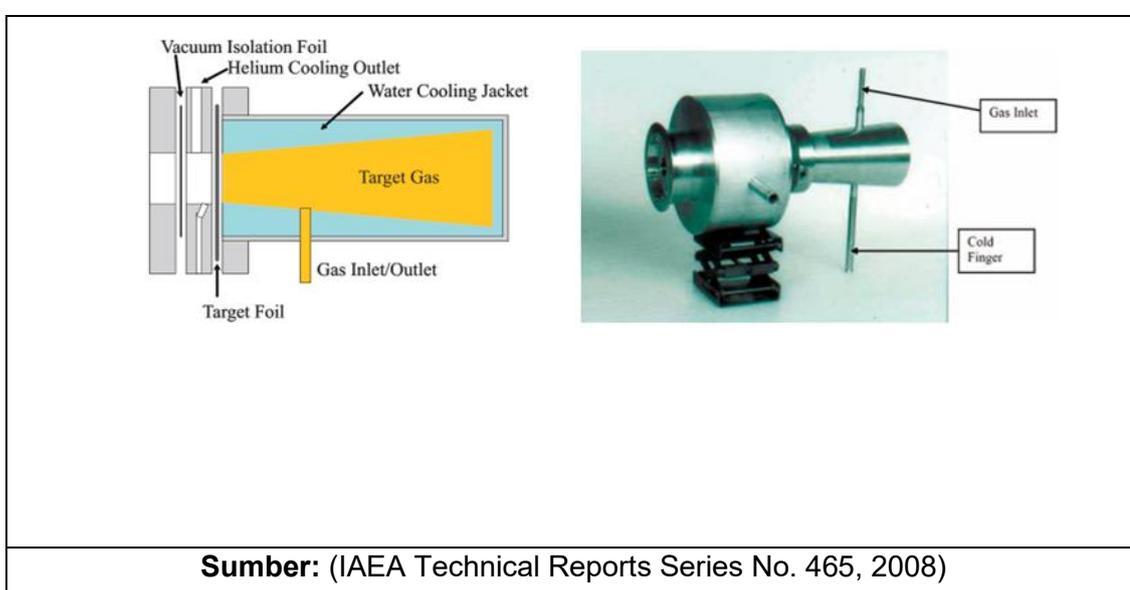
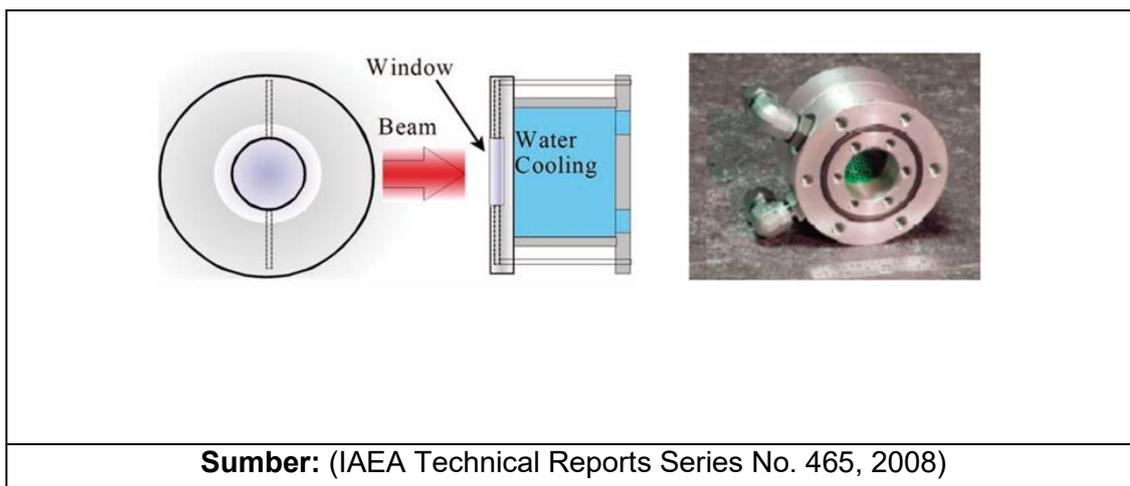
Sistem target eksternal dapat digunakan untuk iradiasi target padat, cair dan gas, sehingga tidak mungkin untuk memberikan deskripsi lengkap tentang semua desain yang digunakan. Berikut ini adalah deskripsi umum dari masing-masing jenis target tersebut :

- Target padat: panjang lintasan berkas didesain lebih pendek, dan ukuran target dibuat lebih kecil Target padat dapat berupa lembaran tipis atau bubuk,

jika zat padat merupakan konduktor panas yang baik, maka berkas dapat disejajarkan agar tegak lurus terhadap zat padat. Jika zat padat bukan konduktor termal yang baik dan menggunakan arus berkas yang sangat tinggi, maka biasanya zat padat dibentuk pada bidang miring.

- Target cair: dimensi sistem target biasanya mirip seperti target padat dengan volume tertentu. Yang membedakan sistem target cair adalah akses keluar masuk target yang lebih fleksibel seperti pada sistem produksi ^{18}F menggunakan ^{18}O .
- Target gas: sistem target biasanya berupa silinder yang dapat menahan gas bertekanan dengan lapisan tipis yang biasa disebut window. Kendala pada sistem target gas adalah pembuangan panas, karena target gas bukan konduktor panas yang baik dan volume yang cukup besar dibanding target padat atau air.





E. Preparasi dan Iradiasi Target untuk Produksi F-18

Pada pembahasan preparasi dan iradiasi target ini akan lebih difokuskan pada proses pembuatan ^{18}F Fluorida sebagai bahan baku pembuatan radiofarmaka ^{18}F [FDG]. Terdapat dua bahan target yang dapat digunakan untuk produksi ^{18}F . Target yang paling banyak digunakan untuk produksi ^{18}F adalah target air dengan kandungan ^{18}O yang diperkaya, termasuk opsi penyiapan target dalam bentuk gas oksigen. Bahan target kedua adalah penggunaan gas Neon alam dengan kemurnian tinggi (>99,99%) untuk produksi ^{18}F F₂ dalam fasa gas.

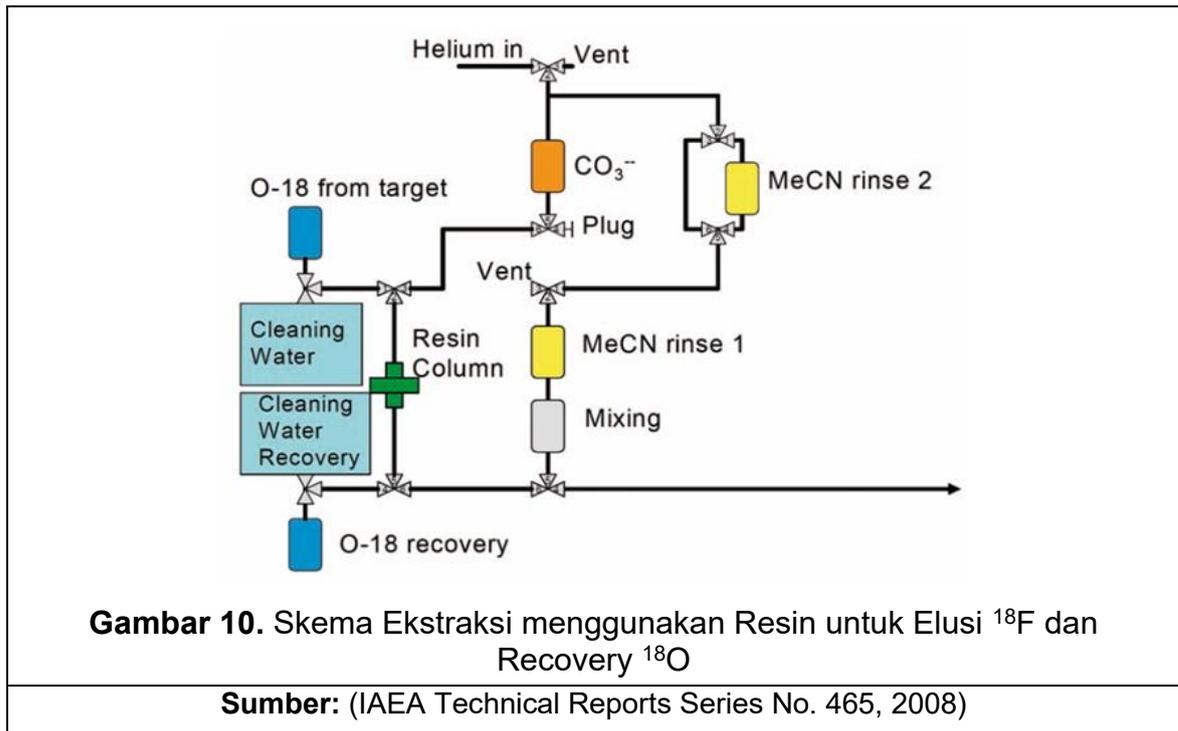
Target chamber yang digunakan untuk pembuatan ^{18}F F umumnya menggunakan bahan perak, meskipun mulai banyak target chamber menggunakan bahan niobium dan tantalum termasuk untuk target dalam fasa gas,

bahan tersebut dipilih untuk mencegah interaksi antara target chamber dengan sifat reaktifitas dari fluoride. Untuk pembuatan ^{18}F yang bersifat elektrofilik sebelumnya menggunakan bahan nikel. Namun saat ini bahan aluminium dan niobium lebih banyak dipilih karena aktivasi rendah juga lebih mudah dibuat.

F. Proses Target Paska Iradiasi

Produk ^{18}F dapat langsung digunakan dalam fasa cair setelah proses iradiasi atau diekstraksi menggunakan kolom pengikat diikuti dengan pelepasan kembali menggunakan pelarut tertentu. Pemindahan produk ^{18}F dan bahan target (air diperkaya) paska iradiasi dari target chamber menuju wadah penampungan dilakukan melalui selang plastik. Produk ^{18}F dapat dipisahkan dari bahan target air diperkaya untuk proses selanjutnya sebagai bahan target daur ulang. Produk ^{18}F dalam fase gas (F_2) dapat langsung digunakan meski umumnya di produksi dalam bentuk terlarut (sekitar 100 mmol). Berbagai senyawa bertanda elektrofilik seperti *acetylhyopfluorite* banyak digunakan untuk dapat bereaksi dengan ikatan rangkap atau mensubstitusi ion logam karena reaktivitasnya lebih rendah dibanding fluorin, meski F_2 memiliki radioaktivitas spesifik lebih rendah dibandingkan fluorida.

Pemisahan ^{18}F dapat dilakukan dengan cara ekstraksi. Pemisahan dengan cara ekstraksi ^{18}F dari $^{18}\text{O}[\text{H}_2\text{O}]$ dilakukan menggunakan kolom resin penukar anion. Resin yang umum digunakan adalah Dowex1X8 dalam karbonat dan resin *quaternary methyl amine* (QMA). Setelah ^{18}F diekstraksi dari resin menggunakan asetonitril, selanjutnya ^{18}F dialirkan menggunakan selang kapiler ke sistem pemurnian dan pembuatan radiofarmaka. Skema pemisahan ^{18}F menggunakan kolom resin dan recovery ^{18}O ditunjukkan pada Gambar 13.



G. Material Recovery

Target air diperkaya yang akan digunakan kembali harus melalui tahap destilasi/suling ulang untuk menghilangkan residu kimia yang terbentuk selama proses pemisahan ^{18}F (residu amina dari resin). Destilasi fraksinasi adalah metode yang umum untuk menghilangkan kotoran dan radionuklida pengotor yang mungkin terbentuk selama iradiasi. Menjaga tingkat keasaman air lebih dari 7,0 juga penting untuk mencegah ion ^{19}F ikut terdestilasi bersama air. Salah satu metode untuk menjaga pH tetap tinggi adalah dengan menambahkan sepotong kecil logam natrium ke dalam air sebelum distilasi.

Jika air terkontaminasi oleh asetonitril selama proses ekstraksi, maka destilasi fraksinasi tidak akan efektif untuk menghilangkan residu organik tersebut. Diperlukan proses tambahan seperti destilasi menggunakan kalium permanganat-kalium hidroksida, destilasi berulang, iradiasi menggunakan ultraviolet maupun melewati air diperkaya pada karbon aktif. Proses destilasi/suling ulang tersebut akan mengurangi pengayaan ^{18}O yang semula sekitar 95% menjadi kurang dari 90% tergantung sistem pemurnian yang digunakan.

H. Rangkuman

Ada tiga alasan utama mengapa produksi radioisotop menggunakan akselerator terutama siklotron menjadi semakin populer:

1. Radioisotop yang dihasilkan oleh siklotron memiliki karakteristik peluruhan yang lebih baik (emisi partikel, waktu paruh, sinar gamma, dll.) dibandingkan dengan radioisotop yang dihasilkan oleh reaktor.
2. Radioisotop yang diproduksi menggunakan siklotron biasanya tidak dapat diproduksi oleh reaktor dengan aktifitas spesifik yang tinggi.
3. Akses dan jumlah reaktor yang sangat terbatas. Jumlah reaktor yang tersedia bagi komunitas ilmiah jauh lebih sedikit daripada jumlah siklotron yang tersedia.

I. Evaluasi

1. Apa yang dimaksud dengan radioisotop?
- A. Isotop yang stabil dan tidak memancarkan radiasi
 - B. Isotop yang tidak dapat digunakan dalam kedokteran nuklir
 - C. Isotop yang hanya ada pada unsur radioaktif
 - D. Isotop yang tidak stabil dan memancarkan radiasi untuk mencapai kestabilan

Jawaban: D

2. Proses produksi radioisotop menggunakan reaktor yang melibatkan pembelahan inti atom disebut:
- A. Reaksi fusi
 - B. Reaksi fisi
 - C. Penangkapan neutron
 - D. Reaksi sintesis

Jawaban: B

3. Apa yang ditemukan oleh Ernest Lawrence pada tahun 1934 yang berperan penting dalam produksi radioisotop?
- A. Reaktor nuklir
 - B. Akselerator partikel
 - C. Siklotron
 - D. Teknologi PET

Jawaban: C

4. Apa karakteristik utama berkas partikel yang harus dimiliki untuk produksi radioisotop menggunakan siklotron?
- A. Energi rendah dan fluks rendah
 - B. Energi tinggi dan arus berkas rendah
 - C. Energi cukup dan arus berkas optimal
 - D. Tidak memerlukan energi atau arus tertentu

Jawaban: C

5. Sistem target siklotron yang digunakan untuk iradiasi target padat

berbentuk lapisan tipis dan serbuk disebut:

1. Sistem target eksternal
2. Sistem target internal
3. Sistem target gas
4. Sistem target cair

Jawaban: B

6. Untuk menghasilkan ^{18}F , salah satu reaksi nuklir yang digunakan adalah reaksi antara ^{18}O dan partikel bermuatan. Apa jenis partikel yang digunakan dalam reaksi ini?

- A. Neutron
- B. Deuteron
- C. Proton
- D. Inti helium

Jawaban: C

7. Apa yang harus dilakukan pada target air diperkaya ^{18}O setelah digunakan dalam produksi ^{18}F untuk dapat digunakan kembali?

- A. Destilasi fraksinasi
- B. Dilewatkan pada resin penukar ion
- C. Digabung dengan air diperkaya
- D. Tidak memerlukan pemrosesan

Jawaban: A

8. Mengapa produksi radioisotop menggunakan siklotron semakin populer dibandingkan dengan menggunakan reaktor nuklir?

- A. Siklotron lebih murah daripada reaktor
- B. Siklotron menghasilkan radioisotop dengan karakteristik peluruhan yang lebih baik
- C. Siklotron dapat menghasilkan lebih banyak jenis radioisotope
- D. Reaktor lebih sulit untuk dikendalikan dibandingkan siklotron

Jawaban: B

9. Siklotron mana yang umumnya digunakan untuk produksi radioisotop PET standar seperti ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , dan ^{18}F ?

- A. Siklotron untuk produksi multi-partikel
- B. Siklotron untuk rumah sakit
- C. Siklotron untuk industri skala besar
- D. Siklotron untuk penelitian dasar

Jawaban: B

10. Setelah proses iradiasi, pemisahan ^{18}F dari bahan target dilakukan menggunakan:

- A. Distilasi langsung
- B. Pemanasan di bawah tekanan
- C. Proses elektrolisis
- D. Kolom resin penukar anion

Jawaban: D

MATERI POKOK 2:

TEKNOLOGI PRODUKSI RADIOFARMAKA



A. Prinsip Dasar Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)

Radiofarmaka adalah obat yang mengandung radioisotop dan digunakan dalam diagnosis maupun terapi di bidang kedokteran nuklir. Sebagai jenis obat yang memiliki karakteristik khusus karena sifat radioaktifnya, radiofarmaka harus diproduksi dengan mematuhi regulasi yang ketat untuk memastikan kualitas, keamanan, dan efektivitasnya. Oleh karena itu, proses pembuatan radiofarmaka di Indonesia harus mengikuti pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB), yang ditetapkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM), serta peraturan terkait keselamatan radiasi yang diterbitkan oleh Badan Pengawas Tenaga Nuklir (BAPETEN).

1. Quality Assurance (QA)

Untuk mempersiapkan produk medis berkualitas tinggi secara konsisten, diperlukan sistem jaminan kualitas (QA) yang dirancang secara komprehensif dan diterapkan dengan benar. Sistem QA harus mencakup proses sistematis untuk manajemen risiko sesuai dengan pedoman ICH Q9 tentang manajemen risiko kualitas. QA mencakup semua pengaturan yang dibuat untuk memastikan produk medis memiliki kualitas yang diperlukan untuk tujuan penggunaannya.

Produksi radiofarmaka skala kecil, harus ada seorang *Responsible Person for Radiopharmaceuticals* (RPR) dengan tanggung jawab sebagai berikut:

- menetapkan prosedur untuk pemeriksaan dan evaluasi bahan baku yang masuk dan memastikan bahwa setiap lot bahan baku diuji sebelum digunakan;
- meninjau catatan bets dan catatan kontrol laboratorium untuk memastikan kesesuaian dengan spesifikasi sebelum merilis atau menolak bets atau lot

sediaan radiofarmaka;

- menyetujui prosedur, spesifikasi, proses, dan metode, termasuk SOP terkait;
- menjamin bahwa semua personel terlatih dan berkualifikasi dengan baik;
- menyelidiki kesalahan dan memastikan tindakan korektif diambil untuk mencegah terulangnya kesalahan tersebut; dan
- memastikan bahwa sediaan radiofarmaka memiliki identitas, kekuatan, kualitas, dan kemurnian yang terdefinisi dengan baik.

RPR juga biasanya bertanggung jawab atas sistem QA secara keseluruhan, termasuk: mengelola sistem QA umum, memverifikasi bahwa dokumentasi ditulis dan dikelola dengan benar, melakukan audit berkala untuk memonitor kepatuhan terhadap prosedur yang telah ditetapkan, dan memantau manajemen umum aktivitas di radiopharmacy kecil.

Selain itu, prosedur tertulis untuk menangani penyimpangan (*deviation*) harus ada, termasuk dokumentasi penyimpangan untuk mengidentifikasi tren dan memastikan tindakan korektif/preventif diambil. Sistem manajemen perubahan harus diterapkan untuk menangani perubahan yang dapat memengaruhi kualitas sediaan radiofarmaka, termasuk perubahan metode persiapan, QC, peralatan, perangkat lunak, serta pemasok. Sistem untuk menangani hasil *Out of Specification* (OOS) dan *Corrective and Preventative Actions* (CAPA) juga harus diterapkan (Gambar 14).

Format CAPA									
Nama UTD 1 :									
Alamat :									
Tujuan Inspeksi :									
Tanggal Inspeksi :									
No.	Temuan ²	Persyaratan ³	Kondisi Saat Ini ⁴	GAP Anaysis ⁵	Root Cause Analysis ⁶	CAPA ⁷	Batas waktu penyelesaian ⁸ – Status ⁹	Penanggung Jawab ¹⁰	Bukti Perbaikan ¹¹
						CA:			
						PA:			
Petunjuk pengisian matriks CAPA: 1. Disi identitas Industri Farmasi dan inspeksi. 2. Disi temuan sesuai dengan Laporan Inspeksi. 3. Disi persyaratan CPOB dan persyaratan lain termasuk persyaratan internal misal kebijakan mutu perusahaan, prosedur tetap. 4. Disi uraian ketersediaan prosedur/dokumen (dokumen inti dan dokumen pendukung). 5. Disi kekurangan dibandingkan antara persyaratan dan kondisi saat ini. 6. Disi penyebab dari kekurangan yang ada di kolom GAP Analysis. 7. CAPA perlu dijelaskan secara terperinci langkah-langkah tindakan perbaikan (CA) dan tindakan pencegahan (PA). Jika tidak ada tindakan pencegahan, jelaskan justifikasinya. 8. Batas waktu penyelesaian yang reasonable dan diisi untuk tiap langkah. 9. Status diisi dengan sudah selesai atau dalam proses. 10. Disi personel yang bertanggung jawab atas implementasi CAPA yang dilakukan. 11. Disi dengan nomor dokumen yang merupakan bukti perbaikan, termasuk dokumen terkait pengendalian perubahan, bila perbaikan memerlukan pengendalian perubahan.									
Gambar 11. Format Isian <i>Correction Action and Preventive Action</i>									
Sumber: BPOM									

2. Personalia

Personel yang bekerja di fasilitas produksi radiofarmaka harus memiliki jumlah yang cukup, dengan pendidikan, pelatihan, dan pengalaman yang sesuai. Setiap staf harus memiliki kualifikasi yang dibuktikan dengan riwayat pekerjaan, deskripsi pekerjaan, dan sertifikat terkait. Di fasilitas produksi radiofarmaka skala kecil, minimal terdapat dua orang yang bekerja, salah satunya adalah *Responsible Person for Radiopharmaceuticals* (RPR) dengan kredensial yang sesuai, dan orang kedua harus terlatih dalam prosedur CPOB. Jika hanya satu orang yang terlibat dalam persiapan sediaan radiofarmaka, maka semua prosedur, termasuk persiapan, kontrol kualitas (QC), dan pelepasan produk, harus dilakukan oleh orang tersebut, dengan SOP yang ketat yang harus dipatuhi. Personel yang bekerja di area yang menangani produk radioaktif harus dilatih sesuai dengan peraturan perlindungan radiasi, dekontaminasi, dan penanganan bahan radioaktif. Pelatihan bagi semua staf di fasilitas produksi radiofarmaka mencakup teknik aseptik, perlindungan radiasi, persiapan radiofarmaka, kontrol kualitas, dokumentasi, higiene, mikrobiologi farmasi, kalibrasi peralatan, pembersihan, dan pengangkutan bahan radioaktif. Setiap pelatihan harus tercatat dan disimpan, serta tanggung jawab personel harus dijelaskan dalam deskripsi

pekerjaan atau otorisasi, dengan pemisahan yang jelas antara kegiatan penelitian dan persiapan untuk penggunaan klinis.

3. Fasilitas dan Peralatan

Fasilitas produksi radiofarmaka harus memadai untuk menangani bahan dan peralatan secara teratur, mencegah kontaminasi, dan menjaga kualitas produk. Produk radioaktif harus disimpan, diproses, dan dikendalikan di fasilitas khusus, dengan akses terbatas hanya untuk personel yang berwenang. Area yang terkontrol harus dipisahkan dengan jelas dari area lain, dan prosedur kebersihan serta dekontaminasi harus diterapkan setelah pemeliharaan. Pengukuran parameter lingkungan seperti suhu dan kelembapan harus dilakukan secara teratur. Area dan peralatan untuk manipulasi aseptik harus dijaga kebersihannya dan diperiksa secara mikrobiologis. Prosedur sanitasi material yang dipindahkan ke area aseptik harus ditetapkan dengan jelas. Semua peralatan harus memenuhi kualifikasi dan menjalani pemeliharaan serta kalibrasi rutin yang tercatat. Pekerjaan aseptik harus dilakukan di ruang kelas A dengan area pengawasan yang memadai. Penyimpanan dan pengangkutan bahan harus mengikuti prosedur yang mencegah kontaminasi dan pemakaian yang tidak sengaja.

4. Kualifikasi

Kualifikasi fasilitas dan peralatan terdiri dari tiga tahapan utama: Kualifikasi Instalasi (KI), Kualifikasi Operasional (KO), dan Kualifikasi Kinerja (KK). Proses ini bertujuan untuk memastikan bahwa fasilitas, sistem, dan peralatan dipasang, beroperasi, dan bekerja dengan baik sesuai dengan spesifikasi yang telah ditetapkan.

- **Kualifikasi Instalasi (KI)** bertujuan untuk memverifikasi bahwa fasilitas/sistem/peralatan telah dipasang dengan benar berdasarkan rekomendasi pabrikan dan/atau spesifikasi yang disetujui oleh pengguna. Kualifikasi ini diterapkan pada fasilitas dan peralatan seperti HVAC (untuk ruang yang terklasifikasi) serta peralatan untuk produksi dan kontrol kualitas.
- **Kualifikasi Operasional (KO)** bertujuan untuk memverifikasi bahwa fasilitas/sistem/peralatan beroperasi dengan benar, dan respons komponen

kritis (seperti sensor) sesuai dengan nilai yang diinginkan dan berada dalam rentang yang ditentukan.

- **Kualifikasi Kinerja (KK)** bertujuan untuk memverifikasi bahwa fasilitas/sistem/peralatan berfungsi dengan baik dan dapat diulang pada kondisi rutin yang ditetapkan untuk proses persiapan spesifik, menggunakan metode yang disetujui.

Kualifikasi ini juga mencakup pengujian integritas seperti pengujian filter HEPA pada fasilitas aseptik yang harus dilakukan saat pertama kali dipasang dan diulang setiap tahun untuk memastikan kualitas udara yang diinginkan. Sebelum kualifikasi dilakukan, protokol tertulis harus disiapkan, dan setelah kualifikasi selesai, rekaman hasil kualifikasi harus dibuat.

