



BRIN
BADAN RISET
DAN INOVASI NASIONAL

BerAKHLAK
Berorientasi Pelayanan Akuntabel Kompeten
Harmonis Loyal Adaptif Kolaboratif

Kendali Kualitas Produk Radioisotop dan Radiofarmaka

**Pelatihan Pelatihan Petugas Keahlian
pada Fasilitas Radioisotop dan/atau
Radiofarmaka dari Reaktor**

Amal Rezka Putra



BIODATA



Pusat Riset Teknologi
Radioisotop, Radiofarmaka
dan Biodosimetri



1. PROFIL SINGKAT



Nama : Amal Rezka Putra



Jabatan : Peneliti Ahli Muda, QA Manager



Email : amal.rezka.putra@brin.go.id



Mobile : 085284480210



2. RIWAYAT PENDIDIKAN

- 2009–2013 S1 Farmasi (S.Si.)
- 2013–2014 Apoteker (Apt.)
- 2020–2022 S2 Ilmu Kimia (M.Si)



3. RIWAYAT PELATIHAN



2018

Training for foreign young researchers and engineers in Japan Atomic Energy Agency



JAPAN



2018

Regional AFRA Training Course Preparation and QC Tc-99m Radiopharmaceuticals



INDONESIA



2018

Regional Training Course on Cyclotron Based Radiopharmaceuticals



KOREA



2019

Regional Training Workshop on Production, Quality Control and Health Regulations for Radiopharmaceuticals



SINGAPORE



2022

Regional Training Course on Regulatory Aspects of Radiopharmaceuticals Production with GMP Requirements



MONGOLIA



2024

Joint IAEA-USA International School on Peaceful Uses of Nuclear Applications



AMERIKA



LATAR BELAKANG

1 Radioisotop dan radiofarmaka merupakan produk khusus yang digunakan dalam bidang kedokteran nuklir, baik untuk tujuan **diagnosis** maupun **terapi**. Karena produk ini mengandung radionuklida dan digunakan langsung pada manusia, maka **mutu, keamanan, efektivitas**, serta **kesesuaiannya terhadap standar** harus dikendalikan secara ketat sebelum produk digunakan.



Mutu **Keamanan** **Efektivitas** **Sesuai Standar**

2 Kendali kualitas atau **Quality Control/QC** adalah proses sistematis untuk memastikan bahwa produk memenuhi standar yang ditetapkan melalui kegiatan identifikasi, pengukuran, pengujian, validasi metode, pemantauan parameter kritis, serta pengendalian variabel yang dapat memengaruhi mutu produk. Dalam konteks radioisotop dan radiofarmaka, **QC** tidak hanya menilai aspek farmasetika, tetapi juga **aspek radioaktivitas, kemurnian radionuklida, kemurnian radiokimia, keamanan biologis, serta kesesuaian lingkungan produksi.**



Radioaktivitas **Kemurnian Radionuklida** **Kemurnian Radiokimia** **Keamanan Biologis** **Lingkungan Produksi**

3 Pengujian kualitas radiofarmaka harus mencakup parameter fisika, kimia, dan biologi, antara lain **visual, pH, osmolalitas, konsentrasi radioaktivitas, kemurnian radionuklida, kemurnian radiokimia, kemurnian kimia, endotoksin, sterilitas, dan integritas filter.** Parameter tersebut penting untuk menjamin bahwa produk yang dihasilkan aman, efektif, stabil, sesuai spesifikasi, dan layak digunakan dalam pelayanan kedokteran nuklir.



Steril **Aman** **Efektif** **Stabil** **Sesuai Spesifikasi** **Layak Digunakan**

MANFAAT PEMBELAJARAN



- 1** Memahami pentingnya kendali kualitas dalam menjamin keamanan dan efektivitas radioisotop/ radiofarmaka.



- 2** Mengetahui peran QC dalam menjaga konsistensi mutu produk radioisotop dan radiofarmaka.



- 3** Memahami hubungan antara hasil pengujian dengan keputusan pelulusan atau penolakan produk.



- 4** Mengetahui prinsip dasar pengukuran radioaktivitas dan aplikasinya dalam QC radiofarmaka.