5. Validasi

Validasi adalah proses yang digunakan untuk memastikan bahwa semua tahapan dalam produksi dan pengendalian kualitas suatu produk dilakukan dengan cara yang tepat dan menghasilkan produk yang konsisten dan dapat diandalkan. Dalam konteks radiopharmaceutical, terdapat beberapa jenis validasi yang penting untuk memastikan produk yang dihasilkan aman, efektif, dan sesuai dengan standar yang telah ditetapkan. Berikut adalah jenis-jenis validasi yang umum diterapkan dalam produksi radiopharmaceutical:

- **Validasi Media-Fill:** Validasi ini dilakukan untuk menguji prosedur aseptik dengan cara meniru kondisi nyata, namun menggunakan media pertumbuhan mikrobiologis steril sebagai pengganti larutan yang digunakan dalam persiapan radiofarmaka. Tujuan dari validasi ini adalah untuk memastikan bahwa prosedur aseptik yang diterapkan cukup untuk mencegah kontaminasi selama produksi sesungguhnya.
- **Validasi Proses (PV):** Validasi ini bertujuan untuk memastikan bahwa semua parameter proses dalam persiapan radiopharmaceutical memberikan hasil yang konsisten dan dapat direproduksi. Proses ini memastikan bahwa seluruh tahapan dalam produksi dilakukan dengan cara yang dapat menghasilkan produk yang sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan tanpa ada variabilitas yang tidak terkendali.
- **Validasi Metode Analitik:** Metode analitik yang digunakan harus sesuai

dengan monograf dari Farmakope, namun jika monograf tidak ada atau jika alasan tertentu mengharuskan penggunaan metode yang berbeda, metode tersebut harus divalidasi untuk memastikan kesesuaiannya. Validasi metode analitik ini penting untuk memastikan bahwa metode yang digunakan dalam pengujian kualitas produk dapat memberikan hasil yang akurat dan dapat diandalkan.

- **Validasi Pembersihan:** Validasi pembersihan dilakukan untuk memastikan bahwa proses pembersihan fasilitas, sistem, atau peralatan yang bersentuhan dengan produk jadi atau bahan kimia/solvent selama proses persiapan, dapat menghilangkan residu (baik kimia, radioaktif, mikrobiologi, maupun bahan pembersih) hingga tingkat yang telah ditentukan, sesuai dengan prosedur pembersihan yang telah disetujui. Proses ini penting untuk mencegah kontaminasi silang antar bets.
- **Rencana Induk Validasi (RIV):** RIV adalah dokumen yang merangkum kebijakan validasi dan seluruh kegiatan validasi/kwalifikasi yang direncanakan, beserta deskripsi fasilitas dan struktur organisasi. RIV harus ditulis, diimplementasikan, dan ditinjau ulang setiap tahun. RIV mencakup semua aspek validasi yang diperlukan untuk menjamin bahwa fasilitas dan peralatan berfungsi dengan benar dan sesuai dengan standar yang ditetapkan.
- **Revalidasi:** Revalidasi diperlukan jika ada perubahan yang dipandang dapat mempengaruhi kualitas produk. Hal ini penting untuk memastikan bahwa setiap perubahan yang dilakukan pada proses atau peralatan tidak mengurangi kualitas atau keselamatan produk yang dihasilkan.
- **Spesifikasi:** Spesifikasi merujuk pada parameter yang diperlukan untuk masing-masing peralatan, bahan, komponen, dan produk jadi, yang diatur dalam RIV. Spesifikasi ini penting untuk memastikan bahwa setiap elemen yang terlibat dalam produksi memenuhi standar yang diperlukan untuk menghasilkan produk berkualitas tinggi.

6. Dokumentasi

Dokumentasi yang baik sangat penting untuk membuktikan bahwa kegiatan telah dilakukan sesuai prosedur. Sistem manajemen dokumen harus

diterapkan untuk memastikan keterlacakan semua prosedur. Semua prosedur dan operasi dalam radiopharmacy harus didokumentasikan dengan instruksi dan SOP yang disetujui, yang harus ditinjau setiap 2-3 tahun. Setiap bahan awal dan produk radiofarmaka harus memiliki spesifikasi tersendiri. Beberapa catatan yang perlu disimpan meliputi pembelian dan pengendalian bahan baku, catatan bets, hasil uji kualitas, pemeliharaan dan kalibrasi peralatan, pelatihan staf, transportasi bahan radioaktif, serta pemantauan kontaminasi dan limbah radioaktif. Perbaikan entri pada dokumen kertas harus dicatat dan ditandatangani, serta catatan harus disimpan sesuai dengan persyaratan legislasi nasional.

7. Produksi

Semua barang yang diterima harus diperiksa kesesuaiannya dengan pesanan dan dilakukan inspeksi visual sebelum diterima. Catatan harus disimpan untuk bahan yang digunakan dalam persiapan. Produksi sediaan radiofarmaka harus diorganisasi untuk mencegah kontaminasi silang, dengan validasi proses, *in-process control*, dan pemantauan parameter serta lingkungan penting, terutama ketika keputusan untuk melepaskan atau menolak bets diambil sebelum semua uji selesai. Semua wadah untuk persiapan sediaan radiofarmaka harus diberi label yang jelas dan tetap terbaca selama proses, penyimpanan, dan distribusi. Dosis pasien harus didispensing secara individu dan semua jarum suntik harus diberi identitas dengan nama produk dan jumlah radioaktivitas pada waktu tertentu. Pengemasan dan wadah pengiriman harus melindungi personel dan produk dari radiasi. Setiap penyimpangan dari prosedur yang disetujui harus didokumentasikan dan disetujui oleh pihak yang bertanggung jawab serta diselidiki jika perlu.

8. Kegiatan Alih Daya

Aktivitas yang dialihdayakan harus didefinisikan dengan jelas, disetujui, dan dikendalikan untuk menghindari kesalahpahaman yang dapat mempengaruhi kualitas produk atau operasi. Harus ada kontrak tertulis antara penanggungjawab instalasi dan kontraktor yang menetapkan tugas dan tanggung jawab masing-masing pihak. Beberapa contoh aktivitas yang memerlukan kontrak meliputi pemantauan mikrobiologis dan lingkungan,

pengujian sterilisasi, pemantauan dan pemeliharaan sistem udara, pengujian kimia, verifikasi periodik peralatan kalibrasi, kualifikasi instrumen, sterilisasi bahan/material, serta pembersihan fasilitas. Sistem evaluasi dan persetujuan penyedia layanan (kontraktor) harus ada, dengan audit sebelum persetujuan jika diperlukan.

9. Keluhan dan Penarikan Produk

Prosedur tertulis harus diikuti untuk menerima dan menangani keluhan mengenai sediaan radiofarmaka, termasuk pengumpulan informasi, analisis penyebab akar masalah, serta tindakan korektif dan pencegahan (CAPA). Selain itu, prosedur penarikan produk harus terdokumentasi dengan baik.

10. Inspeksi Internal

Unit QA harus memantau kepatuhan terhadap sistem QA dengan melakukan inspeksi internal secara berkala. Inspeksi ini dapat dilakukan dalam bentuk audit yang berfokus pada topik tertentu seperti personel, peralatan, atau catatan bets. Setiap kegagalan dalam sistem QA harus didokumentasikan beserta langkah perbaikan yang diambil, dan tindakan korektif serta pencegahan harus ditinjau dalam inspeksi berikutnya. Inspeksi internal ini juga dapat dialihdayakan kepada departemen kualitas rumah sakit atau konsultan eksternal. Rekaman inspeksi internal harus disimpan.

B. Prinsip Dasar Produksi Radiofarmaka

1. Teori Dasar Radiofarmaka

Radiofarmaka adalah formulasi obat yang unik yang mengandung radionuklida dan digunakan dalam bidang klinis kedokteran nuklir untuk diagnosa atau terapi. Fasilitas dan prosedur yang digunakan untuk produksi radiofarmaka, penggunaan, penyimpanan serta distribusi radiofarmaka harus mentaati peraturan dari pemerintah yang berwenang dalam mengatur tentang kefarmasian dan yang mengatur tentang penggunaan bahan radioaktif dalam ini adalah BPOM dan BAPETEN.

Menurut *The International Pharmacopoeia edisi tambahan November 2008*, Istilah radiofarmaka dapat dikategorikan menjadi empat kategori yaitu:

a. Sediaan Radiofarmaka

Sediaan radiofarmaka adalah produk obat siap pakai yang mengandung radionuklida yang menjadi kesatuan dalam bentuk senyawa dan digunakan untuk diagnosa atau terapi.

b. Generator Radionuklida

Suatu sistim dimana radionuklida anak (memiliki umur paro pendek) dipisahkan dari radionuklida induknya (memiliki umur paro lebih panjang) dengan cara elusi atau cara lainnya dan kemudian digunakan untuk preparasi sediaan radiofarmaka.

c. Kit Radiofarmaka

Kit radiofarmaka adalah sebuah botol atau vial yang berisi komponen farmaka nonradionuklida dalam bentuk produk steril dan divalidasi, kit radiofarmaka inilah yang akan ditandai dengan radionuklida dengan cara menambahkan radionuklida yang sesuai biasanya diambil dari sistim generator radionuklida misalnya generator teknesium-99m, untuk melakukan reaksi penandaan kadang-kadang diperlukan pemanasan dengan cara memasukkan vial kit yang telah mengandung radionuklida ke dalam air mendidih untuk beberapa saat sebelum diinjeksikan ke pasien. Sebagai contoh adalah kit MDP untuk penatah tulang, kit MIBI untuk penatah jantung dan lainnya.

d. Prekursor Radiofarmaka

Prekursor radiofarmaka adalah senyawa kimia atau ligand yang akan digunakan sebagai bahan awal untuk proses penandaan radionuklida dan preparasi sediaan radiofarmaka, bahan awal tersebut bisa saja dalam bentuk spesimen dari tubuh manusia seperti misalnya serum darah atau antibodi.

Dalam penggunaannya, radiofarmaka diklasifikasikan menjadi radiofarmaka diagnosis dan radiofarmaka terapi. Radiofarmaka diagnosis harus digunakan bersama dengan modalitas pencitraan nuklir seperti *Positron Emission Tomography* (PET) dan *Single Photon Emission Computed*

Tomography (SPECT). Pemilihan radiofarmaka diagnosa atau radiotracer menjadi pertimbangan untuk menghasilkan pencitraan untuk diagnosa penyakit yang lebih akurat.

Radiofarmaka PET adalah farmaka atau biomolekul yang diikatkan dengan zat radioaktif atau radionuklida pemancar radiasi partikel positron (β^+). Salah satu jenis radionuklida pemancar β^+ adalah fluorine-18 (^{18}F). Beberapa radionuklida β^+ lainnya beserta sifat fisik dan nuklirnya dapat dilihat di bawah ini.

Tabel 1. Jenis Radionuklida β^+ Beserta Sifat Nuklirnya

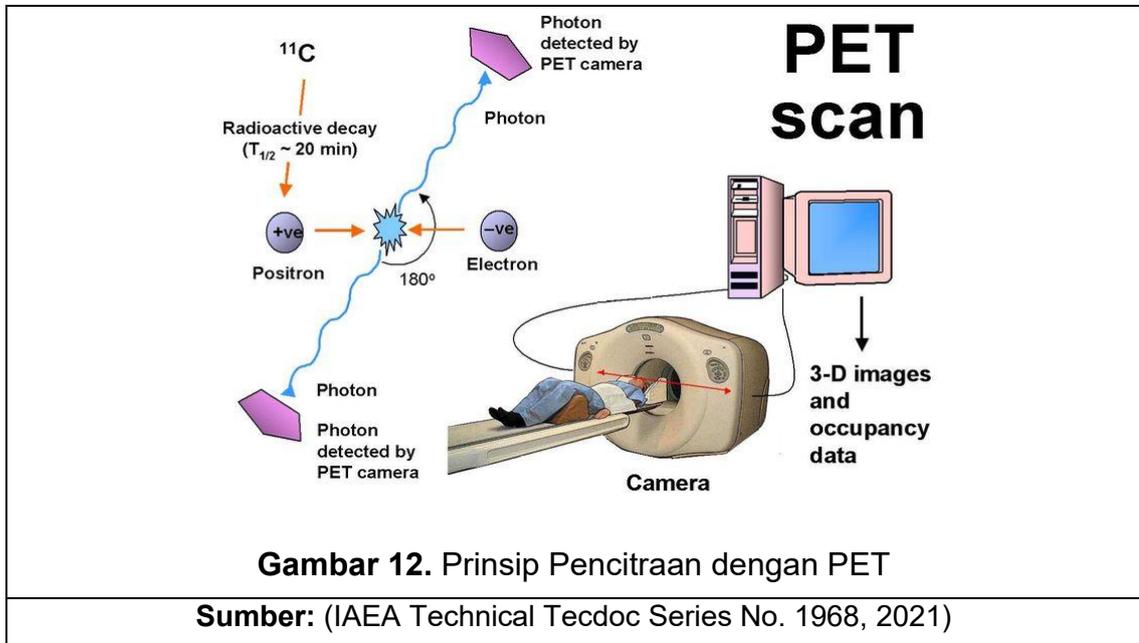
Radionuklida	Waktu paruh (menit)	Energi β^+ maks (MeV)	Reaksi Nuklir	Jangkauan Maksimum (mm H ₂ O)	Availability atau ketersediaan
^{18}F	110	0.635	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	2	Siklotron
^{11}C	20	0.961	$^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$	4	Siklotron
^{13}N	11	1.190	$^{15}\text{C}(p,n)^{13}\text{N}$	5	Siklotron
^{15}O	2	1.723	$^{15}\text{N}(p,n)^{15}\text{O}$	8	Siklotron
^{68}Ga	68	1.899	$^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$		Siklotron dan Generator
^{89}Zr	198	0.395	$^{89}\text{Y}(p,n)^{89}\text{Zr}$		Siklotron

2. Prinsip Pencitraan dengan PET

Positron merupakan antipartikel dari sebuah elektron sehingga positron bermuatan positif. Radionuklida PET merupakan radionuklida yang defisiensi elektron dan mengemisikan β^+ . Pada saat radiofarmaka PET diberikan ke pasien, β^+ yang diemisikan radiofarmaka PET melintasi jaringan di dalam tubuh kemudian akan bertemu dengan electron di dalam tubuh dan proses ini menghasilkan suatu fenomena yang disebut dengan annihilasi. Pada proses annihilasi ini, akan diproduksi suatu pasangan foton atau gamma masing-masing sebesar 511 keV yang bergerak ke arah yang hampir berlawanan (180°). Detektor PET yang terbuat dari Bismuth germinate oxide (BGO),

gadolinium oxyorthosilicate (GSO) atau lutetium oxyorthosilicate ini menangkap foton-foton tersebut untuk menghasilkan suatu gambar tiga dimensi (*3D-image*).

Prinsip pencitraan PET dapat dilihat seperti gambar di bawah ini.



3. Prinsip Dasar Produksi Radiofarmaka atau Radiokimia ^{18}F

Fluorodeoxyglucose atau [^{18}F]FDG adalah [^{18}F]-2-Fluoro-2-deoxy- β -Dglucopyranose. Senyawa ini adalah derivat radioaktif dari 2-deoxy-D-glucose yang ditandai dengan radionuklida pemancar positron ^{18}F pada posisi 2 dari struktur inti glukosa. Salah satu radiofarmaka PET yang sampai saat ini penggunaannya banyak dan rutin di rumah sakit kedokteran nuklir di dunia adalah [^{18}F]FDG.

Pada prinsipnya modifikasi molekul dengan ^{18}F adalah metode yang umum digunakan dalam radiokimia untuk mensintesis radiofarmaka terarah (*targeted*) karena sifat nuklir, reaktivitas kimia, dan ketersediaan radionuklidanya yang cukup mudah. Produksi radiofarmaka untuk aplikasi manusia harus menyertakan reagen dan *solvent* (pelarut) yang memenuhi persyaratan badan regulasi nasional dan harus divalidasi untuk aplikasi tersebut.

[^{18}F]Fluorine dapat digunakan dalam tiga strategi yang berbeda dalam persiapan senyawa fluorinasi, yaitu:

- Reaksi [^{18}F]F⁻ fluorinasi nukleofilik;
- Reaksi [^{18}F]F⁻ fluorinasi elektrofilik
- Penggunaan [^{18}F]Fluorinated synthon.

a. Persiapan Produksi Radiofarmaka ^{18}F

Kebutuhan persiapan produksi radiofarmaka ^{18}F :

- Prekursor

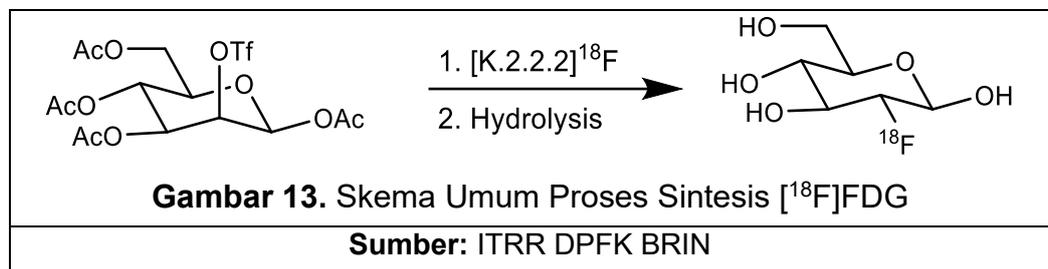
Prekursor adalah zat non radioaktif yang diperoleh dari sintesis kimia dan digunakan dalam penyiapan radiokimia untuk digabungkan dengan radionuklida seperti yang dilaporkan dalam EU Pharmacopoeia. Beberapa pertimbangan dalam pemilihan precursor kimia adalah:

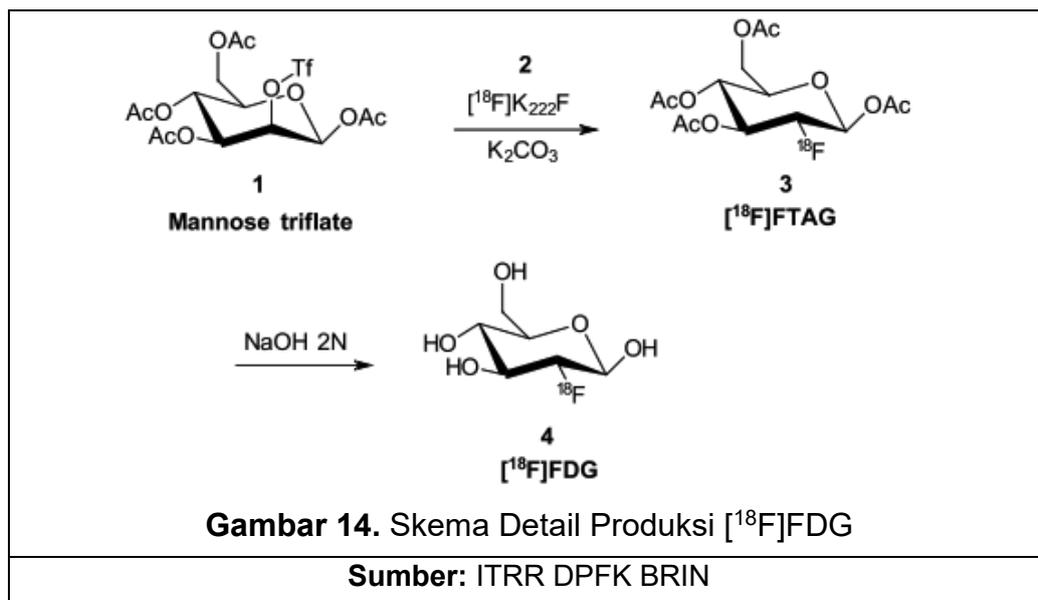
1. Solubilitas dalam kondisi reaksi;
2. Gugus pergi dan gugus proteksi yang tepat;
3. Stabilitas dalam panas.

- Pelarut atau *solvent*

Penggunaan media reaksi dapat menjadi hal yang penting dalam produksi radiofarmaka ^{18}F . Pelarut yang umum digunakan adalah pelarut polar aprotic seperti Dimethyl sulfoxide (DMSO), acetonitrile, dimethyl formamide (DMF), dan tetrahydrofuran (THF). Toksisitas dari pelarut harus dipertimbangkan.

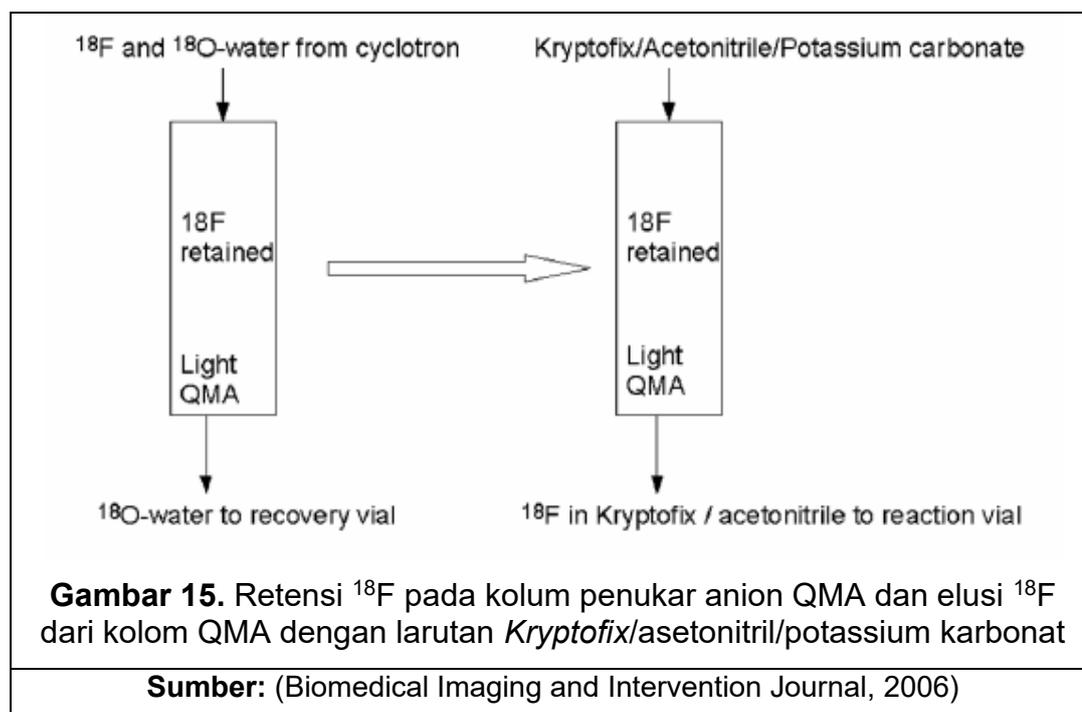
Produksi [^{18}F]FDG dapat dilakukan melalui skema proses sintesis yang ditampilkan pada dua gambar di bawah ini.





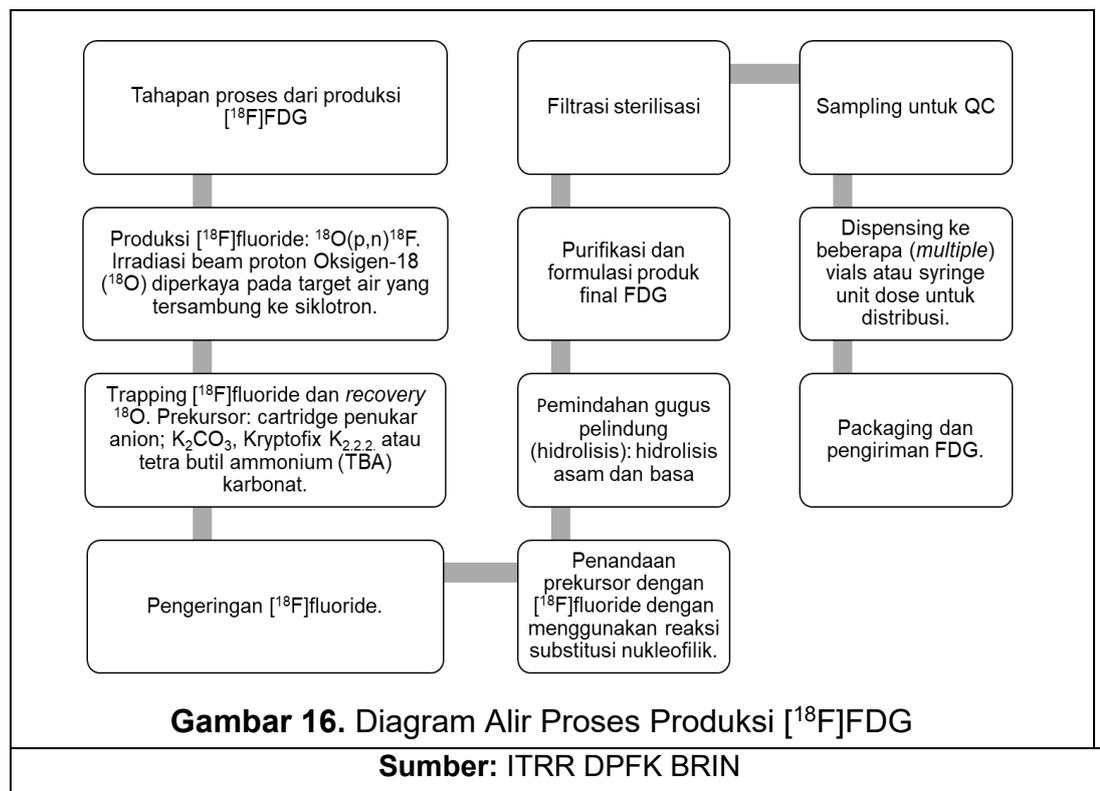
b. Proses Produksi $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$

Larutan radionuklida $[^{18}\text{F}]\text{fluoride}$ yang diproduksi siklotron diproses sedemikian rupa sehingga larutan ini dapat digunakan untuk proses pelabelan ke precursor mannose triflate untuk menghasilkan $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$. $[^{18}\text{F}]\text{fluoride}$ di*loading* ke kolom penukar anion (Gambar 18) dan dielusikan dengan larutan Kriptofix dalam campuran air/asetonitril dan potassium karbonat yang menghasilkan $[^{18}\text{F}]\text{K}_{222}\text{F}$ (2) setelah dikeringkan.



Kondisi reaksi yang anhydrous (tanpa air) dibutuhkan untuk reaksi penandaan yang efisien. Kondisi ini membutuhkan langlah evaporasi azeotropic (ACN + H₂O) yang mengeliminasi air. Mannose triflate terproteksi acetyl ditambahkan ke intermediate **2**, anion fluoride menggantikan triflate meninggalkan gugus pergi triflate melalui reaksi SN₂ membentuk *tetra-acetylated fluorodeoxyglucose* **3** (FTAG). Produk terfluorinasi kemudian ditahan pada cartridge C18 dimana gugus pelindung acetyl dihilangkan pada saat hidrolisis melalui sodium hidroksida untuk menghasilkan [¹⁸F]FDG **4**. Larutan kemudian di berikan larutan buffer untuk menghasilkan pH dan osmolality yang diinginkan. Purifikasi dari larutan [¹⁸F]fluoride dan produk samping lainnya dilakukan dengan menggunakan cartridge SPE yang tepat.

Tahapan proses dari produksi [¹⁸F]FDG dapat diilustrasikan berdasarkan diagram alir seperti gambar di bawah ini.



c. Automated Synthesis

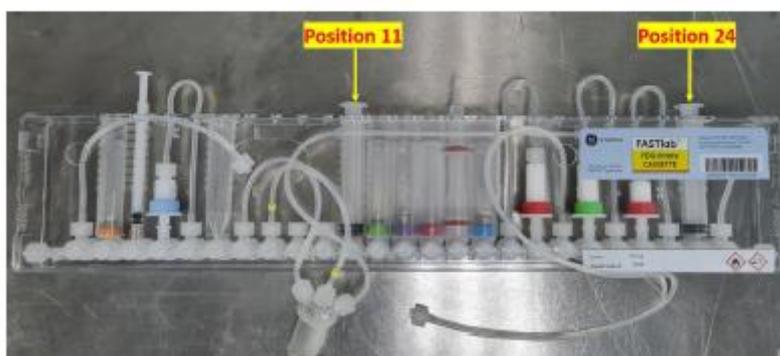
Pada proses sintesis radiofarmaka ¹⁸F biasanya dilakukan secara manual menggunakan jumlah radioaktivitas yang sangat kecil dan biasanya

melibatkan *set-up* laboratorium kimi organik. Namun seiring kebutuhan radiofarmaka ^{18}F dalam jumlah radioaktivitas besar khususnya dalam penggunaannya untuk aplikasi di pasien untuk diagnosa penyakit, maka diperlukan suatu proses otomatisasi sintesis dengan menggunakan modul sintesis (*automated synthesis module*). Sintesis ^{18}F FDG menjadi tantangan tersendiri bagi setiap fasilitas radiofarmasi khususnya untuk menekan biaya yang dikenakan ke pasien. Adapun tantangan produksi rutin ^{18}F FDG adalah:

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.

Selain itu penting untuk mengetahui *yield* synthesis atau produksi ^{18}F FDG dari automated module (EOS) untuk mengetahui efisiensi dari automated module.

Untuk produksi rutin radiofarmaka seperti ^{18}F FDG untuk aplikasi klinis menggunakan modul sintesis berbasis kaset. Contoh kaset dapat dilihat dibawah ini.



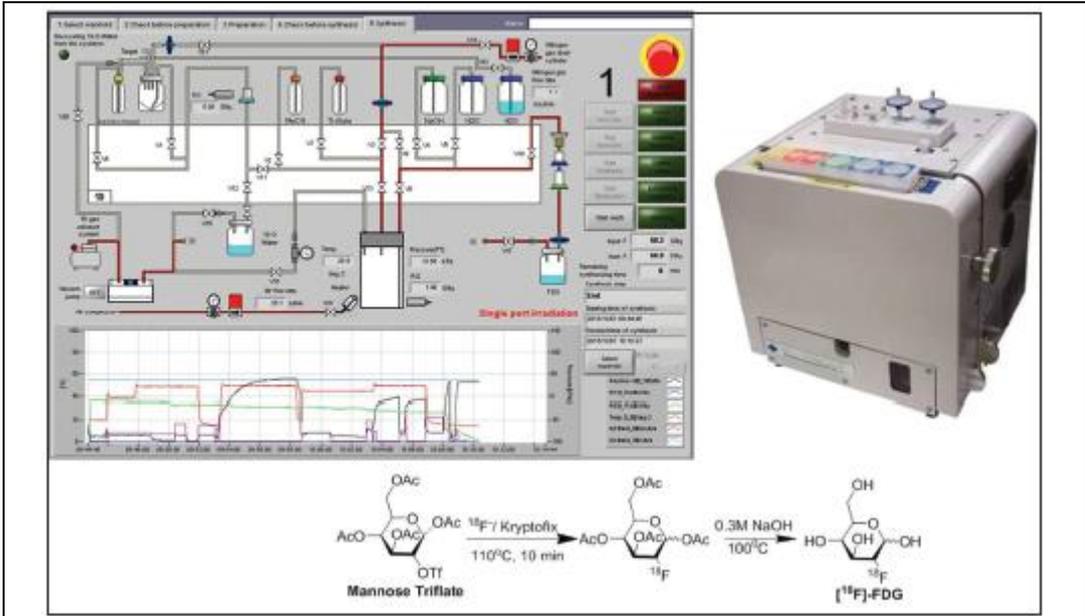
Gambar 17. Kaset Tunggal (*single cassette*) untuk Modul Sintesis Fastlab2 FDG

Sumber: (Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 2022)

Oleh karena itu, hal ini mendorong pengembangan dan komersialisasi kaset yang sesuai. Namun, strategi sintesis lain diperlukan untuk produksi radiofarmaka eksperimental yang tidak ada kaset komersialnya. Salah satu pendekatannya adalah penggunaan kaset yang dapat disesuaikan dapat dirancang dan dibangun untuk persiapan produk non-komersial, dan pendekatan ini adalah semakin umum untuk radiofarmaka berlabel ^{18}F yang dapat dibuat menggunakan standar radiokimia ^{18}F . Sebaliknya, karena modul sintesis berbasis kaset agak sedikit terbatas pada seberapa banyak mereka dapat dikonfigurasi ulang dalam batasan produksi kaset radiofarmasi yang melibatkan radiofluorinasi yang lebih kompleks (misalnya baru radiokimia, protokol multi-reaktor, kimia fase gas, suhu dan/atau tekanan tinggi persyaratan) cenderung dicapai dengan menggunakan modul sintesis tabung tetap yang sepenuhnya otomatis. Di bawah ini adalah gambar contoh *automated synthesis module* yang digunakan untuk produksi FDG. Beberapa contoh 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, dll.



Semua sintesis modul untuk produksi radiofarmaka [^{18}F]FDG berdasarkan pada prinsip kimia metode substitusi nukleofilik sama seperti cara manual yang telah disebutkan di bagian sebelumnya. Namun, perbedaan terletak pada variasi metode purifikasi. Di bawah ini adalah gambar screenshot template software dan gambar dari modul sintesis F300E.



Gambar 19. Screenshot Template Software dan Gambar dari Modul Sintesis F300E

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

C. Rangkuman

1. Pembuatan radiofarmaka, yaitu obat yang mengandung radioisotop untuk tujuan diagnosis dan terapi, memerlukan kepatuhan terhadap regulasi yang ketat untuk menjamin kualitas, keamanan, dan efektivitas produk. Proses pembuatan radiofarmaka di Indonesia mengikuti prinsip Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) yang diatur oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) serta peraturan keselamatan radiasi yang diterbitkan oleh Badan Pengawas Tenaga Nuklir (BAPETEN).
2. Prinsip Utama CPOB untuk Radiofarmaka:
 - Quality Assurance (QA): Sistem jaminan kualitas yang komprehensif harus diterapkan untuk memastikan konsistensi dan kualitas produk. Responsible Person for Radiopharmaceuticals (RPR) bertanggung jawab atas seluruh sistem QA, memastikan prosedur yang benar untuk pengujian bahan baku, pemeriksaan kontrol kualitas, dan dokumentasi yang baik. Selain itu, tindakan korektif harus diambil jika terjadi kesalahan.
 - Personalia: Personel yang bekerja di fasilitas radiofarmaka harus terlatih dan memiliki kualifikasi yang sesuai. Di fasilitas skala kecil, minimal terdapat dua orang yang terlatih, dengan satu orang bertanggung jawab penuh sebagai RPR. Semua staf harus mengikuti pelatihan yang mencakup teknik aseptik, perlindungan radiasi, kontrol kualitas, dan dokumentasi.
 - Fasilitas dan Peralatan: Fasilitas untuk pembuatan radiofarmaka harus memenuhi standar yang ketat, dengan area khusus yang dilengkapi peralatan yang terkalibrasi dan dipelihara dengan baik. Semua peralatan harus menjalani kualifikasi dan kalibrasi secara rutin untuk memastikan fungsionalitasnya yang sesuai dengan standar produksi.
 - Kualifikasi: Kualifikasi fasilitas dan peralatan dilakukan dalam tiga tahapan: Kualifikasi Instalasi (KI), Kualifikasi Operasional (KO), dan Kualifikasi Kinerja (KK). Tahapan ini bertujuan untuk memastikan bahwa fasilitas dan peralatan berfungsi sesuai spesifikasi dan dapat diulang pada kondisi yang ditetapkan.

- Validasi: Proses validasi untuk memastikan bahwa setiap tahapan dalam produksi dilakukan dengan cara yang benar dan konsisten. Jenis validasi yang diperlukan mencakup validasi media-fill, proses, metode analitik, dan pembersihan. Validasi ini penting untuk menjaga standar kualitas dan mencegah kontaminasi silang.
 - Dokumentasi: Semua prosedur dalam pembuatan radiofarmaka harus terdokumentasi dengan baik, mencakup catatan bahan baku, catatan bets, hasil uji kualitas, pemeliharaan peralatan, dan pelatihan staf. Dokumentasi ini juga harus sesuai dengan persyaratan hukum yang berlaku.
 - Produksi: Proses produksi harus diorganisasi untuk mencegah kontaminasi silang, dengan kontrol yang ketat terhadap lingkungan dan parameter yang relevan. Semua produk harus diberi label yang jelas dan dosis pasien didispensing secara individu.
 - Alih Daya: Aktivitas yang dialihdayakan, seperti pengujian mikrobiologi dan pemeliharaan peralatan, harus dilakukan dengan kontrak tertulis yang jelas. Penyedia layanan harus dievaluasi dan disetujui sesuai prosedur yang berlaku.
 - Keluhan dan Penarikan Produk: Prosedur untuk menangani keluhan dan penarikan produk harus ada dan terdokumentasi dengan baik, termasuk analisis penyebab masalah dan tindakan korektif yang diperlukan.
 - Inspeksi Internal: Proses inspeksi internal yang dilakukan oleh unit QA atau pihak eksternal untuk memastikan kepatuhan terhadap prosedur CPOB harus dilakukan secara berkala. Setiap masalah yang ditemukan harus didokumentasikan dan diperbaiki sesuai dengan langkah korektif yang ditetapkan.
3. Radiofarmaka adalah formulasi obat yang unik yang mengandung radionuklida dan digunakan dalam bidang klinis kedokteran nuklir untuk diagnosa atau terapi.
 4. Dalam penggunaannya, radiofarmaka diklasifikasikan menjadi radiofarmaka diagnosis dan radiofarmaka terapi.

5. *Fluorodeoxyglucose* atau [^{18}F]FDG adalah [^{18}F]-2-Fluoro-2-deoxy- β -Dglucopyranose. Senyawa ini adalah derivat radioaktif dari 2-deoxy-D-glucose yang ditandai dengan radionuklida pemancar positron ^{18}F pada posisi 2 dari struktur inti glukosa.
6. Semua sintesis modul untuk produksi radiofarmaka [^{18}F]FDG berdasarkan pada prinsip kimia metode substitusi nukleofilik.

D. Evaluasi

1. Apa tujuan utama dari penerapan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) dalam pembuatan radiofarmaka?
 - A. Menjamin efektivitas pengobatan
 - B. Mengontrol dosis radioisotop dalam tubuh pasien
 - C. Menjamin kualitas, keamanan, dan efektivitas produk radiofarmaka
 - D. Mengurangi biaya produksi obat

Jawaban: C

2. Peraturan BPOM No. 12 Tahun 2022 mengatur tentang
 - A. Pedoman pembuatan obat tradisional
 - B. CPOB Rumah Sakit
 - C. Penggunaan obat untuk terapi radioaktif
 - D. Pengawasan bahan baku farmasi

Jawaban: B

3. Apa yang dimaksud dengan "CPOB" dalam konteks pembuatan radiofarmaka?
 - A. Sistem pembuatan obat dengan bahan radioaktif
 - B. Prosedur untuk mengontrol dosis obat
 - C. Cara pembuatan obat yang mematuhi standar kualitas dan keamanan
 - D. Proses pembuatan obat untuk penelitian

Jawaban: C

4. Peraturan BPOM No. 7 Tahun 2024 mengatur tentang
 - A. Pedoman pembuatan obat untuk kanker
 - B. Pedoman CPOB
 - C. Standar pengawasan obat di rumah sakit
 - D. Pengelolaan obat generik

Jawaban: B

5. Regulasi dari lembaga mana yang mengatur tentang keselamatan radiasi dalam pembuatan radiofarmaka?

- A. BPOM
- B. BAPETEN
- C. Kemenkes
- D. Depkes

Jawaban: B

6. Apa yang dimaksud dengan "kontrol kualitas" dalam pembuatan radiofarmaka?

- A. Menentukan harga jual produk
- B. Memastikan obat memiliki dosis yang tepat
- C. Memastikan bahan baku dan produk akhir sesuai standar kualitas yang ditetapkan
- D. Menjaga kerahasiaan data produksi

Jawaban: C

7. Apa yang yang harus dilakukan jika terjadi penyimpangan (*deviation*) dalam pembuatan radiofarmaka?

- A. Menyembunyikan penyimpangan agar tidak diketahui
- B. Mencatat dan mendokumentasikan penyimpangan serta melakukan tindakan perbaikan
- C. Mengabaikan penyimpangan jika hanya terjadi sedikit
- D. Menunggu hasil pemeriksaan dari pihak luar

Jawaban: B

8. Mengapa dokumentasi sangat penting dalam pembuatan radiofarmaka?

- A. Untuk meningkatkan efisiensi produksi
- B. Sebagai bukti audit dan untuk memastikan *traceability* produk
- C. Untuk mengurangi biaya produksi
- D. Agar produk lebih mudah dipasarkan

Jawaban: B

9. Siapa yang bertanggung jawab untuk memastikan bahwa radiofarmaka diproduksi sesuai dengan standar CPOB?

- A. Tenaga medis
- B. Peneliti produk

- C. *Quality Assurance* (QA)
- D. Pihak pemasaran

Jawaban: C

10. Salah satu kegiatan yang dilakukan oleh BAPETEN dalam pengawasan pembuatan radiofarmaka adalah?
- A. Melakukan penelitian tentang manfaat radiofarmaka
 - B. Mengatur distribusi radiofarmaka di apotek
 - C. Mengawasi keselamatan radiasi produksi dan penggunaan radiofarmaka
 - D. Menetapkan harga jual radiofarmaka

Jawaban: C

11. Apa yang dimaksud dengan radiofarmaka?
- A. Formulasi obat yang mengandung senyawa kimia aktif
 - B. Obat yang mengandung radionuklida untuk diagnosa atau terapi
 - C. Obat yang diproduksi untuk penyakit kronis
 - D. Obat yang digunakan tanpa efek samping

Jawaban: B

12. Apa fungsi utama dari generator radionuklida dalam produksi radiofarmaka?
- A. Menghasilkan kit radiofarmaka secara langsung
 - B. Memisahkan radionuklida anak dari induknya untuk digunakan dalam preparasi radiofarmaka
 - C. Mengurangi radiasi dari radionuklida
 - D. Menstabilkan senyawa kimia radioaktif

Jawaban: B

13. Apa saja yang menjadi pertimbangan utama dalam pemilihan prekursor kimia untuk produksi radiofarmaka?
- A. Stabilitas dalam cahaya, harga murah, dan ketersediaan luas
 - B. Solubilitas dalam kondisi reaksi, gugus pergi dan proteksi yang tepat, serta stabilitas dalam panas
 - C. Stabilitas terhadap oksidasi, kompatibilitas dengan pelarut organik, dan

aktivitas radioisotop

- D. Kesesuaian dengan standar EU Pharmacopoeia, reaktivitas tinggi, dan sifat toksik rendah

Jawaban: B

14. Apa yang dihasilkan dari proses *annihilasi* dalam pencitraan PET?

- A. Proton dan Neutron
- B. Fotopartikel
- C. Pasangan foton gamma yang bergerak ke arah berlawanan
- D. Energi ionisasi dalam bentuk sinar ultraviolet

Jawaban: C

15. Dalam produksi [^{18}F]FDG, prekursor utama yang digunakan adalah?

- A. Mannose triflate
- B. Dimethyl sulfoxide
- C. Lutetium oxyorthosilicate.
- D. Sodium hidroksida

Jawaban: A

16. Apa peran *anion exchange column* dalam produksi [^{18}F]FDG?

- A. Mengikat prekursor radiofarmaka
- B. Memurnikan produk akhir dari radionuklida lain
- C. Menahan ion fluoride untuk proses elusi
- D. Mengatur pH larutan

Jawaban: C

17. Modul sintesis berbasis kaset untuk produksi [^{18}F]FDG umumnya digunakan untuk alasan berikut, KECUALI

- A. Mengurangi biaya produksi
- B. Memastikan keselamatan radiasi
- C. Mempercepat proses sintesis
- D. Menghasilkan dosis radiofarmaka yang tidak stabil

Jawaban: D

18. Proses substitusi nukleofilik dalam sintesis [^{18}F]FDG menghasilkan produk

antara berupa?

- A. [¹⁸F]FDG langsung
- B. Tetra-acetylated fluorodeoxyglucose (FTAG)
- C. Mannose triflate tanpa gugus pelindung
- D. Sodium fluoride dengan larutan buffer

Jawaban: B

19. Manakah strategi yang digunakan dalam sintesis [¹⁸F]FDG?

- A. Nukleofilik, elektrofilik, dan penggunaan fluorinated synthon
- B. Radikal bebas, ionik, dan sintesis enzimatis
- C. Nukleofilik, fotokimia, dan katalitik
- D. Elektrofilik, enzimatis, dan modifikasi termal

Jawaban: A

20. Apa yang dimaksud dengan *yield synthesis* dalam produksi [¹⁸F]FDG?

- A. Efisiensi pengaturan modul sintesis manual
- B. Jumlah radioaktivitas yang hilang selama proses
- C. Efisiensi modul sintesis dalam menghasilkan produk akhir
- D. Proses elusi radionuklida dari generator

Jawaban: C

MATERI POKOK 3:

KENDALI KUALITAS RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA



A. Gambaran Umum Kendali Kualitas Radioisotop Dan Radiofarmaka

Berisi uraian uraian tentang pentingnya pengendalian kualitas dalam setiap tahap produksi untuk memastikan keamanan dan efektivitas produk, khususnya dalam konteks produksi radiofarmaka. Filosofi pengendalian kualitas menekankan bahwa kualitas produk harus dibentuk secara bertahap selama proses produksi. Oleh karena itu, untuk menjamin kualitas produk akhir, pengendalian kualitas harus dilakukan mulai dari bahan baku, melalui tahap proses, hingga ke produk jadi. Kualitas suatu produk tidak terjadi secara kebetulan, melainkan melalui proses yang melibatkan perencanaan, pelaksanaan, dan pengawasan. Dokumentasi yang baik dalam pengendalian kualitas dapat membantu melacak penyebab kegagalan dalam produksi, sehingga solusi yang tepat dapat segera diidentifikasi dan diterapkan.

Setelah proses pemisahan, radioisotop yang dihasilkan harus melalui pemeriksaan kualitas, yang biasanya meliputi uji konsentrasi radioaktivitas, radioaktivitas spesifik, kemurnian kimia, kemurnian radiokimia dan radionuklida, serta pengukuran pH. Pengendalian kualitas dalam produksi radiofarmaka dilaksanakan lebih ketat dibandingkan dengan produksi radioisotop, terutama terkait dengan aspek keamanan (seperti sterilitas, pirogenitas, logam berat, dan toksisitas), karena radiofarmaka digunakan dalam kedokteran dan berdampak langsung pada keselamatan pasien. Radiofarmaka yang memenuhi spesifikasi yang ditetapkan dipastikan aman dan efektif saat digunakan. Produk radiofarmaka yang tidak memenuhi standar biasanya disebabkan oleh adanya kontaminan (ketidakmurnian) yang dapat menimbulkan risiko bahaya. Jenis kontaminan dalam sediaan radiofarmaka biasanya mencakup pengotor kimia, pengotor radiokimia,

dan pengotor radionuklida.

Idealnya, semua pengujian terkait kualitas radiofarmaka harus dilakukan sebelum produk dikirim ke konsumen atau rumah sakit. Produk hanya boleh dikirim setelah semua hasil pengujian menunjukkan bahwa spesifikasi telah terpenuhi. Namun, untuk uji sterilitas, hasilnya baru dapat diperoleh minimal dalam satu minggu. Untuk radiofarmaka dengan waktu paruh pendek, produk sering kali dikirim lebih dulu tanpa hasil uji sterilitas. Namun, apabila prosedur produksi dan pengendalian kualitas dilakukan dengan benar, sterilitas produk tetap terjamin.

Produk radiofarmaka diklasifikasikan dalam beberapa kategori, antara lain:

1. Kit Kering atau Cair untuk Penandaan dengan Radionuklida

Kit ini digunakan untuk penandaan dengan radionuklida dan mencakup formulasi seperti DTPA, MDP, HMPAO, MIBI, EC, ECD, MAA, Hynic TOC, dan lainnya. Kit kering adalah bentuk yang banyak digunakan saat ini karena praktis hanya perlu menambahkan radionuklida sebelum digunakan. Selain itu, kit kering cukup stabil dan dapat disimpan untuk jangka waktu yang lebih lama (3 bulan hingga 1 tahun), berbeda dengan larutan injeksi yang biasanya hanya dapat digunakan dalam beberapa jam karena terbatasnya waktu paruh radionuklida.

2. Generator Radioisotop

Produk ini mencakup generator seperti $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$, $^{113}\text{Sn}/^{113\text{m}}\text{In}$, dan lainnya, yang memungkinkan produksi radioisotop pada lokasi penggunaannya. Generator ini mempermudah penyediaan radionuklida dalam fasilitas medis yang membutuhkan radioisotop tanpa harus menyimpannya dalam bentuk larutan.

3. Larutan Injeksi

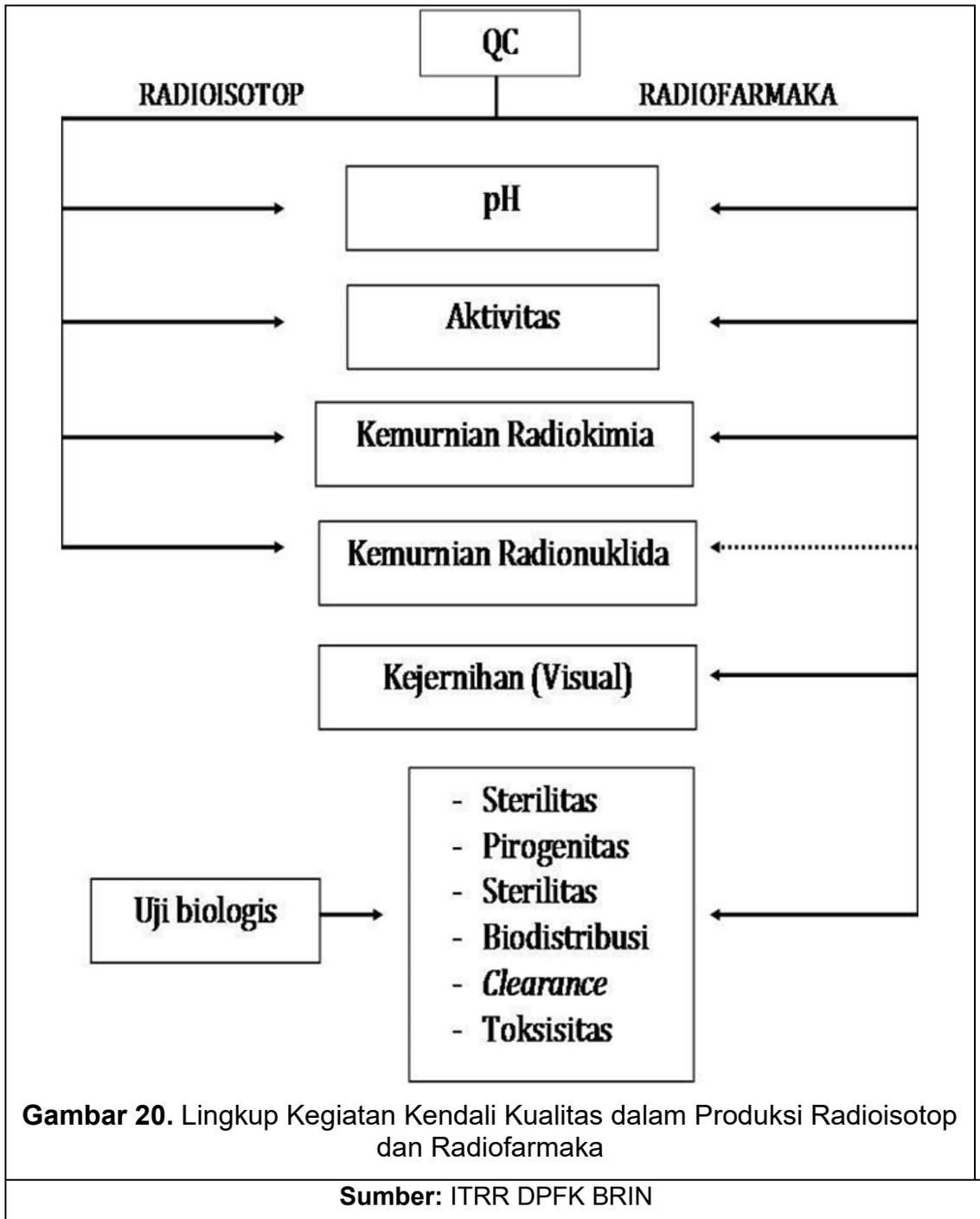
Radiofarmaka dalam bentuk larutan injeksi seperti ^{131}I -Hipuran, ^{153}Sm Sm-EDTMP, ^{131}I -MIBG, dan ^{201}Tl , dirancang untuk aplikasi medis tertentu tetapi umumnya memiliki keterbatasan masa penggunaan karena waktu paruh yang singkat.

4. Radiofarmaka Berbasis Siklotron

Radiofarmaka yang diproduksi menggunakan siklotron mencakup agen-agen seperti ^{18}F F-FDG dan ^{68}Ga Ga-PSMA yang semakin banyak digunakan dalam pencitraan diagnostik untuk berbagai jenis kanker dan penyakit lainnya.

Radiofarmaka siklotron ini memainkan peran penting dalam diagnosis dan pemantauan respons terhadap terapi.