- 5** Memahami parameter utama pengujian fisika, kimia, dan biologi pada produk radiofarmaka.



- 6** Meningkatkan kompetensi peserta dalam kegiatan produksi, pengujian mutu, interpretasi hasil, dan dokumentasi hasil QC.



- 7** Mendukung keselamatan pasien, keselamatan operator, serta kepatuhan terhadap regulasi dan standar farmakope.



KESELAMATAN PASIEN



KESELAMATAN OPERATOR



KEPATUHAN REGULASI & STANDAR



TUJUAN PEMBELAJARAN

Setelah mengikuti pembelajaran ini, peserta diharapkan mampu:

- 1** Menjelaskan prinsip dasar kendali kualitas produk radioisotop dan radiofarmaka.



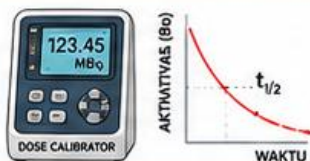
- 2** Menjelaskan konsep dasar radioisotop, radiofarmaka, kit radiofarmaka, dan senyawa bertanda.



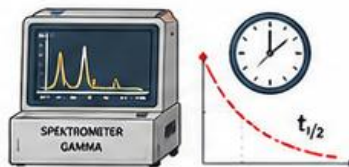
- 3** Mengidentifikasi jenis-jenis pengujian QC pada bahan baku, bahan pengemas, lingkungan produksi, produk antara, dan produk jadi.



- 4** Menjelaskan prinsip pengukuran radioaktivitas, satuan radioaktivitas, waktu paruh, aktivitas spesifik, konsentrasi radioaktif, serta koreksi peluruhan.



- 5** Menjelaskan metode pengujian kemurnian radionuklida menggunakan spektrometri gamma dan pengukuran waktu paruh.



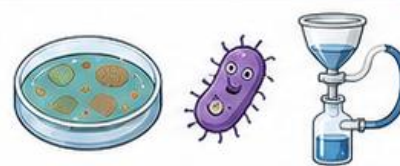
- 6** Menjelaskan pengujian kemurnian radiokimia menggunakan metode TLC, radio-TLC scanner, radio-HPLC, atau metode kromatografi lain.



- 7** Menjelaskan parameter pengujian kimia, seperti pH, osmolalitas, kemurnian kimia, pelarut sisa, logam sisa, dan kadar air.



- 8** Menjelaskan parameter pengujian biologi, seperti sterilitas, endotoksin/pirogenitas, dan integritas filter.



- 9** Mengidentifikasi instrumen yang digunakan dalam QC radioisotop/radiofarmaka.



- 10** Mengevaluasi hasil pengujian berdasarkan spesifikasi yang berlaku dan memahami dasar pengambilan keputusan mutu produk.



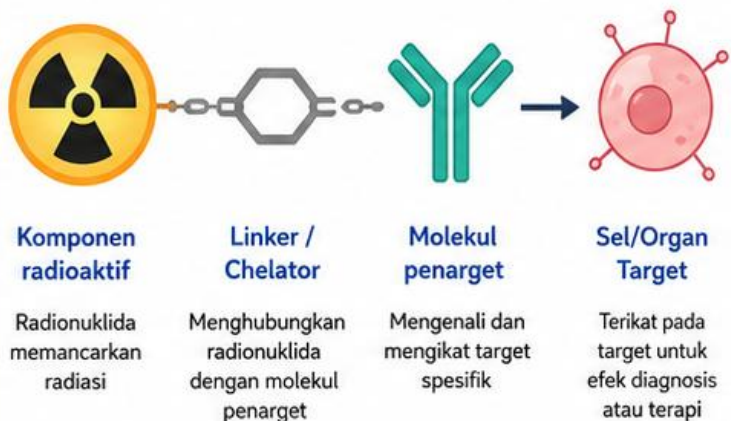
POKOK BAHASAN

1		Pendahuluan Kendali Kualitas Radioisotop/Radiofarmaka	10		Parameter Fisika Produk Jadi
2		Definisi dan Konsep Dasar	11		Parameter Kimia Produk Jadi
3		Prinsip Kendali Kualitas / Quality Control	12		Kemurnian Radiokimia
4		Alur QC Produk Radioisotop/Radiofarmaka	13		Parameter Biologi Produk Jadi
5		QC Lingkungan Produksi	14		Instrumen QC Radioisotop/Radiofarmaka
6		QC Bahan Pengemas	15		Contoh Spesifikasi dan Studi Kasus
7		QC Bahan Baku	16		Dokumentasi dan Jaminan Mutu Hasil Pengujian
8		Pengukuran Radioaktivitas	17		Kesimpulan dan Evaluasi
9		Identitas dan Kemurnian Radionuklida			

Radiofarmaka, Kit Radiofarmaka, dan Senyawa Bertanda

1 Radiofarmaka

Sediaan yang mengandung radionuklida untuk diagnosis atau terapi.



- ✓ Komponen radioaktif
- ✓ Molekul penarget
- ✓ Mengarah ke organ/sel target



2 Kit Radiofarmaka

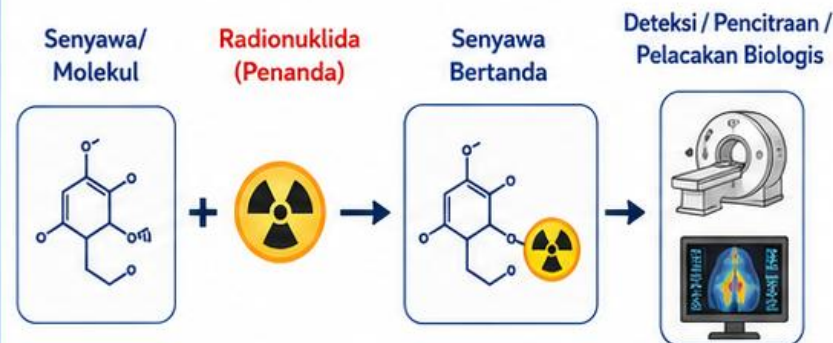
Sediaan nonradioaktif yang direkonstitusi dengan radionuklida sebelum digunakan.



Kit awalnya nonradioaktif. Setelah ditambahkan radionuklida, terjadi reaksi dan menjadi radiofarmaka siap pakai.

3 Senyawa Bertanda (Labeled Compound)

Senyawa yang diberi radionuklida sebagai penanda untuk pelacakan, pencitraan, atau evaluasi biologis.



- ✓ Radionuklida sebagai penanda
- ✓ Untuk tracing/imaging
- ✓ Dapat menjadi bagian radiofarmaka





Kendali kualitas (Quality Control/QC)

Kendali kualitas (Quality Control/QC) adalah proses sistematis untuk memastikan bahwa produk memenuhi standar yang ditetapkan dengan cara mengidentifikasi, mengukur, dan mengendalikan variabel yang dapat mempengaruhi kualitas.

Dalam konteks laboratorium atau manufaktur, QC mencakup

inspeksi, pengujian, validasi metode, dan pemantauan parameter kritis

untuk memastikan hasil yang akurat dan dapat diandalkan.