Pengendalian kualitas untuk radiofarmaka berbasis siklotron sangat penting dilakukan sebelum produk tersebut dilepas ke pasien. Karena waktu paruh radioisotop siklotron umumnya pendek, pengujian ini harus dilakukan dengan cepat dan cermat. Pengujian kualitas meliputi uji radioaktivitas, kemurnian radiokimia, kemurnian radionuklida, pH, dan sterilitas. Produk hanya dapat diberikan kepada pasien setelah semua parameter kualitas memenuhi spesifikasi yang telah ditentukan, guna menjamin keamanan dan efektivitas dalam penggunaannya. Lingkup kegiatan pengendalian kualitas dalam produksi radioisotop dan radiofarmaka ditunjukkan dalam Gambar 23.



B. Kendali Kualitas Radioisotop

Bagian ini menguraikan parameter-parameter utama yang harus diperiksa dalam pengendalian kualitas radioisotop untuk memastikan bahwa produk radiofarmaka aman, efektif, dan sesuai standar sebelum diberikan kepada pasien. Pengendalian kualitas mencakup beberapa langkah pengujian dan pemastian, mulai dari konsentrasi radioaktivitas hingga stabilitas produk, yang semuanya

dirancang untuk mengurangi risiko dan memastikan manfaat klinis maksimal. Setelah melalui proses pemisahan, radioisotop yang dihasilkan akan menjalani serangkaian pemeriksaan kendali kualitas yang biasanya meliputi:

1. Pengujian konsentrasi radioaktifitas

Konsentrasi radioaktifitas adalah tingkat keradioaktifan suatu radionuklida dalam volume tertentu. Penentuan keradioaktifan suatu radionuklida biasanya dilakukan dengan melakukan pengukuran radioaktifitas menggunakan alat gamma *ionization chamber* (GIC)/ *Dose calibrator* (Gambar 24). Konsentrasi radioaktifitas biasa dinyatakan dalam satuan aktivitas (Bq atau Ci) per volume (mL) seperti $\mu\text{Ci/ml}$, mCi/ml atau Ci/ml .



Gambar 21. Gamma Ionization Chamber (GIC)/ Dose Calibrator

Sumber: <https://www.nuclemed.com/>

2. Pengujian radioaktifitas Jenis

Radioaktifitas jenis adalah tingkat keradioaktifan suatu radionuklida dalam berat tertentu. Penentuan radioaktifitas jenis suatu radionuklida biasanya dilakukan dengan melakukan pengukuran radioaktifitas menggunakan alat GIC/ *Dose calibrator*. Radioaktifitas jenis biasa dinyatakan dalam satuan

aktivitas (Bq atau Ci) per berat (mg atau g) seperti $\mu\text{Ci}/\text{mg}$, mCi/mg , Ci/mg atau Ci/g .

3. Pengujian

Pemeriksaan ini dilakukan untuk melihat ada atau tidaknya nuklida lain selain nuklida yang dimaksud, misalnya dalam radionuklida $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dari hasil elusi generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ adanya radionuklida ^{99}Mo yang merupakan nuklida induk dari $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tidak boleh melebihi dari $0,15 \mu\text{Ci}/\text{mCi } ^{99\text{m}}\text{Tc}$. Pemeriksaan kemurnian radionuklida dilakukan menggunakan alat Spektrometer gamma dengan detektor *high purity germanium* (HPGe) atau NaI(Tl) (Gambar 25) yang sudah dikalibrasi baik terhadap energi maupun effisiensinya.



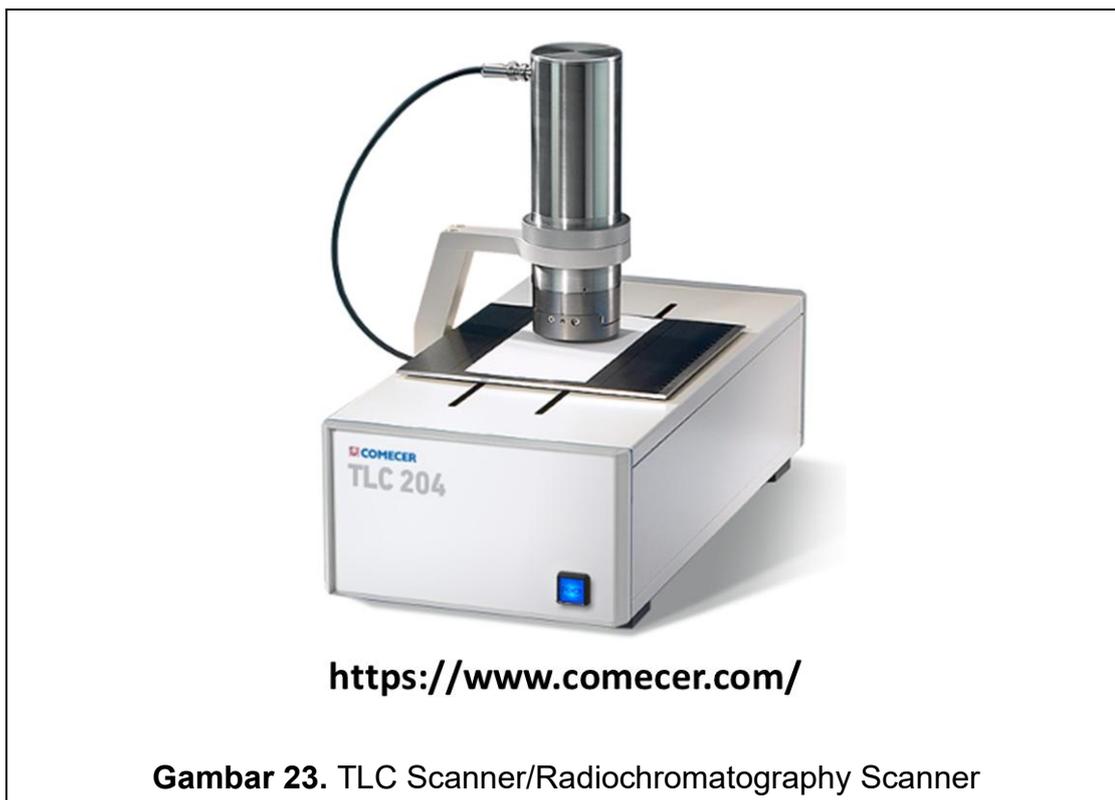
Gambar 22. Spektrometer Gamma

Sumber: ITRR DPFK BRIN

4. Penentuan kemurnian radiokimia

Kemurnian Radiokimia menunjukkan fraksi radionuklida yang berada dalam bentuk kimia yang dimaksud. Ketidakmurnian radiokimia biasanya disebabkan karena peruraian oleh pelarut, perubahan temperatur atau pH, cahaya, adanya zat pengoksidasi atau pereduksi dan akibat radiolisa. Kemurnian

radiokimia dapat ditentukan dengan kromatografi kolom, kromatografi kertas dan lapis tipis, kromatografi gel, pertukaran ion, *high performance liquid chromatography* (HPLC) dan pengendapan. Kromatogram hasil kemurnian radiokimia dilakukan dengan menggunakan alat *TLC scanner / Radiochromatography scanner* (Gambar 26) atau dicacah secara manual menggunakan alat *Gamma Counter*.



5. Pengukuran pH

Pengukuran pH dari radionuklida/ radioisotop yang dihasilkan dari suatu proses pelarutan/pemurnian/pemisahan baik yang akan diproses lebih lanjut sebagai radiofarmaka ataupun dalam bentuk larutan induk penting sekali terutama untuk menjaga kestabilan kompleks yang terbentuk. Sebagai contoh, larutan induk ^{131}I atau ^{125}I sebaiknya disimpan dalam pH basa dimaksudkan untuk mengurangi penguapan yang terjadi jika larutan pH-nya asam. Jumlah larutan radioisotop/radiofarmaka biasanya dalam volume kecil sehingga untuk pengukuran pH lebih umum digunakan kertas pH dengan rentang pH tertentu (Gambar 27).



Gambar 24. Kertas pH Indikator Universal

Sumber: <https://www.Miniscience.com/>

C. Kendali Kualitas Radiofarmaka

Secara garis besar jenis pengujian yang dilakukan untuk kendali kualitas dalam produksi radiofarmaka atau senyawa bertanda meliputi:

1. Pemeriksaan fisika-kimia meliputi pemeriksaan visual (kejernihan), kemurnian radionuklida, pH, konsentrasi radioaktif, kemurnian kimia, kemurnian radiokimia, kadar zat aktif, kadar air dan penghitungan jumlah partikel untuk MAA.
2. Pemeriksaan biologis meliputi pemeriksaan sterilitas, pirogenitas, toksisitas, biodistribusi dan penyidikan dengan kamera gamma.

Untuk suatu sediaan baru dalam tahap pengembangan perlu adanya pemeriksaan farmakologis yang meliputi *blood clearance*, *renal clearance*, *bile excretion test* dan pemeriksaan hipersensitivitas.

a. Pemeriksaan Visual

Untuk sediaan radiofarmaka yang diberikan secara intravena, maka pemeriksaan visual harus dilakukan untuk menjamin tidak adanya partikel lain dalam larutan. Pemeriksaan visual untuk kit radiofarmaka terutama dilakukan setelah dilarutkan dengan pelarut yang sesuai, larutan sediaan diperiksa dari kemungkinan adanya pengotor yang secara jelas kelihatan dengan pengamatan mata biasa (Gambar 28).



Gambar 25. Pemeriksaan Visual Sediaan Radiofarmaka

Sumber: ITRR DPFK BRIN

b. Kemurnian Radionuklida

Pemeriksaan ini dilakukan untuk melihat ada atau tidaknya nuklida lain selain nuklida yang dimaksud dalam suatu sediaan radiofarmaka/senyawa bertanda, misalnya dalam radiofarmaka ^{99m}Tc -HMPAO adanya radionuklida ^{99}Mo yang merupakan nuklida induk dari ^{99m}Tc tidak boleh melebihi dari $0,15 \mu\text{Ci/mCi } ^{99m}\text{Tc}$. Ketidakmurnian radionuklida dalam sediaan radiofarmaka pada umumnya disebabkan oleh adanya ketidakmurnian isotopik dalam bahan target. Pemeriksaan kemurnian radionuklida dilakukan menggunakan alat Spektrometer gamma dengan detektor HPGe/Nal(Tl) yang sudah dikalibrasi baik terhadap energi maupun efisiensinya. Dari hasil pemeriksaan kemurnian akan dapat diidentifikasi dan dihitung aktivitas setiap radionuklida yang terdapat didalam sediaan tersebut. Pada Tabel 2 mendeskripsikan formulir pengujian kemurnian radionuklida ^{99m}Tc .

Tabel 2. Formulir Pemeriksaan Kemurnian Radionuklida

DATA HASIL PENENTUAN KEMURNIAN RADIONUKLIDA ^{99m}Tc

No. Batch Generator :

Nomor kolom : Nomor Elusi :

Tanggal elusi : Jam : Vol. Eluat..... ml

Tanggal kalibrasi : Jam :

Aktivitas ^{99m}Tc saat elusi =mCi/ml
 Aktivitas ^{99m}Tc 8 jam setelah elusi = μCi/ml

No.	Radionulida pengotor	μCi/mCi ^{99m} Tc saat elusi	μCi/mCi ^{99m} Tc 8 jam stl. Elusi	Syarat yg. Diiijinkan μCi/mCi ^{99m} Tc 8 jam setelah elusi
1	Mo-99			< 0,15
2	Ru-103			< 0,05
3	I-131			< 0,05
4	Sr-89			< 0,0006
5	Sr-90			< 0,00006
Pengotor lain				
6	Rh-105			Semua pengotor lain harus < 0,1 μCi/mCi ^{99m} Tc
7	Ba-140			
8	I-132			
9	Te-132			
10	Br-82			
11	I-133			

Diuji Oleh : Tanggal :

Diperiksa oleh : Tanggal :

..... Lolos uji kualitas dan dapat dikirim
 Tidak lolos uji kualitas

c. Pengukuran pH

pH dalam sediaan radiofarmaka penting sekali terutama untuk menjaga kestabilan kompleks yang terbentuk. pH yang ideal untuk radiofarmaka adalah 7,4 yaitu sesuai dengan pH cairan tubuh, tetapi meskipun demikian dapat bervariasi dari 2 sampai 9 karena adanya pengenceran oleh darah yang juga berfungsi sebagai buffer. Pengukuran pH radiofarmaka dapat dilakukan dengan menggunakan pH-meter atau kertas pH yang telah diverifikasi menggunakan larutan standar pH.

d. Konsentrasi Radioaktivitas

Penentuan konsentrasi radioaktivitas dalam sediaan radiofarmaka penting untuk menentukan dosis yang akan disuntikkan dari radiofarmaka tersebut. Aktifitas terukur dari suatu sediaan radiofarmaka tidak boleh lebih/kurang 10

% dari aktifitas yang diperlukan untuk pemakaian setelah dikalibrasi terhadap waktu peluruhan radionuklida yang dimaksud. Pengukuran aktivitasnya dapat dilakukan dengan menggunakan *Gamma Ionisation Chamber* (GIC) atau Spektrometer gamma. Satuan untuk konsentrasi radioaktif adalah aktivitas (Bq atau Ci) per volume (mL) seperti MBq/mL, mCi/mL dan lain-lain.

e. Pengujian Kemurnian Kimia

Pengujian kemurnian kimia dari sediaan radiofarmaka dimaksudkan untuk menentukan zat aktif dan memeriksa adanya pengotor non radioaktif lain dalam sediaan tersebut, misal : adanya alumina pada larutan ^{99m}Tc merupakan pengotor kimia. Pengujian kemurnian kimia dapat dilakukan menggunakan alat HPLC, spektrofotometer UV/Vis, FTIR dan lain-lain. Secara umum, ketidakmurnian kimia dalam pembuatan sediaan radiofarmasi yang dapat menimbulkan keracunan atau dapat mempengaruhi proses fisiologis atau jika dapat menghasilkan interaksi yang tidak diinginkan (misalnya aluminium dapat menginduksi flokulasi ^{99m}Tc -sulfur koloid).

f. Kemurnian Radiokimia

Kemurnian Radiokimia sediaan radiofarmaka menunjukkan fraksi radionuklida yang berada dalam bentuk kimia yang dimaksud. Ketidakmurnian radiokimia akan bertambah disebabkan karena peruraian oleh pelarut, perubahan temperatur atau pH, cahaya, adanya zat pengoksidasi atau pereduksi dan akibat radiolisa. Kemurnian radiokimia radiofarmaka dapat ditentukan dengan kromatografi kolom, kromatografi kertas dan lapis tipis, kromatografi gel, pertukaran ion, HPLC dan pengendapan. Contoh pengotor radiokimia misal: adanya $^{99m}\text{TcO}_4^-$ bebas dalam kompleks ^{99m}Tc -MDP.

g. Kadar Zat Aktif

Kadar zat aktif (ligand) dapat ditentukan dengan spektrofotometri, titrasi, HPLC, Kjeldahl dsb. Misal: penentuan kadar HMPAO dapat dilakukan dengan spektrofotometri UV/Visible.

h. Kadar Air

Adanya molekul air bebas dalam sediaan radiofarmaka akan mempengaruhi

terutama pada kestabilan sediaan tersebut, karena molekul air akan menyebabkan terurainya Sn^{2+} menjadi $\text{Sn}(\text{OH})_2$. Kadar air dalam sediaan radiofarmaka ditentukan dengan menggunakan alat Karl Fisher (Gambar 29). Metode ini dilakukan dengan titrasi sample dalam methanol bebas air dengan pereaksi Karl Fisher yang dibuat dari Iodine, sulfur dioksida dan piridin dalam methanol bebas air. Titik akhir titrasi dapat ditentukan secara visual atau menggunakan peralatan elektronik yang sesuai.

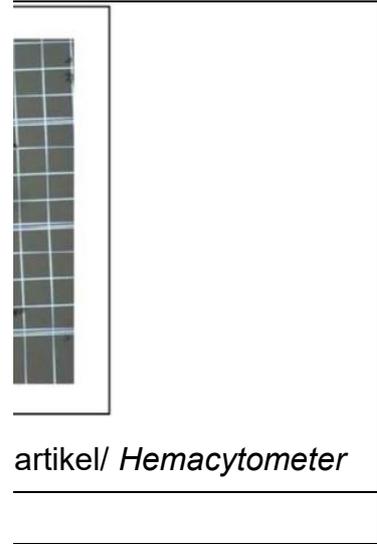


i. Penghitungan Ukuran dan Jumlah Partikel (untuk MAA dsb.)

Selain dari pemeriksaan umum untuk sediaan radiofarmaka, pada kit MAA (makro agreat albumin) yang digunakan untuk penyidikan paru-paru perlu dilakukan penentuan ukuran dan jumlah partikel, karena besar atau kecilnya partikel akan mempengaruhi keberadaannya di dalam organ/jaringan. Penentuan ukuran dan jumlah partikel dilakukan menggunakan mikroskop dengan pertolongan Hemacytometer (Gambar 30), partikel ukuran 15-90 nm harus diatas 90 % (Medi Physics) dari jumlah total partikel dan jumlah partikel untuk dosis tunggal adalah $5 \times 10^5 - 1,0 \times 10^6$ sedangkan untuk dosis ganda adalah $1,5 \times 10^6 - 2,5 \times 10^6$ partikel per vial (Formulir pengujian ditunjukkan pada Tabel 3).

DATA HASIL PENGUJIAN UKURAN DAN JUMLAH PARTIKEL MAA

No. Batch : Tgl. Pengujian :
 Jml. Cuplikan : Vol. Vial:
 Dosis tunggal (Y) = 1,3 ml Dosis ganda = 3,0 ml



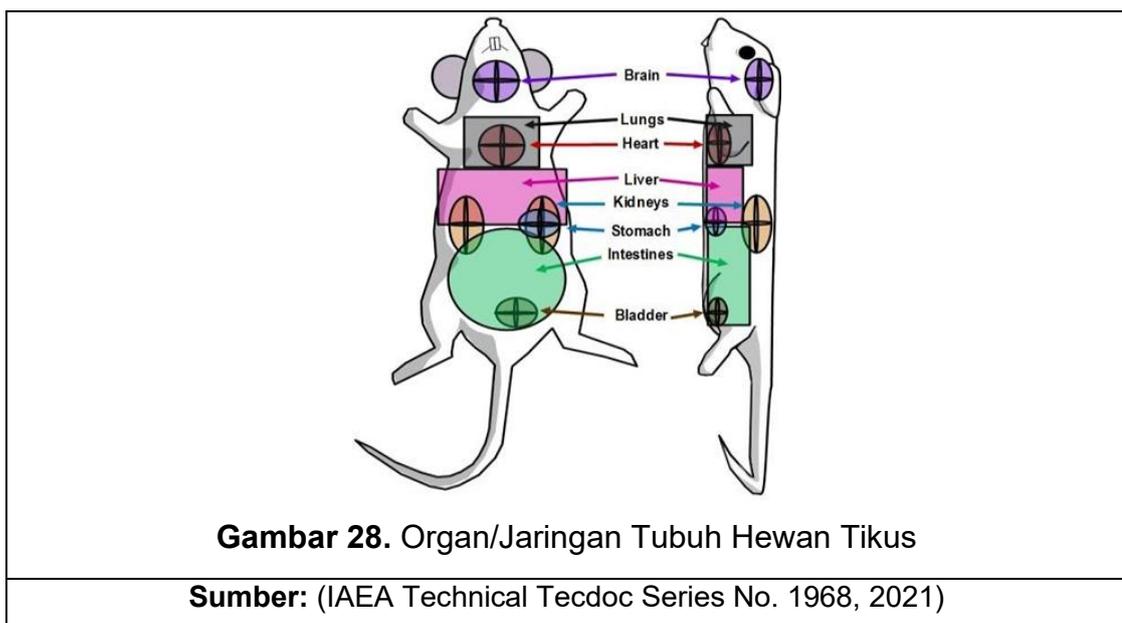
No	Chamber	Daerah perhitungan				Distribusi ukuran < 15 µm = % 15-90 µm = % 90-150 µm = % > 150 µm = %
		< 15 µm	15-90 µm	90-150 µm	> 150 µm	
	A					Spesifikasi Dosis tunggal : 5 x 10 ⁵ -1,0 x 10 ⁶ /vial
	B					
	A					Dosis ganda : 1,5 x 10 ⁶ - 2,5 x 10 ⁶ /vial
	B					
	A					
	B					
Subtotal						

Tabel 3. Formulir Hasil Pengukuran Ukuran Kit Radiofarmaka MAA

Diuji oleh : Tanggal :
 Diperiksa oleh : Tanggal :

j. Uji Biodistribusi

Untuk mengevaluasi secara rutin dan non-rutin senyawa radiofarmaka, percobaan in vivo dengan binatang percobaan telah memainkan suatu peranan penting sebagai transisi kepada pasien. Jika senyawa radioaktif dimasukkan pada makhluk hidup, baik secara injeksi atau oral, maka senyawa tersebut akan terdistribusi di dalam tubuh. Kecepatan distribusi dan eliminasi senyawa tersebut tergantung pada cara pemberian, bentuk senyawa kimia dan proses metabolismenya. Uji biodistribusi pada hewan percobaan merupakan salah satu pengujian yang perlu dilakukan untuk mengetahui pola penyebaran dalam tubuh dari radiofarmaka setelah pemberian (oral, i.m, i.v, dsb.), waktu yang diperlukan untuk lokalisasi pada organ yang diharapkan, pelepasan dari organ tubuh, ekskresi dan dapat pula dipakai untuk menentukan waktu paruh biologis sediaan tersebut pada setiap organ. Gambar 31 menunjukkan pembagian organ atau jaringan hewan coba tikus.



Hewan percobaan yang biasa digunakan dalam uji biodistribusi adalah mencit, tikus putih, kera dan kelinci. Biosdistribusi pada hewan percobaan dapat dilakukan berdasarkan 3 cara yaitu:

1. Pembedahan organ

Senyawa radiofarmaka disuntikkan secara intravena melalui vena ekor dengan volume dan aktivitas tertentu. Setelah penyuntikan, hewan dibius dan dikorbankan pada interval waktu yang telah ditentukan. Hewan

kemudian dibedah, dan organ-organ yang diinginkan diambil, dipisahkan, serta ditimbang beratnya. Selanjutnya, organ-organ tersebut dianalisis menggunakan pencacah sinar gamma (Gamma Counter). Berat dari otot, kulit, darah, dan tulang dihitung berdasarkan persentase berat tubuh sebagai berikut:

- Otot: 43% dari berat tubuh
- Kulit: 20% dari berat tubuh
- Darah: 7% dari berat tubuh
- Tulang: 10% dari berat tubuh

Dengan membuat kurva hubungan antara persentase keradioaktifan organ terhadap waktu pembedahan, dapat diperkirakan waktu paruh biologis sediaan dalam organ tertentu. Tabel 4 merupakan contoh data biodistribusi radiofarmaka pada hewan mencit. Perhitungan persentase penimbunan radiofarmaka pada tiap organ dapat dilakukan dengan dua cara berikut:

1. Persentase Penimbunan per Organ

$$\text{Persentase Penimbunan} = \left(\frac{\text{Jumlah cacahan per organ}}{\text{Jumlah cacahan dosis yang diberikan}} \right) \times 100\%$$

2. Persentase Penimbunan per Gram Organ

$$\text{Persentase Penimbunan} = \left(\frac{\text{Jumlah cacahan per gram organ}}{\text{Jumlah cacahan dosis yang diberikan}} \right) \times 100\%$$

Table 4. Contoh Data Biodistribusi Radiofarmaka

DATA HASIL PERHITUNGAN UJI BIODISTRIBUSI

No. Cuplikan :01..... Akt. Yg. Disuntikan uCi/ml
 Radiofarmaka : Tc-99m... Volume standar : ...10. µl
 Kemurnian RK : 99,8 % Cacah std kotor : 9406550
 Tgl.pengujian : 31-Des-2003 ... Cacah syringe : 714282

Jam penyuntikan : 10.34 Cacah ekor : ...50282
 Jam pembedahan : 11.34 Cacah std bersih : 8641986
 Berat mencit/tikus : 42.....gram

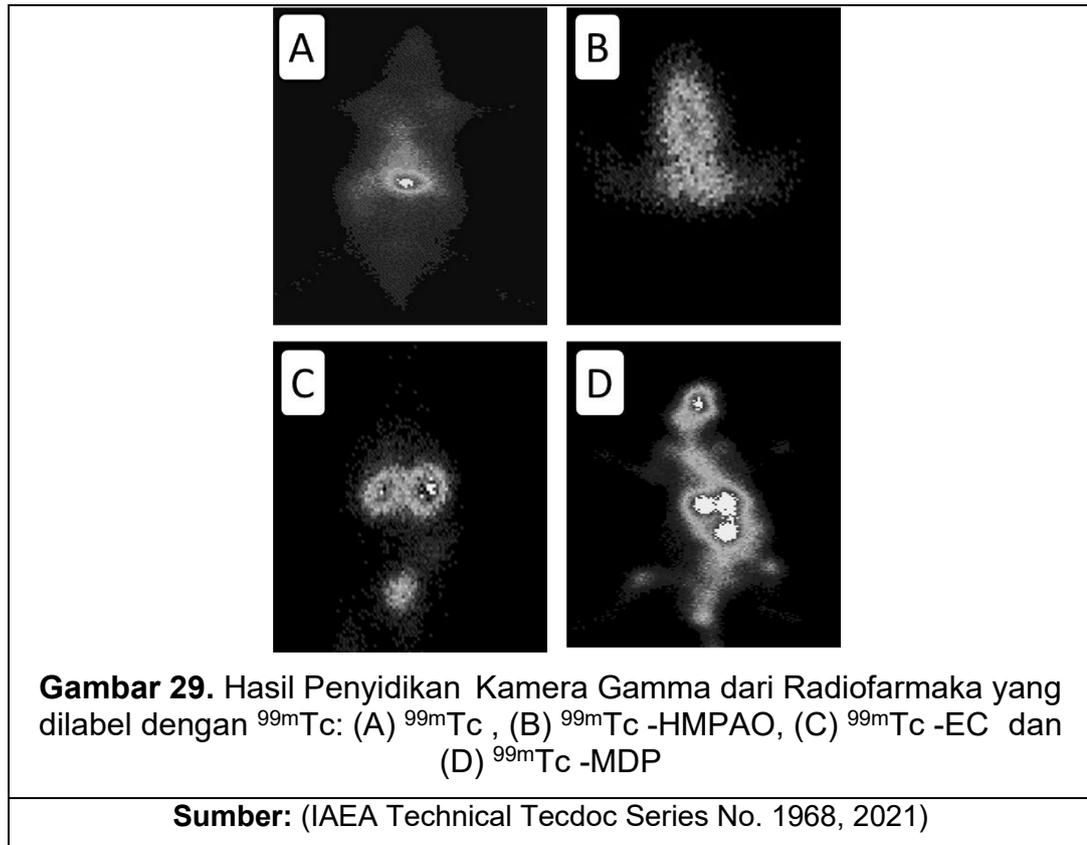
No.	Nama organ	Berat			Cacah/akt.(uCi)		Prosentase	
		Organ +plastik	Tab/plastik	Organ	Cupl.organ	Per gram organ	Per gram organ	Per organ
1.	Darah	3.3912	2.3057	1.0855	94708	87248.3	1.01	4.38
2.	K. kemih	0.3735	0.2867	0.0868	334	3847.9	0.04	0.004
3.	Ginjal	1.106	0.2718	0.8342	13657	16371.4	0.19	0.158
4.	Lambung	0.7613	0.2767	0.4846	1013692	2091811.8	24.21	11.72
5.	Hati	3.0499	0.2746	2.7753	299670	107977.52	1.25	3.47
6.	Jantung	0.5401	0.2795	0.2606	5926	22739.83	0.26	0.069
7.	Paru	0.563	0.2876	0.2754	3610	13108.21	0.15	0.042
8.	Limfa	0.5217	0.3068	0.2149	1408	6551.89	0.076	0.016
9.	Tulang	0.4639	0.293	0.1709	431	2521.94	0.029	0.005
10.	Otot	0.6777	0.2998	0.3779	255	674.78	0.008	0.208
11.	Otak	0.6642	0.2968	0.3674	148	402.8	0.005	0
	Cacah latar				Cacah std			
	Awal :	155			Std 01 :	1505048		
	Tengah :	155			Std 02 :	1505048		
	Akhir :	151			Rata-rata :	1505048		
	Rata-rata :	153.67						