INSPEKSI



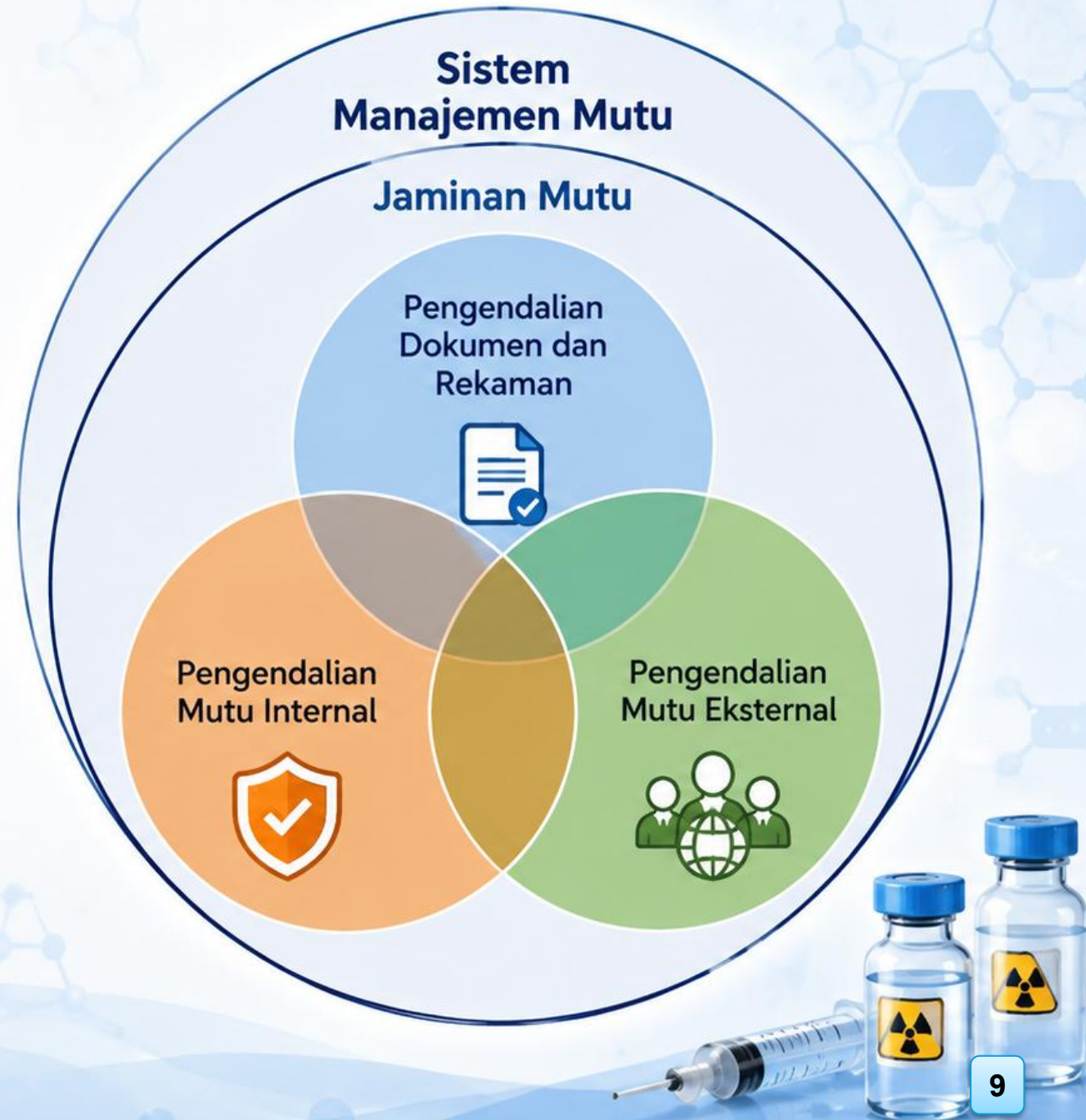
PENGUJIAN



VALIDASI
METODE



PEMANTAUAN
PARAMETER
KRITIS



PERIHAL PENTING DALAM QC

1



Kualifikasi Personil

Management laboratorium memastikan semua personil kompeten di bidangnya.

2



Kondisi Lingkungan

Memastikan kondisi lingkungan sesuai persyaratan sehingga tidak berpengaruh buruk terhadap hasil pengujian.

3



Validasi dan Verifikasi Metode

Laboratorium harus memastikan metode uji yang digunakan telah divalidasi dan diverifikasi untuk memastikan keandalan hasil.

4



Kinerja Instrumen

Secara berkala memastikan kondisi instrumen berkinerja baik dan terkalibrasi.

5



Pengendalian dan Ketertelusuran Data

Setiap hasil uji harus terdokumentasi dengan baik, termasuk ketertelusuran standar referensi yang digunakan.

6



Pengambilan Contoh

Laboratorium harus memiliki prosedur pengambilan contoh.

7



Jaminan Mutu Hasil Pengujian

Laboratorium harus memiliki prosedur pengendalian mutu untuk memantau validitas pengujian yang dilakukan.

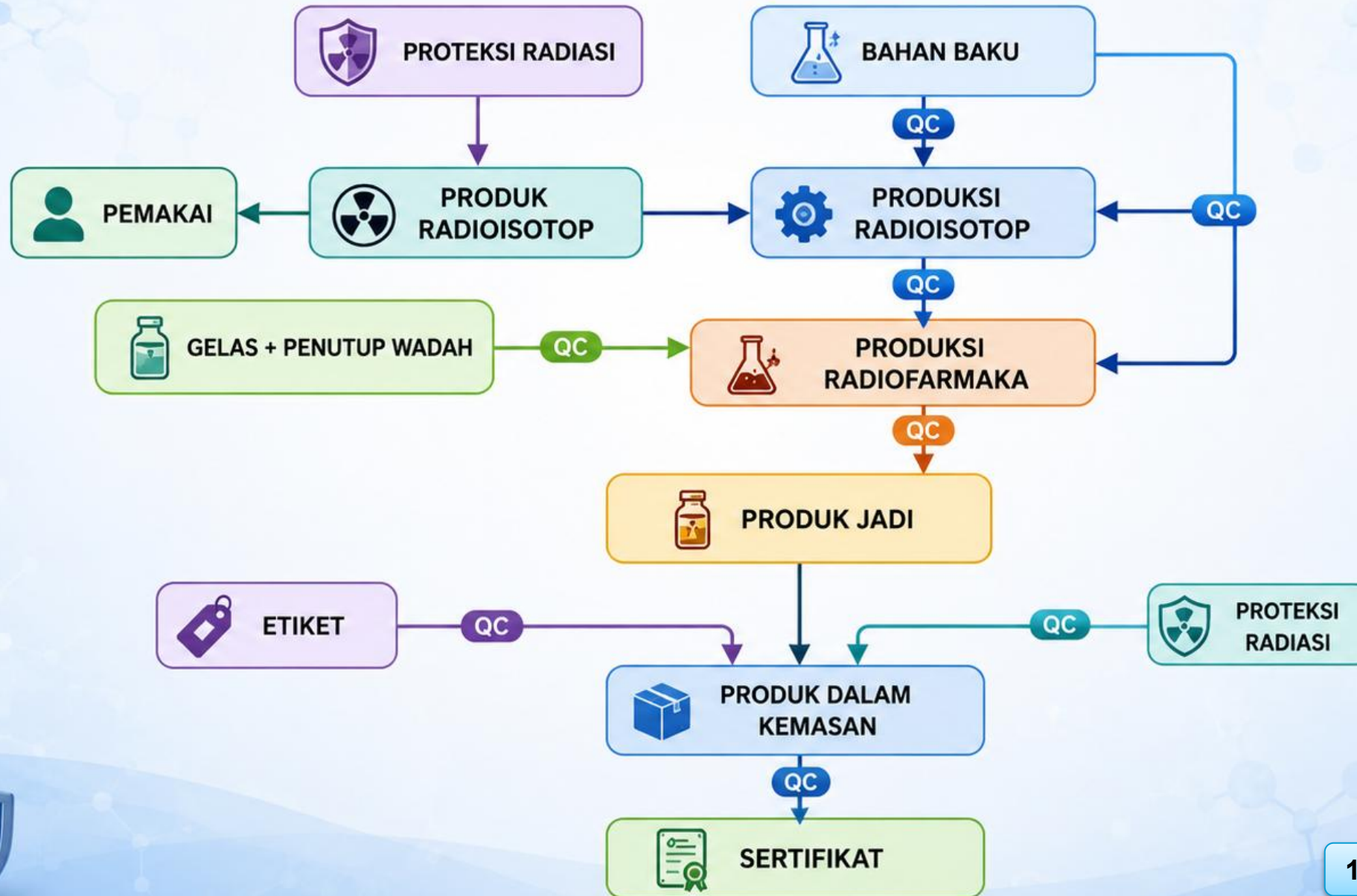
8



Manajemen Ketidaksesuaian

Laboratorium mengidentifikasi, menyelidiki, dan mengoreksi ketidaksesuaian hasil uji.