Pelaksana : Tanggal :
 Diperiksa oleh : Tanggal :

2. Pencitraan/penyidikan tubuh hewan

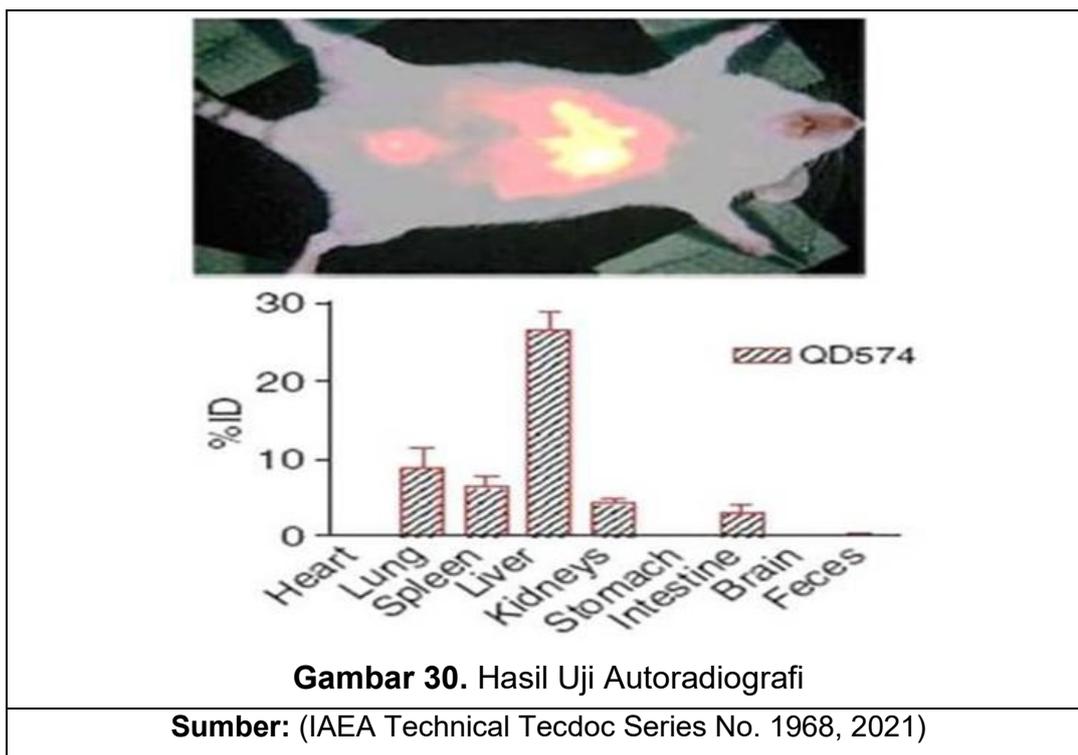
Visualisasi dari hasil biodistribusi pembedahan organ dilakukan menggunakan kamera gamma dengan menggunakan tikus atau kelinci dan sebagai hasil penyidikannya akan diperoleh gambaran yang sesuai dengan data yang dihasilkan dari biodistribusi. Pemeriksaan dengan kamera gamma sebenarnya bukan keharusan dalam suatu laboratorium kendali kualitas karena mahalnya harga alat tersebut, tetapi bila hal ini dapat dilakukan, akan sangat menguntungkan dipandang dari segi waktu pemeriksaan, maupun hasil penyidikan yang secara nyata dapat didokumentasikan sebagai gambar atau foto. Gambar 32 menunjukkan foto

biodistribusi radiofarmaka berbasis ^{99m}Tc pada hewan mencit.



3. Autoradiografi

Autoradiografi adalah teknik fotografi untuk merekam biodistribusi atau lokasi senyawa radioaktif dalam specimen. Setelah penyinaran dengan sinar radiasi dari bahan radioaktif dan pemrosesan, maka gambar fotografi menampilkan lokasi dan bahan radioaktif dalam spesimen. Pengujian dengan metode autoradiografi ini dilakukan untuk menunjang hasil pengujian distribusi dengan cara pembedahan organ. Setelah senyawa radiofarmaka disuntikkan secara intra vena (vena ekor) dengan volume dan aktifitas tertentu, kemudian hewan dibunuh setelah interval waktu tertentu. Bangkai hewan dimasukkan ke dalam deep freezer sampai membeku dan mengeras, kemudian hewan di autoradiografi. Hasil autoradiografi mirip dengan pencitraan dengan kamera gamma dimana intensitas hasil pencitraan radiasi yang terdapat pada organ/jaringan hewan yang dicitra sangat tergantung pada akumulasi sediaan pada organ/jaringan. Gambar 33 menunjukkan gambar biodistribusi radiofarmaka menggunakan alat autoradiografi.



k. Pemeriksaan Sterilitas

Steril diartikan sebagai kondisi di mana tidak terdapat mikroorganisme hidup, seperti bakteri, jamur, atau ragi, dalam suatu sediaan atau bahan. Meskipun sulit untuk sepenuhnya memastikan suatu bahan bebas dari semua mikroorganisme, batasan sterilitas ditetapkan sebagai tingkat kemungkinan terjadinya kontaminasi sebesar 1×10^{-6} untuk produk yang menggunakan sterilisasi akhir dan 1×10^{-3} untuk produk yang dibuat secara aseptis.

Uji sterilitas untuk sediaan farmasi diatur dalam *United States Pharmacopeia* (USP) dan berbagai farmakope lainnya. Namun, pelaksanaan uji sterilitas untuk sediaan radiofarmaka seringkali menghadapi keterbatasan tertentu. Sebagian besar radiofarmaka memiliki waktu paruh fisik yang pendek, sehingga penggunaannya tidak memungkinkan menunggu hasil pengujian yang memerlukan waktu cukup lama (7–14 hari). Selain itu, volume sediaan radiofarmaka yang tersedia biasanya terbatas, sehingga pencuplikan seringkali tidak memenuhi aturan dalam USP. Risiko paparan radiasi yang terkait dengan radiofarmaka serta masalah stabilitas radiokimia selama pengujian juga menjadi kendala. Dengan mempertimbangkan hal-hal tersebut, sediaan radiofarmaka dapat dikirim terlebih dahulu sebelum uji sterilitas

selesai dilakukan.

Menurut USP, uji sterilitas radiofarmaka dilakukan dengan menggunakan dua media, yaitu Fluid-Thio-Glycolate (FTG) untuk mendeteksi bakteri aerob dan anaerob, serta Trypto Soy Broth (TSB) untuk mendeteksi jamur dan ragi. Proses perbenihan diinkubasi selama 7–14 hari pada suhu 36–37°C untuk media FTG dan pada suhu 22–25°C untuk media TSB. Terdapat dua metode inokulasi yang biasa digunakan dalam uji sterilitas, yaitu inokulasi langsung dan inokulasi membran. Pada metode inokulasi langsung, cuplikan sediaan dimasukkan langsung ke media kultur secara aseptis, kemudian diinkubasi selama 14 hari. Sementara itu, pada metode inokulasi membran, larutan cuplikan disaring menggunakan membran dengan ukuran pori 0,22 µm. Setelah itu, membran dibagi menjadi dua bagian, satu bagian dimasukkan ke media FTG dan bagian lainnya dimasukkan ke media TSB, lalu diinkubasi selama 7 hari.

I. Pemeriksaan Pirogenitas

Pirogen merupakan hasil pertumbuhan dan metabolisme dari mikroba patogen yang berupa polipeptida, polisakarida dan nukleotida yang dalam jumlah sangat kecil (kurang dari 10 ng/kg berat badan) dapat menyebabkan demam, muntah dan menggigil. Reaksi pirogenik pada pasien dapat terjadi setelah pemberian sediaan 30 menit sampai dengan 2 jam. Sampai saat ini substansi pirogenik yang paling potensial adalah endotoksin yang merupakan hasil metabolisme terutama dari bakteri gram negatif. Substansi lain yang juga bersifat pirogenik adalah bakteri, virus, fungi, DNA, Rna dsb. Kontaminasi pirogen (endotoksin) dapat terjadi dari bakteri hidup maupun mati dan relatif resisten terhadap panas. Dalam hubungannya dengan pengujian pirogen terhadap sediaan radiofarmaka, terdapat 2 cara pengujian pirogen yaitu secara *in vivo* menggunakan kelinci dan secara *in vitro* menggunakan LAL (*Lymulus Amaebocyte Lysate*). Namun saat ini, metode menggunakan kelinci sudah mulai ditinggalkan dan beralih pada uji *in vitro* karena waktu yang lebih efisien dan pemakaian sumber daya yang melimpah.

1. Pemeriksaan Pirogen secara *in vivo*

Pengujian pirogen dengan menggunakan kelinci telah dilakukan sejak th.

1940 sebagai cara untuk memantau air dan larutan injeksi dari pengaruh bahaya yang disebabkan oleh endotoksin. Pengujian pirogen dengan hewan kelinci berdasarkan prosedur yang sudah baku dari farmakope-farmakope yaitu berdasarkan pada kenaikan suhu yang bila tidak dinyatakan lain disuntik secara intravena 10 ml/kg berat badan. Untuk pemeriksaan pirogenitas sediaan radiofarmaka Tubis & Wolf mempergunakan dosis 0,1 – 0,3 ml/kg berat badan. Pengujian dilakukan pada 3 ekor kelinci dengan mengukur suhu rectal setelah kelinci disuntik 1, 2 dan 3 jam dengan sediaan radiofarmaka. Hasil pemeriksaan dinyatakan positif apabila satu atau lebih kelinci mengalami kenaikan suhu 0,6°C atau apabila jumlah kenaikan 3 ekor kelinci 1,4°C. Dalam hal ini perlu dilakukan pengulangan pengujian dengan tambahan 5 ekor kelinci. Gambar 34 menunjukkan hewan uji kelinci dan alat tele termometer untuk uji pirogen.



2. Pemeriksaan Pirogen secara *in vitro*

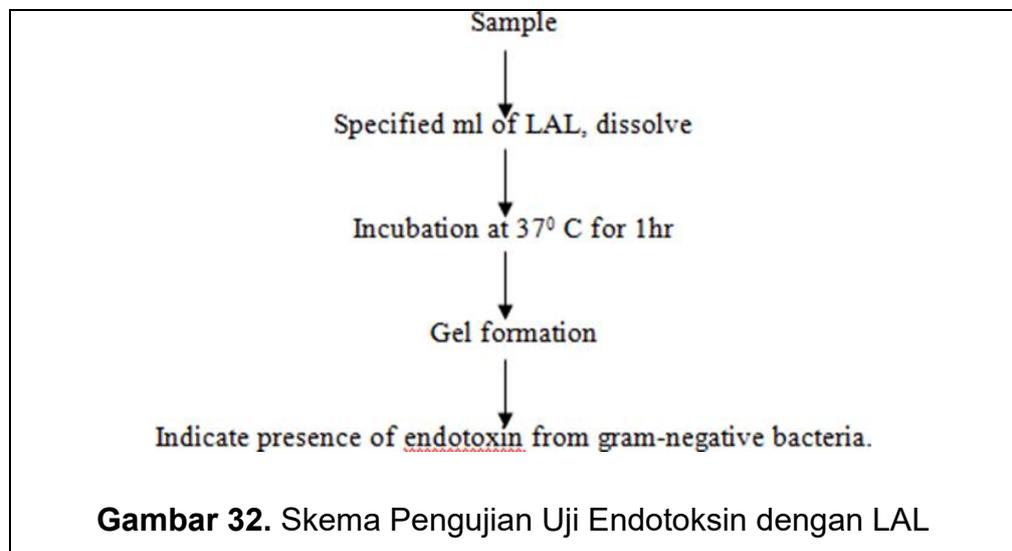
Pengujian bakteri endotoksin digunakan untuk mendeteksi atau mengukur endotoksin yang berasal dari bakteri gram-negatif. Metode ini memanfaatkan lysate dari amoebocyte yang diisolasi dari keping tapal kuda, yaitu *Limulus polyphemus* atau *Tachypleus tridentatus*. Endotoksin dari bakteri gram-negatif dapat memicu reaksi pembentukan gel, pengembangan kekeruhan, atau perubahan warna dalam media uji. Pengujian ini mencakup tiga teknik utama, yaitu metode gel-clot, metode turbidimetri, dan metode kromogenik, dengan enam metode spesifik yang

diuraikan sebagai berikut:

a. Metode Gel-Clot

Metode ini didasarkan pada pembentukan gel yang stabil ketika lysate bereaksi dengan endotoksin. Gambar 17 menunjukkan skema uji endotoksin dengan metode gel-clot.

- *Gel-Clot Limit Test*. Bertujuan untuk menentukan apakah sampel mengandung endotoksin di bawah atau di atas ambang batas yang telah ditentukan. Sampel diuji dengan konsentrasi lysate tertentu, kemudian diinkubasi pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Setelah inkubasi, pembentukan gel diperiksa dengan membalikkan tabung. Jika gel tetap utuh, maka hasilnya positif.
- *Gel-Clot Semi-Quantitative Test*. Digunakan untuk memperkirakan konsentrasi endotoksin dalam sampel. Sampel diuji pada berbagai pengenceran, dan pembentukan gel diamati pada masing-masing pengenceran untuk menentukan konsentrasi endotoksin minimum yang dapat menyebabkan pembentukan gel.



b. Metode Turbidimetri

Metode ini didasarkan pada pengembangan kekeruhan setelah substrat endogen dipecah oleh endotoksin. Reaksi ini diukur menggunakan spektrofotometer atau alat pembaca turbiditas.

- *Turbidimetric Kinetic Method*. Dalam metode ini, laju peningkatan kekeruhan diukur secara kontinu selama reaksi berlangsung.

Kinetika reaksi memberikan gambaran kuantitatif tentang konsentrasi endotoksin dalam sampel.

- *Turbidimetric End-Point Method. Pengukuran dilakukan pada akhir reaksi untuk menentukan tingkat kekeruhan yang dicapai, sehingga menghasilkan data konsentrasi endotoksin.*

c. Metode Kromogenik

Metode ini menggunakan substrat sintetik berupa kompleks peptida-kromogen yang akan berubah warna jika endotoksin memicu reaksi pemecahan substrat oleh lysate.

- *Chromogenic Kinetic Method. Mengukur laju perkembangan warna secara kontinu selama reaksi. Metode ini memberikan hasil kuantitatif endotoksin dengan mendeteksi intensitas warna menggunakan spektrofotometer.*
- *Chromogenic End-Point Method. Perubahan warna diukur pada akhir reaksi setelah inkubasi selesai. Intensitas warna dibandingkan dengan kurva standar untuk menentukan konsentrasi endotoksin.*

m. Pemeriksaan Toksisitas

Pemeriksaan toksisitas dilakukan untuk mengetahui tingkat atau kemungkinan keracunan yang dapat ditimbulkan oleh suatu sediaan. Pada sediaan radiofarmaka, uji toksisitas tidak dilakukan untuk setiap batch produksi karena radiofarmaka digunakan dengan dosis yang rendah dan umumnya untuk keperluan diagnosis. Oleh karena itu, pengujian radiotoksitasnya tidak begitu diperlukan. Pemeriksaan toksisitas pada sediaan radiofarmaka lebih difokuskan pada penilaian toksisitas bahan kimia yang digunakan dalam pembuatannya. Pengujian toksisitas dilakukan dengan metode yang beragam, tergantung pada jenis toksisitas yang diperiksa. Secara umum, terdapat dua jenis toksisitas yang diuji, yaitu toksisitas akut dan toksisitas kronik.

Toksisitas akut diuji dengan menentukan nilai LD50, yaitu dosis yang mematikan 50% hewan uji yang diinjeksi dengan sediaan, yang biasanya dinyatakan dalam mg/kg berat badan. Sementara itu, toksisitas kronik diuji dengan menyuntikkan dosis sub-lethal pada hewan, kemudian mengamati efeknya seperti penurunan berat badan atau ketahanan hidup. Pengujian

toksisitas sederhana yang biasanya dilakukan pada sediaan radiofarmaka baru adalah dengan menyuntikkan sediaan secara intravena pada lima ekor mencit dengan berat badan 18–25 gram. Pengamatan terhadap mencit dilakukan hingga 24 jam setelah penyuntikan. Sediaan dinyatakan bebas uji jika tidak ada satu pun mencit yang mati. Jika ada satu mencit yang menunjukkan kelainan atau mati, pengujian harus diulang menggunakan mencit yang baru. Jika pada uji ulang masih ada mencit yang mati, maka sediaan tersebut dianggap tidak memenuhi syarat.

n. **Pemeriksaan Farmakologi**

Pemeriksaan ini perlu dilakukan untuk sediaan radiofarmaka yang baru dikembangkan atau sediaan yang baru dipasarkan. Beberapa pemeriksaan yang umum dilakukan adalah uji pencucian darah (*blood clearance test*), uji pencucian dari ginjal (*renal clearance test*), *bile excretion test* dan uji hipersensitivitas.

- *Blood clearance test* dilakukan dengan cara menyuntikkan radiofarmaka secara iv dan kadar dalam darah pada saat-saat tertentu diperiksa. Dari hasil pemeriksaan akan kelihatan gambaran penurunan kadar darah karena sediaan tersebut tertahan pada organ atau beberapa organ tertentu, atau telah dikeluarkan melalui saluran pembuangan. Pengujian *blood clearance* biasanya dilakukan dengan menggunakan binatang percobaan kelinci.
- *Renal Clearance test* dilakukan untuk mengetahui apakah jalur pembuangan suatu sediaan radiofarmaka melalui ginjal seluruhnya atau sebagian, serta kecepatan pembuangannya. Pada umumnya suatu sediaan radioaktif makin cepat dibuang dari tubuh akan makin baik, karena untuk mengurangi dosis radiasi pada tubuh. Saluran pembuangan lainnya adalah saluran empedu, kelenjar keringat, kelenjar ludah, dinding perut besar. Hewan yang digunakan untuk pemeriksaan ini adalah tikus atau kelinci.
- *Bile excretion test* pembuangan radiofarmaka bisa juga melalui saluran empedu ke usus, sehingga bila terdapat perkiraan dibuang melalui empedu, dapat dilakukan pemeriksaan cairan empedu sekaligus dihitung kecepatan pembuangannya. Hewan yang digunakan untuk test ini adalah tikus, marmut atau kelinci.

D. Kendali Kualitas [¹⁸F]FDG

Produk radiofarmaka siklotron yang paling banyak digunakan untuk deteksi dini kanker adalah [¹⁸F]FDG. Kendali kualitas untuk memenuhi spesifikasi produk dalam menjamin mutu produk sangat penting untuk dilakukan. Spesifikasi FDG pada edisi terbaru International Pharmacopoeia (Ph.Int.) sebagai berikut *Fludeoxyglucose (¹⁸F) injection adalah larutan steril fluor-18 dalam bentuk 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glukopiranososa, cocok untuk pemberian intravena, dengan kandungan natrium klorida yang cukup untuk membuat larutan isotonic dengan darah.* Spesifikasi FDG di *Ph.Eur.* dan USP umumnya selaras dengan Ph.Int., namun terdapat beberapa perbedaan. Selain itu, kriteria spesifikasi mutu FDG untuk pelepasan produk belum sepenuhnya diselaraskan secara global, sehingga ada variasi antar negara. Tabel 5 menunjukkan spesifikasi produk [¹⁸F]FDG.

Table 5. Spesifikasi Produk [¹⁸F]FDG

No	Pengujian	Persyaratan
1	Visual	Jernih, tidak berwarna, atau sedikit kuning terang, tidak ada partikel
2	Identifikasi Radionuklida	Terdapat puncak pada energi 511 KeV dan 1022 KeV
3	Kemurnian Radionuklida	Tidak kurang dari 99%
4	Kemurnian Radiokimia	Tidak kurang dari 95% dari total radioaktivitas
5	Radioaktivitas	± 10% dari aktivitas yang ditetapkan
6	pH	4,5 – 8,5
7	Kemurnian Kimia Kryptofix 2.2.2	Tidak lebih dari 0,22 mg/mL
8	Kemurnian Kimia tetraalkylammoniumions	Tidak lebih dari 0,275 mg/mL
9	Kemurnian Kimia 2-Chloro-2-deoxy-D-glucose	Tidak lebih dari 0,05 mg/mL
10	Kemurnian Kimia 2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose	Tidak lebih dari 1 mg/mL
11	Sisa Pelarut <ul style="list-style-type: none">• Asetonitril• Etanol• Eter	< 0,04% Asetonitril < 0,5% Etanol < 0,5% Eter
12	Sterilitas	Steril
13	Bakteri Endotoksin	Tidak lebih dari 17,4 IU/mL

Produk FDG harus memenuhi semua persyaratan dalam monografi farmakope. Namun, ini tidak berarti semua pengujian dalam monografi harus dilakukan sebelum produk dirilis. Produsen dapat memastikan kualitas FDG melalui data

validasi proses produksi dan kontrol selama proses berlangsung. Oleh karena itu, penerapan protokol CPOB dan manajemen mutu menjadi sangat penting. Pengujian FDG harus dilakukan dengan metode yang dijelaskan di farmakope, tetapi metode ini dapat dimodifikasi sesuai lingkungan kerja masing-masing dan divalidasi penggunaannya. Metode alternatif juga dapat digunakan jika terbukti setara dan valid. Pengambilan sampel yang benar sangat penting untuk memastikan hasil pengujian valid. Sampel harus representatif dari larutan curah, diambil dari larutan yang telah tercampur secara menyeluruh, dan dalam volume yang cukup.

1. Inspeksi Visual

Produk FDG harus jernih, tidak berwarna, dan bebas dari partikel. Sedikit warna kuning dapat diterima, tetapi biasanya FDG berwarna bening. Warna kuning menandakan kemungkinan adanya kotoran akibat kegagalan dalam proses pemurnian. Pengujian dilakukan pada setiap betas sebelum produk dirilis dengan mengamati sampel di bawah sinar terang berlatar putih dan hitam. Untuk perlindungan radiasi, digunakan kaca timbal kuning, tetapi kaca tidak berwarna atau metode tidak langsung seperti kamera video lebih disarankan untuk menghindari pengamatan yang keliru. Inspeksi visual dapat mengidentifikasi kegagalan pada tahap filtrasi steril, pembersihan peralatan, kontrol lingkungan, atau kesalahan operator.

2. Identitas dan Kemurnian Radionuklida

Identitas radionuklida ditentukan dengan pengukuran waktu paruh fisik yang harus berada di rentang 105–115 menit dan spektrum gamma yang menunjukkan puncak utama pada 511 keV serta puncak jumlah pada 1022 keV, dengan minimal 99% emisi berasal dari ^{18}F . Pengukuran waktu paruh dilakukan menggunakan kalibrator dosis atau *well counter*, sementara spektrum gamma diperoleh dari sampel yang telah diencerkan. Kombinasi pengukuran waktu paruh dan spektrum gamma memberikan jaminan terbaik atas identitas dan kemurnian radionuklida ^{18}F .

3. Identitas dan Kemurnian Radiokimia

Identitas radiokimia FDG ditentukan melalui thin layer chromatography (TLC)/kromatografi lapis tipis dengan nilai *retention factor* (*Rf*) sekitar 0,4 yang

sesuai dengan standar referensi FDG. Kemurnian radiokimia dinyatakan dengan minimal 95% radioaktivitas berada pada area kromatogram yang sesuai dengan standar FDG. Sampel diaplikasikan pada pelat TLC, dikembangkan menggunakan pelarut *acetonitrile:water* (95:5 vol./vol.), dan diukur aktivitasnya menggunakan pemindai radioaktivitas TLC. Metode ini sederhana dan handal untuk memvalidasi identitas serta kemurnian radiokimia. Selain itu, metode seperti Radio-HPLC dapat digunakan untuk analisis lebih lanjut, meskipun memerlukan peralatan yang lebih kompleks dan staf yang kompeten. Evaluasi tambahan terhadap [¹⁸F]FDG mungkin diperlukan tergantung metode hidrolisis yang digunakan selama produksi.

4. Radioassay

Kriteria penerimaan: Label produk harus mencantumkan informasi mengenai konsentrasi dan total radioaktivitas dalam vial produk (atau dosis pasien) pada waktu referensi yang ditentukan. Pengukuran harus dilakukan pada setiap batch sebelum produk dirilis. Prosedur: Gunakan peralatan pengukur yang telah dikalibrasi dengan benar, seperti kalibrator dosis, untuk mengukur radioaktivitas dari volume sampel uji yang diketahui. Hitung konsentrasi radioaktif dan catat dalam satuan MBq/mL atau mCi/mL. Ukur juga total radioaktivitas dalam wadah dan catat hasilnya. Diskusi: Radioaktivitas diukur menggunakan kalibrator dosis yang dikalibrasi dengan standar referensi yang sesuai, seperti ¹³⁷Cs (662 keV). Label pada vial produk harus menunjukkan total radioaktivitas dan konsentrasinya pada waktu referensi.