ALUR QC RADIOISOTOP RADIOFARMAKA



QC RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA



PEMANTAUAN LINGKUNGAN



- Clean Room - Positive Pressure
- Ante Room - Positive Pressure
- Hazardous Room - Negative Pressure



BATASAN PARTIKEL DI *CLEAN ROOM*

Parameter		Ukuran Partikel		
Kelas Ruang	Non operasional		Operasional	
	Jumlah maksimum partikel/m ³ yang diperbolehkan			
	>0,5 µm	>5 µm	>0,5 µm	>5 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Tidak ditetapkan	Tidak ditetapkan
E	3.520.000	29.000	Tidak ditetapkan	Tidak ditetapkan

BATASAN CEMARAN MIKROBA DI *CLEAN ROOM*

Parameter Batas Cemarkan Mikroba yang disarankan				
Kelas Ruangan	Sampel udara cfu/m ³	Cawan papir (diameter 90 mm) cfu/4 jam	Cawan kontak (diameter 55 mm) cfu/plate	Sarung tangan 5 jari cfu/ sarung tangan
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-
E	Tidak dipersyaratkan, industry dapat menentukan persyaratan sendiri			

QC BAHAN KEMAS



SPEKIFIKASI DAN SOP QC BAHAN KEMAS

	BADAN TENAGA NUKLIR NASIONAL PUSAT TEKNOLOGI RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA	Nomor: SBP 003/IR 01/TRR 3
	SPESIFIKASI BAHAN PENGEMAS VIAL	No. Revisi / Terbitan : 2/0
		Tgl. Berlaku: 25 Januari 2021
		Halaman: 4 dari 4

VIAL

A. RUANG LINGKUP

Vial merupakan bahan gelas berbentuk botol berwarna putih jernih. Vial ini digunakan sebagai bahan pengemas primer untuk wadah sediaan kit radiofarmaka.

B. SPEKIFIKASI

Karakteristik dimensi:

Ukuran vial 10 ml:

Tinggi : 4,605 - 4,705 cm

Diameter luar (badan) : 2,385 – 2,420 cm

Diameter dalam (leher) : 1,205 – 1,270 cm

Karakteristik fungsional :

Memenuhi syarat USP gelas tipe I

C. REFERENSI

1. U.S. Pharmacopeia 36, Physical Test (660) Container-Glass.

	BADAN TENAGA NUKLIR NASIONAL PUSAT TEKNOLOGI RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA	Nomor : SOP 016.003.064/IR 00 04/TRR 6
	SOP PENGUJIAN BAHAN PENGEMAS: VIAL 10 ML, SEPTA, DAN ALUMINIUM SEAL	No. Revisi / Terbitan : 0/0
		Tgl. Berlaku : 26 Januari 2021
		Halaman : 7 dari 24

1. TUJUAN

SOP ini dibuat sebagai pedoman dan acuan untuk memastikan bahwa vial, *aluminium seal*, dan septa yang digunakan sebagai bahan pengemas produk akhir memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan.

2. RUANG LINGKUP

Kendali Kualitas bahan pengemas merupakan salah satu dari rangkaian kegiatan produksi sediaan radiofarmaka senyawa bertanda. Pengujian kualitas bahan pengemas meliputi :

- a. Pemeriksaan fisik
- b. Pemeriksaan keseragaman volume
- c. Pemeriksaan kesempurnaan pemasangan tutup vial
- d. Pemeriksaan kealkalian

3. TANGGUNG JAWAB

Personil Lab uji bertanggung jawab untuk melaksanakan dan mengawasi kendali mutu bahan pengemas.

4. DEFINISI

-

5. REFERENSI

- 5.1 U.S. Pharmacopeia 36, Physical Test (660) Container-Glass.
- 5.2 USA. Department of Defense. (1989). Military Standard MIL-STD-105E. Sampling procedures for inspection by attributes.