5. pH

Kriteria penerimaan: pH larutan FDG harus berada dalam rentang 4,5–8,5. Prosedur: Letakkan setetes sampel uji pada strip pH, tunggu hingga warna berkembang, lalu catat hasilnya. Diskusi: Dengan rentang pH yang cukup luas, penggunaan pH meter tidak wajib dan kurang praktis karena membutuhkan volume sampel yang lebih besar. Sebagai alternatif, strip pH dengan rentang sempit yang telah divalidasi lebih disarankan untuk memastikan keakuratan.

6. Kemurnian Kimia

Kontaminan kimia dapat muncul dari proses sintesis FDG, seperti pelarut organik (asetonitrile dan etanol), katalis (aminopolyether), serta produk samping seperti FDG dingin, FDM, glukosa, dan CIDG. Metode analisis harus digunakan untuk mengontrol zat berpotensi toksik.

1. Kryptofix 2.2.2 (aminopolyether)

Kriteria penerimaan: Tidak lebih dari 0,22 mg/mL. Prosedur: Sampel uji dan standar referensi Kryptofix 2.2.2 (0,22 mg/mL) diaplikasikan pada pelat silica gel, dikembangkan dengan pelarut metanol:amonia (9:1), dan divisualisasikan dengan uap iodin. Diskusi: Meski batas atas 0,22 mg/mL diizinkan, kebanyakan modul sintesis menghasilkan kadar Kryptofix 2.2.2 jauh di bawah 0,05 mg/mL. Validasi proses produksi FDG harus memastikan kadar Kryptofix tetap berada dalam batas yang dapat diterima.

2. 2-Kloro-2-deoksi-D-glukosa (CIDG)

Kriteria penerimaan: Tidak lebih dari 0,05 mg/mL. Prosedur: Analisis dilakukan menggunakan HPLC dengan kolom pertukaran anion basa kuat dan fase gerak NaOH 1M. Diskusi: CIDG dapat menjadi kontaminan ketika resin pertukaran anion digunakan selama sintesis. Validasi awal dan periodik direkomendasikan untuk memastikan kemurnian FDG.

3. Pelarut Sisa

Kriteria penerimaan: Tidak lebih dari 0,04% acetonitrile dan 0,5% etanol. Prosedur: Analisis dilakukan menggunakan kromatografi gas (GC) dengan kolom yang sesuai dan detektor ionisasi nyala. Diskusi: Acetonitrile dan etanol dapat mencemari FDG selama sintesis, sehingga harus dikontrol.

4. Uji Endotoksin Bakteri

Kriteria penerimaan: Tidak lebih dari 17,5 EU/mL. Prosedur: Uji dilakukan dengan teknik gel-clot menggunakan limulus amebocyte lysate (LAL). Diskusi: Karena waktu paruh isotop ^{18}F yang pendek, produk dapat dirilis sebelum uji selesai. Uji LAL versi singkat dengan waktu inkubasi kurang dari 20 menit dapat digunakan, tetapi harus divalidasi untuk memastikan keandalannya. Gambar 36 menunjukkan alat uji endotoksin menggunakan metode rapid/ cepat.



Gambar 33. Alat Uji Endotoksin Bakteri

7. Uji Sterilitas

Sterilitas merupakan syarat wajib untuk FDG yang harus memenuhi standar sediaan parenteral dan lolos uji sterilitas. Produk dapat digunakan sebelum hasil uji sterilitas selesai, tetapi pengujian harus dilakukan dalam waktu yang wajar setelah aktivitas radioaktif berkurang. Uji sterilitas melibatkan inkubasi sampel dengan media pertumbuhan seperti soybean casein digest medium dan fluid thioglycolate. Pengujian dapat dilakukan di laboratorium internal atau eksternal, dengan memastikan sampel tidak terpengaruh oleh penyimpanan. Jika terjadi kegagalan, perlu dilakukan investigasi terhadap proses produksi dan pelatihan ulang staf.

8. Uji integritas Filter

Uji integritas filter tidak tercantum dalam farmakope internasional (Ph.Int.) tetapi diwajibkan dalam pedoman GMP untuk proses aseptik dengan filtrasi akhir. Uji ini dilakukan sebelum pelepasan produk menggunakan metode bubble point untuk memastikan filter tetap utuh dan memadai secara mikrobiologi. Meskipun uji ini tidak menggantikan uji sterilitas, pengujian integritas filter sangat dianjurkan sebagai tindakan tambahan.

9. Osmolalitas

Osmolalitas FDG harus bersifat isotonik, meskipun pengujian ini tidak

diperlukan jika produk tidak didaftarkan sebagai larutan isotonic. Pengukuran osmolalitas dilakukan menggunakan osmometer atau melalui perhitungan. Pengujian ini disarankan saat validasi awal, terutama jika produk akhir bukan larutan saline atau menggunakan stabilizer seperti etanol, yang dapat memengaruhi hasil pengukuran. Gambar 37 menunjukkan alat osmometer.



10. Stabilizer

Stabilizer dapat ditambahkan untuk mengurangi degradasi kualitas akibat radiolisis. Batas maksimum yang diperbolehkan harus ditetapkan, dan FDG harus sesuai dengan standar tersebut. Stabilizer harus aman secara toksikologi dan farmakologi, dengan metode uji spesifik untuk analisis zat stabilizer tertentu.

E. Rangkuman

1. Kendali kualitas dalam produksi radiofarmaka dilaksanakan lebih ketat dari pada dalam produksi radioisotop dan radiofarmaka, terutama dari segi keamanan (sterilitas, pirogenitas, biodistribusi), karena sediaan radiofarmaka digunakan dalam kedokteran dan menyangkut keselamatan manusia. Selain dari pengujian kualitas seperti yang terdapat pada radioisotop/radionuklida (konsentrasi radioaktifitas, kemurnian radionuklida, kemurnian radiokimia, pH); perlu juga dilakukan beberapa pengujian lainnya seperti pemeriksaan visual, kadar zat aktif, kadar air dan juga pengujian yang berhubungan dengan keamanan pemakai seperti sterilitas, pirogenitas dan biodistribusi.
2. Tidak ada harmonisasi global terkait atribut kualitas yang diperlukan untuk FDG. Meskipun tiga standar utama, yaitu Ph.Int., Ph. Eur., dan USP, memiliki kesamaan dalam banyak atribut kualitas FDG, terdapat beberapa perbedaan. Produsen wajib memastikan FDG aman untuk pasien dan memenuhi atribut kualitas yang sesuai. Metode pengujian yang dijelaskan dalam Ph.Int. atau metode setara yang telah divalidasi dapat digunakan dan harus dirumuskan ke dalam SOP melalui studi validasi dan kualifikasi. Manajemen fasilitas harus memastikan laboratorium dilengkapi dengan instrumen yang memadai serta staf yang terlatih dan memenuhi syarat untuk melaksanakan fungsi QC. Selain itu, protokol GMP dan jaminan kualitas harus diterapkan secara ketat untuk menjamin kepercayaan tinggi terhadap hasil pengujian dan kepatuhan terhadap regulasi.

F. Evaluasi

1. Apa tujuan utama dari pengendalian mutu (QC) pada radiofarmaka?
 - A. Menjamin produk bebas dari mikroorganisme
 - B. Memastikan produk memiliki kualitas yang konsisten dan aman digunakan
 - C. Mengurangi biaya produksi
 - D. Mempercepat waktu produksi

Jawaban: B

2. Uji apa yang digunakan untuk mengukur tingkat radioaktivitas dalam radiofarmaka?
 - A. Spektrometri Massa
 - B. Kalorimetri
 - C. Kalibrator dosis
 - D. Uji pH

Jawaban: C

3. Kriteria penerimaan pH untuk radiofarmaka seperti FDG (fluorodeoxyglucose) adalah?
 - A. 1,0 – 3,0
 - B. 4,5 – 8,5
 - C. 7,0 – 9,0
 - D. 5,0 – 7,0

Jawaban: B

4. Apa yang dimaksud dengan pengujian endotoksin dalam QC radiofarmaka?
 - A. Mengukur kadar bahan kimia dalam radiofarmaka
 - B. Memastikan tidak ada kontaminasi oleh endotoksin bakteri
 - C. Mengukur konsentrasi radioaktif
 - D. Menilai stabilitas produk

Jawaban: B

5. Salah satu metode yang dapat digunakan untuk pengujian endotoksin adalah?

- A. Uji kalibrasi dosis
- B. Teknik gel-clot dengan limulus amebocyte lysate (LAL)
- C. Uji HPLC
- D. Spektroskopi UV-Vis

Jawaban: B

6. Apa yang dimaksud dengan uji integritas filter dalam QC radiofarmaka?

- A. Mengukur ketahanan bahan kimia pada filter
- B. Menguji kebocoran pada filter setelah proses filtrasi
- C. Mengukur jumlah partikel dalam produk
- D. Memeriksa kualitas bahan baku filter

Jawaban: B

7. Dalam pengujian kemurnian kimia produk [^{18}F]FDG, apa batas maksimum untuk kandungan Kryptofix 2.2.2 yang dapat diterima?

- A. 0,05 mg/mL
- B. 0,22 mg/mL
- C. 0,5 mg/mL
- D. 1,0 mg/mL

Jawaban: B

8. Apa yang harus dilakukan jika suatu batch radiofarmaka gagal dalam uji steril?

- A. Menyusun ulang prosedur produksi
- B. Meningkatkan dosis bahan baku
- C. Mengabaikan hasil dan melanjutkan produksi
- D. Menyelidiki proses produksi dan mengambil tindakan korektif

Jawaban: D

9. Bagaimana cara memastikan bahwa pengujian QC radiofarmaka dilakukan dengan benar?

- A. Menyusun prosedur operasi standar (SOP) dan melatih staf dengan baik

- B. Menggunakan peralatan yang tidak terkalibrasi
- C. Melakukan pengujian sekali seumur hidup produk
- D. Tidak memerlukan dokumentasi yang rinci

Jawaban: A

10. Kemurnian kimia yang dibatasi dalam produk [^{18}F]FDG meliputi kandungan maksimal dari bahan berikut, kecuali:

- A. Kryptofix 2.2.2
- B. 2-Chloro-2-deoxy-D-glucose
- C. Sisa pelarut acetonitrile dan ethanol
- D. Senyawa stabilizer

Jawaban: D

MATERI POKOK 4:

PERSYARATAN KESELAMATAN



Berdasarkan Peraturan Kepala BAPETEN No. 6 Tahun 2020, Persyaratan keselamatan Radiasi dalam produksi radioisotop untuk radiofarmaka adalah sebagai berikut:

- A. Persyaratan manajemen
- B. Persyaratan proteksi radiasi
- C. Persyaratan teknis
- D. Verifikasi keselamatan

Persyaratan keselamatan ini penting untuk dipenuhi agar dapat melindungi pekerja, anggota Masyarakat dan lingkungan hidup dari bahaya radiasi.

A. Persyaratan Manajemen

1. Penanggung Jawab Keselamatan Radiasi

Dalam fasilitas produksi radioisotop untuk radiofarmaka, penanggung jawab keselamatan radiasi dibebankan kepada pemegang izin dan personel yang terkait pelaksanaan produksi radioisotop untuk radiofarmaka.

Pemegang Izin memiliki tanggung jawab antara lain:

- a. mempromosikan dan mengembangkan Budaya Keselamatan;
- b. menyusun, menetapkan, mengembangkan, melaksanakan, dan mendokumentasikan, program proteksi dan Keselamatan Radiasi;
- c. menyusun, menetapkan, mengembangkan, melaksanakan, dan mendokumentasikan program jaminan mutu operasi produksi Radioisotop untuk Radiofarmaka;

- d. melakukan pengawasan selama proses produksi Radioisotop untuk menjamin produk yang dihasilkan memenuhi persyaratan Keselamatan Radiasi;
- e. membentuk dan menetapkan penyelenggara proteksi dan Keselamatan Radiasi yang terdiri dari setiap wakil pekerja radiasi;
- f. menyelenggarakan pemantauan kesehatan bagi Pekerja Radiasi;
- g. menyediakan personel sesuai dengan kegiatan produksi Radioisotop untuk Radiofarmaka;
- h. menetapkan personel sebagai Petugas Proteksi Radiasi dan Pekerja Radiasi sesuai dengan beban kerja;
- i. memfasilitasi pelatihan proteksi dan Keselamatan Radiasi bagi personel;
- j. melakukan verifikasi terhadap kompetensi personel yang bekerja dalam produksi Radioisotop untuk Radiofarmaka;
- k. menyelenggarakan pemantauan radiasi di daerah kerja;
- l. menyelenggarakan pemantauan dosis bagi Pekerja Radiasi;
- m. menyediakan perlengkapan Proteksi Radiasi bagi personel; dan
- n. memelihara rekaman yang terkait Keselamatan Radiasi.

2. Budaya Keselamatan

Budaya keselamatan merupakan tanggung jawab setiap elemen penanggungjawab keselamatan. Dalam setiap kegiatan produksi radioisotop untuk radiofarmaka, semua elemen penanggungjawab keselamatan harus:

- a. mendorong komitmen individu dan kolektif terhadap Keselamatan Radiasi pada semua tingkat organisasi;
- b. memberikan pemahaman umum mengenai aspek dasar Budaya Keselamatan dalam organisasi;
- c. menyediakan sarana yang mendukung individu atau kelompok dalam melaksanakan tugas dengan mempertimbangkan interaksi antara individu, teknologi, dan organisasi;
- d. membangun partisipasi personel yang relevan dalam pengembangan dan pelaksanaan kebijakan, peraturan, dan prosedur terkait Keselamatan Radiasi;

- e. menetapkan akuntabilitas organisasi dan individu untuk Keselamatan Radiasi;
- f. membangun komunikasi terbuka mengenai Keselamatan Radiasi dalam organisasi dan dengan pihak terkait;
- g. mendorong sikap bertanya dan belajar, menjauhkan dari rasa puas, terkait Keselamatan Radiasi; dan
- h. menyediakan sarana bagi organisasi untuk terus berusaha berkembang dan memperkuat Budaya Keselamatan

3. Pemantauan Kesehatan

Pemegang izin wajib menyelenggarakan pemantauan kesehatan untuk pekerja radiasi dengan biaya yang ditanggung oleh pemegang izin. Tujuan pemantauan kesehatan meliputi:

- a. Menilai Kesehatan fisik dan psikologis pekerja radiasi
- b. Memastikan kesesuaian kondisi kesehatan dengan pekerjaannya.
- c. Memberikan dasar penanganan pada kejadian paparan radiasi berlebih.
- d. Menyediakan rekaman kesehatan untuk penanganan kasus paparan, evaluasi statistik, kebutuhan hukum, dan manajemen proteksi radiasi.

Pemantauan dilakukan melalui pemeriksaan kesehatan, konseling, serta penatalaksanaan kesehatan bagi pekerja yang mendapatkan paparan radiasi berlebih.

3.1 Pemeriksaan Kesehatan

a. Pemeriksaan Umum

Dilaksanakan sebelum bekerja, selama bekerja, dan saat berhenti bekerja. Pemeriksaan meliputi anamnesis, riwayat penyakit, pemeriksaan fisik, dan laboratorium. Tujuan dari pemeriksaan kesehatan adalah untuk memastikan kesesuaian kondisi kesehatan dengan tugas, memantau kesehatan selama bekerja, dan mencatat kondisi saat berhenti bekerja.

b. Pemeriksaan Khusus

Dilakukan saat pekerja mengalami gejala penyakit akibat kerja atau paparan radiasi berlebih, meliputi pemeriksaan darah lengkap, Pemeriksaan sperma, Pemeriksaan aberasi kromosom.

3.2 Konseling

Diberikan kepada pekerja wanita hamil/menyusui, pekerja yang menerima paparan radiasi berlebih, atau yang ingin mengetahui paparannya. Konseling juga dapat dilakukan melalui pemeriksaan psikologi dan konsultasi.

3.3 Penatalaksanaan Kesehatan

Penanganan pekerja yang mendapatkan paparan radiasi berlebih mencakup:

- a. Kajian dosis melalui dosimeter dan metode in vivo/in vitro.
- b. Pemeriksaan dosimetri biologi jika dosis melebihi 0,2 Sv atau nilai ambang efek deterministik.
- c. Pemeriksaan dan tindakan medis sesuai efek deterministik.

Pekerja dapat kembali bekerja setelah dinyatakan sehat dengan sertifikat medis.

3.4 Rekaman Hasil Pemantauan Kesehatan

Hasil pemantauan, termasuk pemeriksaan kesehatan, konseling, kajian dosis, dan sertifikat medis, wajib disimpan hingga 30 tahun sejak pemberhentian pekerja radiasi.

4. Personel

4.1 Petugas Proteksi Radiasi

- a. Membantu pemegang izin dalam menyusun, mengembangkan dan melaksanakan program proteksi radiasi dan keselamatan radiasi;
- b. memantau aspek operasional program proteksi dan Keselamatan Radiasi;
- c. memastikan bahwa perlengkapan Proteksi Radiasi tersedia dan berfungsi dengan baik;
- d. memantau penggunaan perlengkapan Proteksi Radiasi;
- e. meninjau secara sistematis dan periodik pelaksanaan pemantauan paparan radiasi dalam produksi Radioisotop untuk Radiofarmaka;
- f. memberikan konsultasi yang terkait dengan proteksi dan Keselamatan Radiasi;
- g. berpartisipasi dalam mendesain fasilitas produksi Radioisotop untuk

Radiofarmaka;

- h. mengelola rekaman pelaksanaan program proteksi dan Keselamatan Radiasi dan laporan verifikasi keselamatan;
- i. melaksanakan penanggulangan keadaan darurat dan pencarian fakta dalam hal terjadi Kecelakaan Radiasi;
- j. mengidentifikasi kebutuhan dan mengoordinasikan pelatihan proteksi dan Keselamatan Radiasi;
- k. melaporkan kepada Pemegang Izin setiap kejadian yang berpotensi menimbulkan Kecelakaan Radiasi; dan
- l. menyiapkan laporan mengenai pemantauan proteksi dan Keselamatan Radiasi.

4.2 Operator

- a. Mengetahui, memahami, dan melaksanakan semua ketentuan keselamatan kerja radiasi;
- b. mengetahui dan memahami pengoperasian peralatan produksi Radioisotop;
- c. menggunakan perlengkapan Proteksi Radiasi sesuai prosedur;
- d. menyiapkan target untuk produksi Radioisotop;
- e. melaporkan setiap kejadian Kecelakaan Radiasi kepada Petugas Proteksi Radiasi;
- f. melakukan rekaman terhadap jenis dan jumlah Radioisotop dan Radiofarmaka yang tidak digunakan;
- g. melakukan rekaman terhadap jenis dan aktivitas produk Radioisotop hasil produksi; dan
- h. melakukan dekontaminasi daerah kerja di bawah pemantauan Petugas Proteksi Radiasi apabila terjadi kontaminasi.

4.3 Supervisor Produksi Radioisotop

- a. Melaksanakan semua ketentuan proteksi dan Keselamatan Radiasi;
- b. menyusun dan mengembangkan prosedur produksi Radioisotop;
- c. menyusun jadwal produksi Radioisotop;
- d. menyusun program perawatan fasilitas produksi Radioisotop;
- e. mengawasi jalannya proses produksi Radioisotop;

- f. melakukan evaluasi dan koreksi apabila terdapat ketidaksesuaian pengoperasian dan perawatan fasilitas produksi Radiosotop untuk Radiofarmaka;
- g. menggunakan perlengkapan Proteksi Radiasi sesuai prosedur;
- h. melaporkan setiap kejadian Kecelakaan Radiasi kepada Petugas Proteksi Radiasi;
- i. memantau pelaksanaan perawatan fasilitas produksi Radiosotop untuk Radiofarmaka; dan
- j. melaporkan kepada Pemegang Izin mengenai semua ketidaksesuaian pada pelaksanaan proses produksi Radioisotop untuk Radiofarmaka

4.4 Petugas Perawatan

- a. Mengetahui, memahami, dan melaksanakan semua ketentuan keselamatan kerja radiasi;
- b. melaksanakan pemeriksaan fungsi dan perawatan berkala pada peralatan produksi Radiosotop sesuai prosedur yang diberikan oleh pabrikan dan prosedur kerja dari Pemegang Izin;
- c. melakukan perbaikan pada peralatan produksi Radiosotop;
- d. menggunakan perlengkapan Proteksi Radiasi sesuai prosedur;
- e. memastikan bahwa fasilitas produksi Radioisotop berfungsi dengan baik dan memenuhi ketentuan proteksi dan Keselamatan Radiasi; dan
- f. membuat laporan hasil perawatan, analisis kerusakan, dan tindakan perbaikan terhadap peralatan produksi Radioisotop.

4.5 Supervisor Perawatan

- a. Melaksanakan semua ketentuan proteksi dan Keselamatan Radiasi;
- b. menyusun dan mengembangkan prosedur pengoperasian dan perawatan fasilitas produksi Radioisotop;
- c. menyusun program perawatan fasilitas produksi Radioisotop;
- d. menggunakan perlengkapan Proteksi Radiasi sesuai prosedur;
- e. melakukan evaluasi dan koreksi apabila terdapat ketidaksesuaian pengoperasian dan perawatan fasilitas produksi Radiosotop;
- f. melaporkan setiap kejadian Kecelakaan Radiasi kepada Petugas Proteksi Radiasi;

- g. memantau pelaksanaan perawatan fasilitas produksi Radioisotop; dan
- h. melaporkan kepada Pemegang Izin mengenai semua ketidaksesuaian pengoperasian dan perawatan fasilitas produksi Radioisotop

4.6 Petugas Kendali Mutu

- a. Melaksanakan semua ketentuan Keselamatan Radiasi;
- b. mengetahui dan memahami prosedur produksi Radioisotop untuk Radiofarmaka;
- c. melaksanakan kegiatan kendali mutu;
- d. menggunakan perlengkapan Proteksi Radiasi sesuai prosedur;
- e. melakukan pemeriksaan kualitas bahan target untuk produksi Radioisotop;
- f. melakukan pengujian kualitas produk Radioisotop;
- g. berperan dalam pengembangan proses kendali mutu;
- h. membuat dan memelihara rekaman kegiatan kendali mutu; dan
- i. melakukan evaluasi dan koreksi terhadap mutu Radioisotop untuk Radiofarmaka

5. Pendidikan dan Pelatihan Proteksi dan Keselamatan Radiasi

Pemegang izin wajib memfasilitasi pendidikan dan pelatihan proteksi dan keselamatan radiasi terhadap setiap personel. Sasaran dari pendidikan dan pelatihan ini adalah untuk meningkatkan kemampuan personel yang bekerja di fasilitas produksi radioisotop dan radiofarmaka. Selain itu, melalui pendidikan dan pelatihan ini diharapkan personel dapat menumbuhkembangkan tanggung jawab dan kesadaran mengenai pentingnya penerapan proteksi dan keselamatan radiasi dalam melaksanakan pekerjaan yang terkait dengan radiasi.

Pelatihan proteksi dan keselamatan radiasi paling kurang meliputi:

- a. peraturan perundang-undangan di bidang ketenaganukliran;
- b. efek biologi radiasi;
- c. prinsip proteksi dan Keselamatan Radiasi;
- d. teknologi peralatan produksi Radiosiotop untuk
- e. Radiofarmaka; dan
- f. tindakan dalam keadaan darurat.

Dalam pelaksanaan pelatihan ini, kegiatannya dapat diselenggarakan secara *in house training*.

6. Rekaman dan Laporan

Berikut ini daftar rekaman yang bersifat wajib:

- a. data inventarisasi jenis dan jumlah produk Radioisotop dan produk Radiofarmaka;
- b. data riwayat operasi, perawatan, dan perbaikan Siklotron untuk produksi Radioisotop yang dihasilkan dari Siklotron;
- c. hasil pemantauan kesehatan Pekerja Radiasi;
- d. hasil evaluasi pemantauan dosis yang diterima Petugas Proteksi dan Radiasi dan Pekerja Radiasi;
- e. hasil pemantauan paparan radiasi, kontaminasi permukaan dan udara, dan lepasan (*release*) di fasilitas;
- f. hasil kalibrasi alat ukur radiasi;
- g. hasil investigasi akibat Kecelakaan Radiasi;
- h. data pelatihan, yang paling kurang memuat informasi:
 - nama personel;
 - tanggal dan jangka waktu pelatihan;
 - topik yang diberikan; dan
 - salinan sertifikat pelatihan atau surat keterangan.
- i. hasil verifikasi keselamatan; dan
- j. data pengelolaan limbah radioaktif

Laporan yang bersifat wajib untuk disusun oleh pemegang izin adalah laporan mengenai hasil pelaksanaan:

5. Program Proteksi dan Keselamatan Radiasi
6. Verifikasi keselamatan
7. Produksi radioisotop dan radiofarmaka yang paling kurang meliputi jenis dan jumlah produk radioisotop dan radiofarmaka
8. Investigasi mengenai keadaan darurat yang diakibatkan oleh kecelakaan radiasi.

Laporan hasil pelaksanaan No. 1 s.d 3 wajib disampaikan melalui B@LIS Inspeksi Keselamatan Radiasi paling sedikit 1 tahun sekali. Sementara untuk

laporan pelaksanaan No. 4 wajib disampaikan paling lambat 3 hari setelah terjadi kecelakaan.

B. Persyaratan Proteksi Radiasi

1. Justifikasi

Justifikasi kegiatan produksi radioisotop untuk radiofarmaka didasarkan pada pertimbangan bahwa manfaat yang akan diperoleh lebih besar daripada risiko yang ditimbulkan. Penilaian justifikasi kegiatan produksi radioisotop untuk radiofarmaka harus mempertimbangkan jumlah kebutuhan radioisotop, teknologi siklotron yang andal dan teruji, ketersediaan personel untuk pengoperasian dan perawatan, ketersediaan bahan baku, dan pengelolaan limbah radioaktif. Penilaian ini harus dicantumkan dalam dokumen Program Proteksi dan Keselamatan Radiasi.

2. Penerapan optimisasi proteksi dan keselamatan radiasi

Optimisasi proteksi dan keselamatan radiasi bagi pekerja radiasi dan anggota masyarakat bertujuan untuk membatasi penerimaan paparan radiasi serendah mungkin. Pelaksanaannya dapat menggunakan pembatas dosis untuk pekerja dan anggota masyarakat. Pembatas dosis wajib diterapkan dalam mendesain fasilitas, merencanakan pengoperasian fasilitas, dan dekomisioning fasilitas.

Pembatas dosis bagi pekerja radiasi harus melalui persetujuan kepala BAPETEN. Pada praktiknya nilai pembatas dosis diuraikan secara lengkap di dalam dokumen Program Proteksi dan Keselamatan Radiasi. Nilai pembatas dosis bagi anggota masyarakat di ditentukan oleh BAPETEN sebesar 0.3 mSv per tahun. Nilai pembatas dosis bagi pekerja radiasi tidak boleh melebihi nilai NBD seluruh tubuh (20 mSv per tahun). Selain itu, pada tahapan konstruksi nilai pembatas dosis pekerja radiasi harus mempertimbangkan perkiraan dosis tertinggi pekerja radiasi dan beban kerja fasilitas selama satu tahun.

3. Limitasi Dosis

Limitasi dosis dapat diterapkan melalui penerapan nilai batas dosis (NBD). Dalam kondisi normal, NBD tidak boleh dilampaui. Untuk memastikan NBD tidak terlampaui, pemegang izin wajib melakukan:

- a. pembagian daerah kerja;

- b. penyusunan prosedur Keselamatan Radiasi;
- c. penetapan pembatas dosis;
- d. pemantauan paparan radiasi dan/atau kontaminasi radioaktif di daerah kerja;
- e. pemantauan dosis perorangan; dan
- f. pertimbangan khusus Pekerja Radiasi wanita hamil atau diperkirakan hamil;
- g. penyediaan perlengkapan proteksi radiasi.

4. Pembagian Daerah Kerja

Pemegang izin menetapkan pembagian daerah kerja menjadi 2, yaitu daerah pengendalian dan daerah supervisi.

- a. Daerah pengendalian adalah daerah radiasi yang memiliki potensi kontaminasi dan potensi penerimaan dosis melebihi 6 mSv per tahun. Daerah supervisi merupakan daerah radiasi yang tidak memiliki potensi kontaminasi dan penerimaan dosis kurang dari 6 mSv/tahun.

Dalam fasilitas produksi radioisotop untuk radiofarmaka, daerah pengendalian meliputi:

- Hot Laboratory
- fasilitas pemisahan dan pemurnian radionuklida
- fasilitas kendali mutu
- produksi radioisotop untuk radiofarmaka
- penyimpanan radioisotop dan radiofarmaka
- fasilitas penyimpanan limbah radioaktif.
- Daerah kerja lainnya dengan pertimbangan tertentu.

- b. Daerah supervisi meliputi:

- Fasilitas penerimaan dan penyimpanan bahan baku
- Fasilitas lain yang tidak termasuk daerah pengendalian.

Berikut ini adalah hal-hal yang perlu diperhatikan sebagai upaya proteksi dan keselamatan radiasi saat mengoperasikan fasilitas produksi radioisotop untuk radiofarmaka yang berkaitan dengan daerah kerja, yaitu

- Menandai dan membatasi daerah pengendalian atau supervisi dengan tanda fisik yang jelas.
- Memasang atau menempatkan tanda radiasi atau petunjuk pada titik

akses masuk daerah pengendalian, supervisi dan lokasi lain yang dianggap perlu.

- Memastikan akses menuju ke daerah pengendalian hanya untuk pekerja radiasi. Jika terdapat pengunjung yang akan masuk ke daerah supervisi, maka harus didampingi oleh petugas proteksi radiasi. Khusus untuk kunjungan ke daerah pengendalian pengunjung harus diberikan arahan sebelum memasukinya.
- Menempatkan pakaian proteksi radiasi, peralatan pemantauan, dan tempat penyimpanan pakaian pribadi pada pintu masuk. Hand and foot monitor, fasilitas dekontaminasi, tempat penyimpanan benda terkontaminasi pada pintu keluar.
- Menyesuaikan perubahan kondisi fasilitas terhadap program proteksi radiasi sebagai bagian peninjauan berkala terhadap fasilitas.
- Melarang pekerja:
 - di bawah 18 tahun masuk ke daerah pengendalian;
 - non-radiasi memasuki daerah pengendalian tanpa didampingi oleh Petugas Proteksi Radiasi;
 - radiasi wanita hamil memasuki daerah kerja;
 - radiasi wanita menyusui berada di daerah pengendalian;
 - Pelajar, mahasiswa, atau pekerja magang di bawah 16 tahun dilarang berada di dalam daerah kerja.

5. Pemantauan Paparan Radiasi

- Pemantauan paparan radiasi dan kontaminasi radioaktif di daerah kerja dilakukan secara berkala misal 3 kali per minggu dan sewaktu-waktu pada kondisi abnormal. Penetapan jadwal pemantauan perlu menyesuaikan terhadap risiko kegiatan produksi.
- Jenis pemantauan yang perlu dilakukan adalah pemantauan paparan radiasi eksterna, kontaminasi permukaan, dan kontaminasi udara.
- Peralatan yang dapat digunakan adalah surveymeter radiasi gamma, surveymeter neutron, alat ukur kontaminasi, alat cacah radiasi beta-gamma, pemantauan radioaktivitas cerobong.
- Besar paparan radiasi pada tahapan komisioning diharapkan sesuai dengan

perhitungan desain awal dan uji keberterimaan dokumen pabrikan

6. Pemantauan Dosis Perorangan

Pemantauan dosis perorangan meliputi pemantauan dosis yang berasal dari paparan radiasi eksternal dan paparan radiasi internal. Pemantauan dosis eksternal dapat menggunakan TLD atau OSL. Pemantauan dosis internal dapat menggunakan teknik in-vivo (whole body counter) atau in-vitro (bioassay). Selain pemantauan rutin, pemantauan dosis perorangan wajib dilakukan pada saat komisioning, pengujian setelah modifikasi, dekomisioning, dan penanggulangan keadaan darurat.

7. Perlengkapan Proteksi Radiasi

Untuk mendukung upaya pemantauan paparan radiasi dan pemantauan dosis perorangan diperlukan sarana berupa peralatan protektif radiasi:

- Surveymeter radiasi gamma
- surveymeter neutron
- alat ukur kontaminasi
- alat cacah radiasi beta-gamma
- dosimeter pembacaan langsung
- pemantau radioaktifitas pada cerobong
- OSL/TLD
- jas laboratorium, apron timbal, masker, sarung tangan, glovebox, tanda radiasi, dan kaca mata timbal

Untuk penggunaannya, alat ukur di atas harus memperhatikan mengenai respon energi yang sesuai dengan emisi radiasi yang dimiliki, rentang pengukuran yang cukup dan masa kalibrasi.

C. Persyaratan Teknik

1. Fasilitas

Fasilitas yang terkait dengan produksi radioisotop untuk radiofarmaka yang dihasilkan dari siklotron meliputi:

- a. Fasilitas penerimaan dan penyimpanan bahan target

b. Fasilitas siklotron:

- Ruang siklotron

Fasilitas siklotron harus dirancang dengan perlindungan radiasi yang memadai untuk memastikan dosis efektif yang diterima masyarakat umum dan pekerja radiasi tidak melebihi batas yang ditetapkan. Perlindungan ini meliputi penggunaan perisai radiasi pada dinding ruangan, penerapan asumsi konservatif seperti beban kerja maksimum, faktor penggunaan dan okupansi yang diperbesar, serta laju paparan atau kebocoran radiasi maksimum serta turut mempertimbangkan adanya produksi neutron hasil interaksi sekunder dari proton. Sistem pengaman mencakup saling kunci (interlock) untuk kendali akses darurat, sistem penguncian elektrik dan mekanik pada pintu masuk, serta tombol penghenti kedaruratan. Desain fasilitas harus mempertimbangkan hasil penyelidikan tanah, perhitungan beban konstruksi, gempa, dan bebas banjir, dengan hanya satu pintu masuk yang dilengkapi alat pemeriksaan kontaminasi, fasilitas dekontaminasi, dan penyiram. Selain itu, fasilitas harus memiliki indikator operasi siklotron, ventilasi udara, sistem filtrasi udara buang, detektor kebakaran, ruang penyimpanan material teraktivasi, serta lantai dan dinding beton licin yang dilapisi cat epoxy resin.

Sistem filtrasi udara buang pada siklotron harus dirancang dengan jarak yang memadai antara filter dan sensor radiasi atau menggunakan penahan radiasi untuk melindungi sensor. Jarak ini harus sesuai dengan ketentuan penahan radiasi, dengan memastikan nilai yang terukur berada dalam standar deviasi latar dan mempertimbangkan jumlah maksimum radioisotop cair yang mungkin menempel akibat kondensasi. Selain itu, nilai latar yang digunakan harus berdasarkan rata-rata pengukuran selama beberapa hari atau dalam kondisi tanpa radiasi kecuali radiasi alami.

- Ruang catu daya

Ruang catu daya siklotron sebaiknya dirancang untuk mendukung operasi siklotron secara optimal dengan mempertimbangkan aspek keselamatan dan efisiensi. Ruang ini harus dilengkapi dengan sistem

pendingin untuk menjaga suhu peralatan, ventilasi yang memadai untuk mencegah akumulasi panas, serta perlindungan terhadap gangguan listrik seperti lonjakan tegangan. Selain itu, ruangan harus memiliki tata letak yang memungkinkan akses mudah untuk perawatan dan inspeksi, dilengkapi dengan sistem deteksi kebakaran, dan memenuhi standar keselamatan radiasi serta kelistrikan.

- Ruang pendingin

Ruang pendingin untuk siklotron adalah area khusus yang menampung sistem air pendingin yang berfungsi untuk mengontrol suhu peralatan siklotron selama operasi.

- Peralatan siklotron

Peralatan siklotron harus memenuhi sertifikat penggunaan tanda SNI atau sertifikat standard lain yang setara dan tertelusur ke standard internasional.

- Sistem pengoperasian siklotron

Sistem pengoperasian Siklotron meliputi

- Sistem air pendingin;

Ruang pendingin siklotron harus dilengkapi dengan sistem air demineral yang memenuhi spesifikasi pabrikan, termasuk hambatan jenis, temperatur, dan tekanan yang sesuai. Sistem ini harus memastikan level air demineral mencukupi, memiliki katup yang berfungsi sesuai kebutuhan, serta dilengkapi dengan pompa untuk mendukung sirkulasi air pendingin secara optimal.

- Sistem magnet atau ion;

- Sistem vakum;

Sistem vakum siklotron harus dilengkapi dengan pompa vakum dan manometer vakum. Pompa vakum mencakup jenis vakum rendah (mekanik, rotary, dan sejenisnya) dan vakum tinggi (difusi, turbo, kriogenik, dan sejenisnya). Manometer vakum terdiri atas manometer vakum rendah (termokopel atau sejenisnya) dan manometer vakum tinggi (ionisasi katoda dingin dan panas). Sistem ini harus dilengkapi dengan fungsi pengaman saling kunci antar komponen, termasuk filamen pompa difusi yang terhubung dengan sensor panas serta

filamen panas pompa difusi yang terhubung dengan manometer.

- *beam run* di Siklotron;
- iradiasi target;
- sistem pengaman saling kunci; dan
- sistem radiofrekuensi

c. Fasilitas produksi radiofarmaka

- Hot laboratory

Hot Laboratory harus dilengkapi dengan pengamanan untuk mencegah akses orang yang tidak berkepentingan, peralatan untuk menjaga kebersihan dan mencegah kontaminasi, serta fasilitas penyimpanan sementara limbah radioaktif. Selain itu, laboratorium ini harus memiliki penahan radiasi untuk melindungi personel, area untuk mencuci peralatan terkontaminasi, fasilitas khusus untuk pakaian protektif, tempat cuci tangan, kamar mandi darurat untuk dekontaminasi, dan monitor kontaminasi.

- Peralatan pemisahan dan pemurnian radionuklida dan sintesis radiofarmaka

Berikut ini adalah peralatan pemisahan dan pemurnian radionuklida dan sintesis radiofarmaka:

- *Lemari asam*
- *Glovebox*
- *Manipulator box*
- *Hotcell*

Berkaitan dengan *Hotcell*, terdapat persyaratan yang harus dipenuhi yaitu:

- a) memiliki sistem ventilasi sehingga memiliki tekanan negatif dibandingkan dengan tekanan di daerah luar untuk mencegah kontaminasi radioaktif;
- b) dilengkapi dengan filter *high efficiency particulate air* (HEPA) untuk aliran udara yang masuk (*inlet*) dan keluar (*outlet*);
- c) memiliki sistem pengaman saling kunci yang berfungsi dengan baik;
- d) dilengkapi dengan saluran disinfektan untuk membersihkan

bagian dalam *Hot Cell*;

- e) memiliki isolator yang menjaga kondisi kedap udara; dan
- f) memiliki dinding *Hot Cell* yang dilapisi perisai radiasi sehingga Dosis Efektif yang diterima oleh Pekerja Radiasi tidak melampaui pembatas dosis dari permukaan dinding terluar.

- Peralatan dispensing radiofarmaka
- Peralatan kendali mutu.

Berikut ini adalah peralatan kendali mutu yang harus dimiliki oleh fasilitas:

- alat ukur kemurnian Radioisotop;
- alat ukur kemurnian radiokimia;
- alat pengukur aktivitas;
- alat penentu bebas pirogen;
- alat uji sterilitas; dan
- alat ukur derajat keasaman (pH)

2. Kendali Mutu Produk

Kendali mutu radiofarmaka dilakukan untuk memastikan produk memenuhi aspek keselamatan dan kemanjuran (efficacy). Aspek keselamatan meliputi apyrogenic, sterilitas, radiotoksisitas, dan toksisitas kimia. Sementara untuk aspek kemanjuran, meliputi specificity, sensitivitas, dan biodistribusi.

Selain hal di atas, kendali mutu produk dimulai dari pemeriksaan bahan baku, proses produksi, sampai dengan pengujian produk radiofarmaka. Kendali mutu merupakan bagian tidak terpisahkan dari sistem manajemen yang dimiliki fasilitas.

Lingkup pengujian produk radiofarmaka yang perlu dilakukan adalah

- kemurnian Radioisotop;
- kemurnian radiokimia;
- konsentrasi radioaktif;
- kemurnian kimia;
- ukuran partikel;
- derajat keasaman;
- distribusi biologis;

- studi stabilitas;
- uji sterilitas dan;
- uji endotoksin bakteri.

3. Pengelolaan Limbah Radioaktif

Pemegang izin wajib mengelola limbah yang dihasilkan dari kegiatan produksi radioisotop untuk radiofarmaka, seperti limbah bahan target, radioaktif sisa yang tidak digunakan lagi, material terkontaminasi dan limbah lainnya yang mengandung radioaktif.

D. Verifikasi Keselamatan

Pemegang izin wajib melakukan verifikasi keselamatan pada tahap komisioning, operasi dan dekomisioning. Verifikasi keselamatan dilakukan melalui:

1. Pengkajian keselamatan sumber radioaktif

Pengkajian keselamatan sumber radioaktif dilakukan untuk memastikan produksi radioisotop dan radiofarmaka memenuhi tingkat keselamatan. Pengkajian yang dapat dilakukan adalah terkait dengan pengujian produk radiofarmaka.

2. Pemantauan dan pengukuran parameter keselamatan

Parameter keselamatan yang perlu dipantau adalah pemantauan paparan radiasi dan kontaminasi di fasilitas terkait dengan produksi radioisotop untuk radiofarmaka.

E. Rangkuman

1. Persyaratan Keselamatan

Berdasarkan Peraturan Kepala BAPETEN No. 6 Tahun 2020, persyaratan keselamatan radiasi dalam produksi radioisotop untuk radiofarmaka meliputi persyaratan manajemen, persyaratan proteksi radiasi, persyaratan teknis, dan verifikasi keselamatan.

2. Persyaratan Manajemen

a) Penanggung Jawab Keselamatan Radiasi adalah Pemegang Izin dan personel terkait pelaksanaan produksi radioisotop untuk radiofarmaka

b) Budaya Keselamatan

Budaya keselamatan merupakan tanggung jawab setiap elemen penanggungjawab keselamatan

c) Pemantauan Kesehatan

Pemantauan kesehatan meliputi Pemeriksaan kesehatan umum dan khusus, Konseling, penatalaksanaan kesehatan dan Rekaman hasil pemantauan kesehatan.

d) Personel

Personel yang terlibat meliputi Petugas Proteksi Radiasi, Operator Produksi, Supervisor Produksi, Petugas Perawatan, Supervisor Perawatan dan Petugas Kendali Mutu.

e) Pendidikan dan Pelatihan

Pemegang izin wajib memfasilitasi pelatihan proteksi dan keselamatan radiasi bagi personel, meliputi Peraturan ketenaganukliran, efek biologi radiasi, prinsip proteksi dan keselamatan radiasi, peralatan produksi, dan tindakan darurat.

f) Rekaman dan Laporan

Rekaman wajib meliputi Data inventarisasi produk radioisotop, riwayat operasi siklotron, hasil pemantauan kesehatan, hasil pemantauan terkait radiasi, hasil kalibrasi peralatan, data pelatihan, hasil verifikasi keselamatan, dan data pengelolaan limbah radioaktif. Laporan wajib disampaikan melalui B@LIS Inspeksi Keselamatan Radiasi.

3. Persyaratan Proteksi Radiasi

a) Justifikasi

Kegiatan produksi radioisotop harus memiliki manfaat yang lebih besar daripada risikonya, dengan mempertimbangkan kebutuhan, teknologi, personel, dan pengelolaan limbah.

b) Optimasi

Membatasi paparan radiasi serendah mungkin melalui pembatas dosis untuk pekerja dan masyarakat.

c) Limitasi Dosis

- NBD Pekerja Radiasi: Tidak boleh melebihi 20 mSv per tahun. NBD Masyarakat: Tidak boleh melebihi 0,3 mSv per tahun.
- Pembagian Daerah Kerja terdisi dari daerah pengendalian, dan daerah supervisi
- Pemantauan paparan radiasi dan dosis perorangan
- Pemenuhan perlengkapan proteksi radiasi

4. Persyaratan Teknis

a) Fasilitas Produksi

- Fasilitas penerimaan dan penyimpanan bahan target
- Fasilitas siklotron: Ruang Siklotron, ruang catu daya, ruang pendingin, peralatan siklotron, sistem pengoperasian siklotron,
- Fasilitas Produksi Radiofarmaka: Hot Laboratory, Lemari asam, glovebox, manipulator box, hotcell
- Peralatan dispensing radiofarmaka
- Peralatan Kendali Mutu: Alat ukur kemurnian radiokimia, sterilitas, dan aktivitas radioisotop.

b) Kendali Mutu Produk

Memastikan produk memenuhi aspek keselamatan dan kemanjuran.

c) Pengelolaan Limbah Radioaktif

Limbah bahan target, radioaktif sisa, dan material terkontaminasi harus dikelola sesuai standar keselamatan.

5. Verifikasi Keselamatan

Verifikasi keselamatan dilakukan pada tahap komisioning, operasi dan dekomisioning

F. Evaluasi

1. Apa yang harus dilakukan jika terjadi kontaminasi di daerah kerja?
 - A. Melakukan dekontaminasi di bawah pemantauan Petugas Proteksi Radiasi
 - B. Mengabaikan kontaminasi tersebut
 - C. Melaporkan ke supervisor produksi
 - D. Menutup daerah kerja

Jawaban: A

2. Apa yang termasuk dalam "optimisasi proteksi dan keselamatan radiasi"?
 - A. Membatasi paparan radiasi serendah mungkin
 - B. Meningkatkan produksi radioisotope
 - C. Mengurangi biaya operasional
 - D. Menyediakan fasilitas yang lebih modern

Jawaban: A

3. Apa yang harus dilakukan oleh Supervisor Perawatan dalam fasilitas produksi radioisotop?
 - A. Menyusun program perawatan fasilitas produksi radioisotop
 - B. Melakukan pemantauan kesehatan pekerja
 - C. Menyediakan alat pelindung diri
 - D. Melakukan pelatihan proteksi radiasi

Jawaban: A

4. Apa yang harus dilakukan dalam verifikasi keselamatan pada tahap komisioning?
 - A. Pengkajian keselamatan sumber radioaktif dan pemantauan parameter keselamatan
 - B. Menyusun jadwal produksi
 - C. Melakukan pemantauan kesehatan pekerja
 - D. Menyediakan alat pelindung diri

Jawaban: A

5. Apa yang termasuk dalam rekaman wajib yang harus disimpan oleh pemegang izin?
- A. Data inventarisasi jenis dan jumlah produk radioisotop
 - B. Jadwal libur pekerja radiasi
 - C. Rencana pengembangan fasilitas
 - D. Laporan keuangan tahunan

Jawaban: A

6. Apa yang dimaksud dengan "justifikasi" dalam produksi radioisotop untuk radiofarmaka?
- A. Proses penilaian keseimbangan risiko terhadap manfaat dalam kaitannya dengan penggunaan radioisotop hasil produksi untuk tujuan medis dan diagnostik
 - B. Proses evaluasi efektivitas teknik produksi dalam menghasilkan radioisotop dengan aktivitas spesifik yang tinggi
 - C. Proses penetapan kriteria keamanan dan keselamatan untuk meminimalkan paparan radiasi pekerja dan lingkungan
 - D. Proses penyusunan protokol pengelolaan radioisotop untuk menjamin efisiensi produksi dan pengurangan limbah

Jawaban: A

MATERI POKOK 5:

PRAKTIKUM PRODUKSI DAN KENDALI KUALITAS RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA



A. Praktikum Produksi Radioisotop dan Radiofarmaka berbasis Siklotron

1. Praktikum Produksi Radioisotop Flour-18 [^{18}F]

a. Pendahuluan

1. Latar Belakang

Flour-18 (^{18}F) adalah radioisotop yang memiliki masa 18,0009, waktu paruh 110 menit dan memancarkan positron. Radioisotop ^{18}F digunakan pada aplikasi teknologi *Positron Emission Tomography* (PET) untuk diagnosis kanker, gangguan neurologis, dan kardiologi. Praktikum ini bertujuan untuk memperkenalkan teknik produksi radioisotop ^{18}F dengan menggunakan siklotron.

2. Rincian Kegiatan Praktikum

- Persiapan alat dan bahan
- Proses produksi radioisotop ^{18}F menggunakan siklotron
- Diskusi hasil produksi

3. Tujuan Pembelajaran

- Menjelaskan teori dan prinsip dasar produksi radioisotop ^{18}F menggunakan siklotron
- Menyiapkan target air diperkaya (H_2^{18}O)
- Menyiapkan proses iradiasi
- Mengamati proses produksi radioisotop ^{18}F menggunakan siklotron.
- Menganalisis hasil produksi radioisotop ^{18}F menggunakan siklotron

b. Teori

- Prinsip reaksi inti pembentukan ^{18}F
- Prinsip preparasi target
- Prinsip pemisahan dan pemurnian ^{18}F
- Fungsi setiap bahan dan alat
- Aspek keselamatan dalam penanganan material radioaktif dan perangkat otomatis

c. Peralatan dan Bahan

2. Peralatan

- Manual pengoperasian siklotron
- Hot-cell untuk proses paska iradiasi
- Alat ukur aktivitas radioaktif (dose calibrator)
- Sep-Pak Cartridge untuk pemurnian

3. Bahan

- air diperkaya (H_2^{18}O)
- Sep-Pak Accell Plus QMA Plus Light Cartridge
- Gas argon, helium, nitrogen
- Acetonitrile
- Etanol

d. Langkah Kerja

1. Persiapan

- Melakukan Pre-initialization check, Initialize Cyclotron, dan post-initialization check (Form no. 1)
- Melakukan penyiapan reagen target (Form no.2)
- Mengisi form *Consumable Parts Before Beam* (Form no.3)
- Mengisi form *Rinse Before Beam* (Form no.4)

2. Iradiasi Target untuk Produksi ^{18}F

- Memasukkan parameter iradiasi (Form no.5) dan memulai iradiasi
- Mengamati proses iradiasi

3. Paska Iradiasi

- Mengisi form *Consumable Parts After Beam* (Form no.6)

- Mengisi form *Rinse After Beam* (Form no.7)

e. Data Praktikum

Form Produksi ¹⁸F

PRODUKSI F-18				
No Batch	:			
Tanggal Produksi	:	___/___/___	Jam	:
Tanggal Kadaluarsa	:	___/___/___	Jam	:

(14 jam setelah EOB)

1. Persiapan

Tabel 6. Lembar Data Persiapan Praktikum Produksi F-18

No	Kegiatan	Pengamatan	Paraf Operator
1	Pre-initialization check	Jam:
2	Initialize Cyclotron	Arus: μA Jam:
3	Post-initialization check	Jam:

2. Pergantian Reagen

Tabel 7. Lembar Data Pergantian Reagen Praktikum Produksi F-18

No	Kegiatan	Pengamatan	Paraf Operator
1	H ₂ ¹⁸ O water	
2	Water HPLC grade	

3. Consumable Parts Before Beam

Tabel 8. Lembar Data *Consumable Parts Before Beam* Praktikum Produksi F-18

No	Kegiatan	Pengamatan	Paraf Operator
1	Target Data	_____ μA-Hrs
2	Foil	# _____ Data: _____ μA-Hrs
3	Ion Source Data	_____ μA-Hrs

4. Rinse Before Beam

Tabel 9. Lembar Data Rinse Before Beam Praktikum Produksi F-18

No	Kegiatan	Pengamatan	Paraf Operator
1	Target Data	1. 2. 3.

5. Produksi F-18

Tabel 10. Lembar Data Produksi F-18

No	Kegiatan	Pengamatan	Paraf Operator
1	Computer Master	<input type="checkbox"/> R. Siklotron <input type="checkbox"/> R. Hotlab	
2	Request Master (jika menggunakan Komputer HOTLAB)	<input type="checkbox"/>	
3	Beamline 1 Product	<input type="checkbox"/>	
4	Target Position (#)	___	
5	Beam Current	_____ μA (max 40 μA)	
6	Irradiation time	_____ menit (max 120 menit)	
7	GO	Jam: _____	
8	Pump Syringe Init (3 loads not bubble)	<input type="checkbox"/>	
9	Pump Syringe (2 loads not bubble)	<input type="checkbox"/> Volume ____ mL	
10	Load pressure	_____ psig (after argon gas added) Jam: _____	
11	Pressure tidak turun drastis	<input type="checkbox"/>	
12	SOB (Start of Bombardment) Pressure Percent Transmission	Jam: _____ _____ psig	

No	Kegiatan	Pengamatan	Paraf Operator
	Ion Source Current Control/Feedback Print Screen (<i>Overview Cyclotron, Data Chart, Cyclotron Warch</i>)	_____ % _____/_____ <input type="checkbox"/>	
13	RUN 50% Pressure Percent Transmission Ion Source Current Control/Feedback Print Screen (<i>Overview Cyclotron, Data Chart, Cyclotron Warch</i>)	Jam: _____ _____ psig _____ % _____/_____ <input type="checkbox"/>	
14	RUN 90% Pressure Percent Transmission Ion Source Current Control/Feedback Print Screen (<i>Overview Cyclotron, Data Chart, Cyclotron Warch</i>)	Jam: _____ _____ psig _____ % _____/_____ <input type="checkbox"/>	
15	EOB (<i>End of Bombardment</i>) Final Pressure Deliver Activity F-18	Jam: _____ _____ psig Jam: _____ _____ mCi Jam: _____	

6. Rinse After Beam

Tabel 11. Lembar Data Rinse After Beam Praktikum Produksi F-18

No	Kegiatan	Pengamatan	Paraf Operator
1	Activity	_____ mCi Jam: _____
2	Venting	<input type="checkbox"/> V5 <input type="checkbox"/> V4

No	Kegiatan	Pengamatan	Paraf Operator
3	Pressure After Venting	_____ psig

7. Consumable Parts After Beam

Table 12. Lembar Data Consumable Parts After Beam Produksi F-18

No	Kegiatan	Pengamatan	Paraf Operator
1	Target Data	_____ μ A-Hrs
2	Foil	# _____ Data: _____ μ A-Hrs
3	Ion Source Data	_____ μ A-Hrs
4	Shutdown Cyclotron	<input type="checkbox"/>
5	Pass Master (Jika menggunakan komputer HOTLAB)	<input type="checkbox"/>
6	Logout	<input type="checkbox"/>
7	Input Data	<input type="checkbox"/>
8	Turn Off Fill IG	<input type="checkbox"/>

Catatan

f. Tugas

1. Jelaskan tahapan dalam produksi radioisotop ^{18}F
2. Hitung efisiensi produksi radioisotop ^{18}F
3. Diskusikan hasil produksi radioisotop ^{18}F
4. Buat laporan praktikum

2. Praktikum Produksi Radiofarmaka [¹⁸F]FDG

a. Pendahuluan

1. Latar Belakang

Fluorodeoxyglucose ([¹⁸F]FDG) adalah salah satu radiofarmaka yang aplikasi utamanya dalam teknologi *Positron Emission Tomography* (PET), digunakan untuk diagnosis kanker, gangguan neurologis, dan kardiologi. Praktikum ini bertujuan untuk memperkenalkan teknik sintesis radiofarmaka dan memastikan peserta memahami prosesnya, dari persiapan hingga hasil akhir.

2. Rincian Kegiatan Praktikum

- Persiapan alat dan bahan
- Proses sintesis [¹⁸F]FDG menggunakan perangkat otomatis
- Pembersihan dan perawatan alat pascaproduksi
- Diskusi hasil produksi dan analisis kuantitatif aktivitas radioaktif

3. Tujuan Pembelajaran

- Memahami teori dan prinsip dasar produksi [¹⁸F]FDG
- Mengoperasikan perangkat produksi radiofarmaka
- Melakukan pembersihan dan perawatan peralatan sesuai prosedur keselamatan
- Menganalisis hasil produksi melalui uji kualitas dasar

b. Teori

- Prinsip kerja sintesis [¹⁸F]FDG
- Reaksi kimia utama yang terlibat, termasuk peran [¹⁸F]fluoride sebagai isotop pemancar positron
- Fungsi setiap bahan (mannose triflate, Kryptofix®, larutan HCl).
- Aspek keselamatan dalam penanganan material radioaktif dan perangkat otomatis

c. Peralatan dan Bahan

1. Peralatan

- Modul sintesis otomatis (Explora FDG4 atau sejenisnya)
- Hot-cell untuk perlindungan radiasi

- Alat ukur aktivitas radioaktif (dose calibrator)
- Sep-Pak Cartridge untuk pemurnian
- Filter steril (0.2 μm) dan vial koleksi steril

2. Bahan

- [^{18}F]fluoride dari target iradiasi siklotron
- Mannose triflate
- Acetonitrile
- Kryptofix®/larutan karbonat
- Larutan HCl 2N
- Sterile water for injection

d. Langkah Kerja

5. Persiapan

- Pasang reagent pada modul sintesis sesuai urutan: air steril, acetonitrile, mannose triflate, Kryptofix®, dan HCl
- Siapkan vial koleksi steril dengan filter 0.2 μm
- Lakukan uji kebocoran modul (PIT dan VIT)

6. Sintesis [^{18}F]FDG

- Masukkan sejumlah [^{18}F]fluoride dengan aktivitas tertentu ke QMA trap
- Mulai sintesis dengan menjalankan resep sesuai prosedur modul
- Amati progress sintesis melalui tampilan monitor dan sensor radiasi

7. Pembersihan

- Setelah sintesis selesai, jalankan resep pembersihan otomatis menggunakan air steril dan acetonitrile

8. Penutupan

- Matikan modul setelah proses pembersihan terakhir selesai
- Pastikan area kerja bersih dan aman

e. Tugas

1. Jelaskan langkah-langkah produksi [^{18}F]FDG berdasarkan modul sintesis otomatis
2. Hitung efisiensi transfer radioaktivitas dari [^{18}F]fluoride ke produk akhir

3. Diskusikan pentingnya pembersihan rutin pada modul produksi
4. Buat laporan praktik yang mencakup hasil aktivitas produk akhir

B. Praktikum CPOB Radiofarmaka

a. Pendahuluan

1. Latar Belakang

Pembuatan radiofarmaka, seperti [^{18}F]FDG, memerlukan kontrol yang ketat terhadap setiap tahap produksi untuk memastikan produk akhir memiliki kualitas yang sesuai dengan standar. Salah satu tantangan yang sering dihadapi adalah ketika terjadi kegagalan dalam sistem produksi, seperti ketidaksesuaian aktivitas isotop [^{18}F] yang tidak sesuai dengan nilai yang diharapkan. Hal ini dapat memengaruhi kualitas dan keamanan produk radiofarmaka yang dihasilkan. Oleh karena itu, penting untuk memahami bagaimana mengidentifikasi dan menangani masalah tersebut melalui tindakan korektif dan preventif.

2. Rincian Kegiatan Praktikum

Kegiatan praktikum ini berfokus pada studi kasus kegagalan sistem dalam produksi [^{18}F]FDG, seperti ketidaksesuaian aktivitas produk bulk radioisotop F-18. Praktikan akan diminta untuk menganalisis penyebab kegagalan dan merumuskan corrective action serta preventive action yang tepat untuk mengatasi masalah tersebut.

3. Tujuan Pembelajaran

- Mempelajari proses produksi [^{18}F]FDG dan pengendalian kualitas yang diperlukan
- Mengidentifikasi dan menganalisis penyebab kegagalan dalam sistem produksi
- Merencanakan dan mengimplementasikan corrective action dan preventive action untuk memperbaiki dan mencegah masalah di masa depan

b. Teori

Teori yang berhubungan dengan praktikum ini meliputi:

- Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB): Pedoman yang harus diikuti dalam pembuatan radiofarmaka untuk memastikan kualitas dan keamanan produk

- Corrective Action and Preventive Action (CAPA): Proses untuk memperbaiki kesalahan yang terjadi dan mencegah kesalahan tersebut terjadi lagi di masa depan
- Produksi [¹⁸F]FDG: Proses produksi, termasuk sintesis F-18, pelabelan glukosa, dan pengujian aktivitas radioisotop

c. Peralatan dan Bahan

1. Peralatan

- Alat pelindung diri (APD), seperti masker, sarung tangan, jas lab
- Laminar flow hood atau ruang bersih
- Dose calibrator untuk pengujian aktivitas radioisotop F-18

2. Bahan

- Prekursor untuk sintesis [¹⁸F]FDG
- Radionuklida F-18
- Pelarut dan bahan kimia pendukung lainnya

d. Langkah Kerja

1. Simulasi Produksi dan Studi Kasus Kegagalan Produksi

- Simulasikan proses produksi [¹⁸F]FDG sesuai prosedur yang telah ditetapkan
- Hadapi situasi di mana terjadi kegagalan produksi, seperti ketidaksesuaian aktivitas produk F-18 (misalnya, terlalu rendah atau terlalu tinggi).

2. Menuangkan Kasus ke dalam Format CAPA

- Dokumentasikan kejadian kegagalan dalam format *Corrective Action and Preventive Action (CAPA)*
- Identifikasi masalah, akar penyebab, dan dampaknya terhadap produksi

3. Diskusi dengan Tim untuk Menentukan Penyebab Kegagalan, *Corrective Action*, dan *Preventive Action*

- Lakukan diskusi tim untuk menganalisis penyebab kegagalan, merumuskan langkah-langkah korektif untuk memperbaiki masalah, dan tindakan preventif untuk menghindari terulangnya kejadian serupa di masa depan.

e. Tugas

1. Analisis Kasus: Analisis penyebab ketidaksesuaian aktivitas produk F-18 dalam produksi [^{18}F]FDG
2. Tindakan Korektif dan Preventif: Menyusun dan menerapkan rencana corrective action dan preventive action berdasarkan hasil analisis kasus
3. Laporan Laporan Praktikum: Buat laporan yang mencakup deskripsi latar belakang, tujuan, langkah kerja, analisis kegagalan, tindakan yang diambil, dan hasil dari penerapan tindakan korektif dan preventif

C. Praktikum Kendali Kualitas Radioisotop dan Radiofarmaka Siklotron

a. Pendahuluan

1. Latar Belakang

Radioisotop dan radiofarmaka memainkan peran penting dalam berbagai aplikasi medis, terutama dalam diagnostik dan terapi. Kendali kualitas pada produk radioaktif ini sangatlah penting untuk memastikan keefektifan dan keamanannya bagi pasien. Praktikum ini dirancang untuk memberikan pemahaman mendalam tentang prosedur kendali kualitas yang digunakan dalam pengujian radioisotop dan radiofarmaka yang dihasilkan oleh siklotron.

2. Rincian Kegiatan Praktikum

Praktikum ini melibatkan pengenalan terhadap metode kendali kualitas, termasuk analisis radiokimia, pengujian kemurnian radionuklida, dan pengujian kemurnian kimia. Peserta akan belajar menggunakan peralatan seperti spektrometri gamma, kromatografi, dan perangkat lain yang relevan.

3. Tujuan Pembelajaran

- Memahami pentingnya kendali kualitas dalam produksi radioisotop dan radiofarmaka
- Menguasai prosedur pengujian kendali kualitas
- Memahami cara menggunakan peralatan laboratorium yang umum digunakan dalam kendali kualitas radioaktif
- Mengembangkan keterampilan analisis data dan interpretasi hasil pengujian

b. Teori

Teori yang berhubungan dengan praktikum ini meliputi:

- Prinsip kerja siklotron
- Sifat fisik dan kimia radioisotop yang dihasilkan
- Konsep dasar kendali kualitas, termasuk definisi dan parameter utama seperti kemurnian radionuklida, kemurnian radiokimia, dan stabilitas
- Metode analitik yang digunakan, seperti spektrometri gamma dan kromatografi lapis tipis (TLC)

c. Peralatan dan Bahan

1. Peralatan

- Spektrometer gamma
- Kromatografi lapis tipis (TLC scanner)
- Alat ukur aktivitas radioaktif (dose calibrator).
- Neraca analitik
- Pipet otomatis

2. Bahan

- Sampel radioisotop hasil siklotron
- Larutan standar untuk pengujian kemurnian kimia
- Pelarut untuk kromatografi (misalnya, etanol, metanol, aseton)
- Filter dan kertas kromatografi

d. Langkah Kerja

1. Persiapan

- Pastikan seluruh peralatan telah dikalibrasi
- Kenakan alat pelindung diri (APD) sesuai protokol keamanan radiasi
- Siapkan sampel radioisotop dan bahan kimia yang dibutuhkan

2. Prosedur Praktikum

a. Pengujian Kemurnian Radionuklida

1. Nyalakan spektrometer gamma dan kalibrasi alat menggunakan sumber standar radionuklida.
2. Pastikan detektor berada dalam kondisi optimal.
3. Tempatkan sampel ^{18}F -FDG dalam wadah vial khusus yang kompatibel dengan detektor.
4. Letakkan sampel pada posisi yang sesuai di detektor spektrometer gamma.
5. Rekam spektrum energi selama durasi yang cukup (misalnya, 5-10 menit) untuk mendapatkan data yang akurat.
6. Identifikasi puncak energi pada spektrum (harus menunjukkan puncak energi karakteristik ^{18}F pada sekitar 511 keV).
7. Pastikan tidak ada puncak energi lain yang signifikan, yang dapat mengindikasikan kontaminasi radionuklida.

b. Pengujian Kemurnian Radiokimia

1. Siapkan pelarut fase gerak, misalnya campuran asetonitril dan air dalam rasio tertentu.
2. Siapkan kertas kromatografi (misalnya, ITLC-SG) dan tandai titik awal.
3. Ambil 1-2 μL sampel ^{18}F -FDG dan teteskan pada titik awal pada kertas kromatografi.
4. Jalankan kertas kromatografi di dalam wadah tertutup berisi pelarut hingga mencapai garis akhir.
5. Keringkan kertas dan pindahkan ke TLC scanner.
6. Rekam hasil menggunakan detektor radioaktif pada TLC scanner.
7. Hitung persentase kemurnian radiokimia dengan membandingkan area puncak ^{18}F -FDG terhadap puncak lainnya.

c. Pengujian Kemurnian Kimia

1. Nyalakan kromatografi gas dan lakukan pemanasan kolom hingga mencapai suhu stabil sesuai spesifikasi metode.
2. Injeksi standar acetonitrile dan etanol pada konsentrasi yang telah ditentukan.
3. Rekam kromatogram untuk memastikan alat telah terkalibrasi.
4. Ambil sampel [^{18}F]FDG sebanyak 1-2 mL.
5. Injeksi sampel ke dalam kolom kromatografi gas.
6. Rekam kromatogram dan identifikasi puncak yang sesuai dengan acetonitrile dan etanol.
7. Bandingkan area puncak acetonitrile dan etanol dalam sampel dengan standar yang telah dikalibrasi.
8. Hitung kadar acetonitrile dan etanol dalam sampel berdasarkan kurva kalibrasi.

3. Penutup

- Pastikan semua sampel, pelarut, dan kertas kromatografi yang telah digunakan ditangani sesuai protokol limbah radioaktif
- Bersihkan area kerja dengan detektor kontaminasi untuk memastikan tidak ada residu radioaktif
- Matikan semua peralatan dan simpan dengan aman sesuai prosedur

e. Tugas

1. Membuat laporan hasil praktikum yang mencakup:
 - Data spektrum gamma
 - Hasil analisis TLC
 - Evaluasi kemurnian kimia
2. Menjawab pertanyaan berikut:
 - Mengapa kendali kualitas penting dalam produksi radioisotop?
 - Apa yang terjadi jika kemurnian radiokimia tidak memenuhi standar?
 - Sebutkan metode lain yang dapat digunakan untuk kendali kualitas!
3. Menyusun presentasi singkat mengenai hasil praktikum

DAFTAR PUSTAKA

- Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). (2022). Peraturan BPOM No 12 Tahun 2022 tentang pedoman cara pembuatan obat yang baik di rumah sakit. Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). (2024). Peraturan BPOM No 7 Tahun 2024 tentang standar cara pembuatan obat yang baik. Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry: Gillings, N., et al. (2021). Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 6(8). <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00123-2>
- Gillings, N., Todde, S., Behe, M., & others. (2020). EANM guideline on the validation of analytical methods for radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 5(7). <https://doi.org/10.1186/s41181-019-0086-z>
- Gillings, N., Urquhart, R., Elsinga, P., & Todde, S. (2021). Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 6(8). <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00123-2>
- I Kambali. (2021). Estimations of fluorine-18 production yields from 13-MeV proton bombardment of enriched water target, *J. Phys.: Conf. Ser.* 1825 012080.
- International Atomic Energy Agency (IAEA). (2008). *Cyclotron produced radionuclides: principles and practice*. — Vienna: (Technical reports series, ISSN 0074–1914; no. 465) STI/DOC/010/465. ISBN 978–92–0–100208–2.
- International Atomic Energy Agency (IAEA). (2009). *Cyclotron produced radionuclides: physical characteristics and production methods*. — Vienna:

(Technical reports series, ISSN 0074–1914 ; no. 468) STI/DOC/010/468. ISBN 978–92–0–106908–5.

International Atomic Energy Agency (IAEA). (2009). Cyclotron produced radionuclides: guidelines for setting up a facility. — Vienna: (Technical reports series, ISSN 0074–1914 ; no. 471). STI/DOC/010/471. ISBN 978–92–0–103109–9.

International Atomic Energy Agency (IAEA), (2012), Cyclotron produced radionuclides: operation and maintenance gas and liquid targets. — Vienna: (IAEA radioisotopes and radiopharmaceuticals, ISSN 2077–6462 ; no. 4) STI/PUB/1563. ISBN 978–92–0–130710–1.

International Atomic Energy Agency (IAEA), (2012), Cyclotron produced radionuclides: guidance on facility design and production of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose (FDG). — Vienna: (IAEA radioisotopes and radiopharmaceuticals series, ISSN 2077–6462 ; no. 3) STI/PUB/1515 ISBN 978–92–0–117310–2.

International Atomic Energy Agency (IAEA). (2021). IAEA TECDOC SERIES 1968: Production and quality control of fluorine-18 labelled radiopharmaceuticals. International Atomic Energy Agency.

Ming-Hsin Li, (2011), Cyclotron produced F-18 radionuclide: O-18 enriched water validation of the INER TR30/15 Cyclotron in Taiwan, Journal of Nuclear Medicine May, 52 (supplement 1) 1089.

RS. Kanker Dharmais. (2023). Formulir Produksi 18F.

Siemens Healthineers. (2009). Explora FDG4 Operator's Manual (Version 10237107-VFT-001-01). Siemens Healthcare USA, Molecular Imaging, Knoxville, TN.

Todde, S., Peitl, P. K., Elsinga, P., & others. (2017). Guidance on validation and qualification of processes and operations involving radiopharmaceuticals.

EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry, 2(8).
<https://doi.org/10.1186/s41181-017-0025-9>

U.S. Pharmacopeial Convention. (2006). Fludeoxyglucose F-18 injection. In USP-NF (United States Pharmacopeia and National Formulary). U.S. Pharmacopeial Convention.

World Health Organization (WHO). (2017). Monograph for (18F) fludeoxyglucose injection (Working document QAS/17.733). World Health Organization.
<https://www.who.int>

LAMPIRAN-LAMPIRAN

Lampiran 1. Laporan Praktikum Produksi Radiofarmaka [¹⁸ F]FDG	1
Lampiran 2. Laporan Praktikum Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) Radiofarmaka	1
Lampiran 3. Laporan Praktikum Kendali Kualitas Radioisotop dan Radiofarmaka Siklotron	1

Lampiran 1. Laporan Praktikum [¹⁸F]FDG

LAPORAN PRAKTIKUM [¹⁸F]FDG

1. Tuliskan latar belakang singkat mengenai pentingnya produksi [¹⁸F]FDG?

.....
.....
.....

2. Tuliskan tujuan dalam praktikum ini?

.....
.....
.....

3. Tuliskan peralatan dan bahan yang digunakan dalam praktikum ini?

Peralatan:

-
-
-
-
-
-

Bahan:

-
-
-
-
-
-

4. Tuliskan langkah-langkah kerja dari awal hingga akhir proses produksi [¹⁸F]FDG.

.....
.....
.....

5. Hasil Observasi

- Aktivitas [¹⁸F]FDG (MBq):
- Volume produk akhir (mL):
- Radiochemical Purity (%):
- Observasi visual:
- Kondisi peralatan setelah produksi:

6. Pembahasan

1. Apakah hasil sesuai dengan standar kualitas?

.....
.....

2. Analisis kemungkinan kesalahan atau deviasi yang terjadi:

.....
.....

7. Tuliskan kesimpulan mengenai hasil praktikum.

.....
.....

Lampiran 2. Laporan Praktikum Cprob Radiofarmaka

LAPORAN PRAKTIKUM CPOB RADIOFARMAKA

A. STUDI KASUS

Berdasarkan hasil validasi produksi [¹⁸F]FDG, tim produksi menemukan ketidaksesuaian signifikan dalam aktivitas F-18 yang dihasilkan. Data dari produksi radioisotop F-18 bulk menunjukkan rerata aktivitas yang diharapkan adalah 10 Ci, namun pada kasus ini hanya tercatat 5 Ci, yang jauh lebih rendah dari nilai yang seharusnya. Hal ini menimbulkan potensi masalah dalam kualitas dan efektivitas radiofarmaka yang dihasilkan. Selain itu, pemeriksaan terhadap checklist praproduksi juga menunjukkan adanya kekurangan, di mana beberapa kolom penting, seperti sisa jumlah target dalam bentuk mL, tidak diisi dan tidak terdapat tanda tangan persetujuan (T/T) yang menunjukkan validitas pengawasan. Untuk mengatasi masalah ini, tolong dibuatkan CAPA yang mengidentifikasi penyebab ketidaksesuaian tersebut dan langkah-langkah perbaikan serta pencegahan yang perlu diambil agar kejadian serupa tidak terulang kembali di masa depan.

B. FORMAT TABEL CORRECTIVE ACTION AND PREVENTIVE ACTION

No	Temuan	Persyaratan	Kondisi Saat ini	GAP Analysis	Root Cause Analysis	CAPA	Batas Waktu Penyelesaian - Status	Penanggung Jawab	Bukti Perbaikan
						CA: PA:			
						CA: PA:			
						CA: PA:			

Keterangan Setiap Kolom:

1. No.

Nomor urut temuan yang tercatat pada laporan inspeksi.

2. Temuan

Deskripsi masalah atau temuan yang teridentifikasi selama inspeksi, misalnya ketidaksesuaian dalam kualitas atau prosedur produksi.

3. Persyaratan

Persyaratan yang berlaku berdasarkan CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik) atau peraturan lain yang relevan. Ini mencakup standar yang harus dipenuhi oleh industri farmasi.

4. Kondisi Saat ini

Kondisi nyata yang ditemukan di lapangan saat inspeksi dilakukan, misalnya ketidaksesuaian dalam hasil pengujian atau kurangnya dokumentasi prosedur.

5. GAP Analysis

Perbedaan antara kondisi yang ada dengan persyaratan yang harus dipenuhi. Ini membantu mengidentifikasi kekurangan dalam proses atau dokumentasi.

6. Root Cause Analysis

Penyebab utama yang mengarah pada terjadinya temuan tersebut. Ini bisa mencakup faktor teknis, manusia, atau prosedural.

7. CAPA (Corrective Action and Preventive Action)

Langkah-langkah perbaikan (CA) yang perlu diambil untuk mengatasi masalah yang ada, serta tindakan preventif (PA) untuk menghindari terulangnya masalah serupa di masa depan. Jika tidak ada tindakan preventif, harus ada justifikasi mengapa tidak diperlukan.

8. Batas Waktu Penyelesaian – Status

Jangka waktu yang ditetapkan untuk menyelesaikan tindakan perbaikan dan tindakan preventif, sesuai dengan kompleksitas dan urgensinya.

9. Penanggung Jawab

Nama orang atau tim yang bertanggung jawab untuk mengimplementasikan tindakan perbaikan dan pencegahan.

10. Bukti Perbaikan

Dokumen atau bukti yang menunjukkan bahwa tindakan perbaikan dan pencegahan telah dilaksanakan, seperti laporan uji, revisi SOP, atau bukti audit.

C. HASIL DISKUSI

D. KESIMPULAN

Lampiran 3. Laporan Praktikum Kendali Kualitas Radioisotop Kendali Kualitas Radioisotop Dan Radiofarmaka Siklotron

LAPORAN PRAKTIKUM KENDALI KUALITAS RADIOISOTOP KENDALI KUALITAS RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA SIKLOTRON

A. Pengujian Kemurnian Radionuklida

1. Kurva Spektrum Gamma

2. Tabel Pengujian

Sampel	Energi Terukur (keV)	Intensitas	Kesesuaian	Keterangan

3. Rumus Perhitungan

$$\text{Kemurnian Radionuklida}(\%) = \left(\frac{\text{Intensitas puncak energi target}}{\text{Total intensitas spektrum}} \right) \times 100$$

Keterangan:

- Intensitas puncak energi target: Nilai intensitas yang terdeteksi pada energi referensi 511 keV untuk [¹⁸F].

- Total intensitas spektrum: Jumlah seluruh intensitas yang terdeteksi pada spektrum energi.

4. Kesimpulan

Pengujian Kemurnian Radiokimia

1. Kurva Radiokromatogram

2. Tabel Pengujian

Sampel	Retention Time (menit)	Retention Time Referensi (menit)	Kesesuaian	Keterangan

3. Rumus Perhitungan

$$\text{Kemurnian Radiokimia}(\%) = \left(\frac{\text{AUC puncak } [^{18}\text{F}]\text{FDG}}{\text{Total AUC semua puncak}} \right) \times 100$$

Keterangan

- AUC puncak [¹⁸F]FDG: Area di bawah kurva puncak kromatografi yang sesuai dengan [¹⁸F]FDG.
- Total AUC semua puncak: Jumlah area di bawah kurva dari semua puncak yang terdeteksi pada kromatogram.

4. Kesimpulan

B. Pengujian Kemurnian Kimia

1. Kurva Kromatogram

2. Tabel Pengujian

Sampel	Pelarut	Konsentrasi Terukur (%)	Batas Konsentrasi (%)	Kesesuaian	Keterangan
	Asetonitril		0.04		
	Etanol		0.5		

3. Rumus Perhitungan

$$\% \text{ Pengotor Asetonitril} = \left(\frac{\text{AUC Puncak Asetonitril}}{\text{AUC Semua Puncak}} \right) \times 100$$

Keterangan

- AUC Puncak Asetonitril: Area yang diukur untuk zat asetonitril, rumus ini berlaku juga untuk pengotor etanol.
- AUC Semua Puncak: Jumlah dari semua area puncak yang terdeteksi, yang mencakup semua komponen yang ada (termasuk bahan aktif dan pengotor).

4. Kesimpulan