6. SOP

Diagram alir SOP Pengujian Bahan Pengemas: Vial, Septa, dan *Aluminium Seal* dapat dilihat pada tabel sebagai berikut:

LAPORAN HASIL UJI BAHAN KEMAS

LAPORAN HASIL UJI (Report of Analytical Result)

No. QC-012-002-028/LURR/II/2021

Pemilik Sampel Uji (Source of Sample) : PTRR-BATAN
 Jenis Sampel Uji (Type of Sample) : Bahan Kemasan
 Tanggal Penerimaan Sampel (Date of Sampling) : 27 Januari 2021
 Tanggal Analisis (Date of Analysis) : 27-28 Januari 2021
 Jumlah Sampel Uji (Amount of Sample) : 50 (Lima Puluh)
 Uraian Sampel Uji (Description of Sample) : Vial 10 mL (No. bets: 6105100917),
 Septa (No. bets: HM2019120C-S),
 Aluminium Seal (No. bets: 0000006433)
 Kondisi Lingkungan (Environment Condition) : Suhu = 21,0 °C, RH = 56%
 Hasil Analisis (Result of Analysis)

No.	JENIS PENGUJIAN (Parameters)	STANDAR KEBERTERIMAAN (Range)	METODA ANALISIS (Method of Analysis)	HASIL ANALISIS (Result of Analysis)
1.	DIMENSI VIAL 10 ML (Tinggi, Diameter badan luar, dan Diameter dalam leher)	<u>Tinggi</u> 4,605-4,705 cm <u>Diameter badan luar</u> 2,385-2,420 cm <u>Diameter dalam leher</u> 1,205-1,270 cm	Pengukuran Jangka Sorong (SOP. 016.003.064/IR 00 04/TRR 6)	<u>Tinggi</u> 4,622-4,682 cm <u>Diameter badan luar</u> 2,392-2,413 cm <u>Diameter dalam leher</u> 1,220-1,262 cm Ketidakpastian pengukuran 0,005 cm
2.	DIMENSI SEPTA (Diameter)	1,715-1,815 cm	Pengukuran Jangka Sorong (SOP. 016.003.064/IR 00 04/TRR 6)	1,728-1,805 cm Ketidakpastian pengukuran 0,005 cm
3.	DIMENSI ALUMINIUM SEAL (Diameter dalam dan Tinggi)	<u>Tinggi</u> 0,705-0,780 cm <u>Diameter dalam</u> 1,950-2,095 cm	Pengukuran Jangka Sorong (SOP. 016.003.064/IR 00 04/TRR 6)	<u>Tinggi</u> 0,717-0,763 cm <u>Diameter dalam</u> 1,977-2,022 cm Ketidakpastian pengukuran 0,005 cm

4.	PENAMPAKAN FISIK VIAL (Kebersihan, Kecacatan, dan Kejernihan)	Vial bersih, jernih, dan tidak cacat (tidak pecah dan tidak retak)	Pengujian Visual (SOP. 016.003.064/IR 00 04/TRR 6)	Vial tampak bersih, jernih, dan tidak cacat (tidak pecah dan tidak retak)
5.	PENAMPAKAN FISIK SEPTA DAN ALUMINIUM SEAL (Kesesuaian bentuk, Kesesuaian warna, Keberadaan cacat, Kebersihan, dan Kerapihan pemotongan)	<u>Kesesuaian bentuk</u> Berkaki dua (septa); Silinder berongga (aluminium seal) <u>Kesesuaian warna</u> Abu-abu (septa); Perak (aluminium seal) <u>Keberadaan cacat</u> Tidak terdapat baret dan tidak penyok <u>Kebersihan</u> Tidak terdapat noda dan tidak berdebu <u>Kerapihan</u> Tidak terdapat serpihan	Pengujian Visual (SOP. 016.003.064/IR 00 04/TRR 6)	<u>Kesesuaian bentuk</u> Berkaki dua (septa); Silinder berongga (aluminium seal) <u>Kesesuaian warna</u> Abu-abu (septa); Perak (aluminium seal) <u>Keberadaan cacat</u> Tidak terdapat baret dan tidak penyok <u>Kebersihan</u> Tidak terdapat noda dan tidak berdebu <u>Kerapihan</u> Tidak terdapat serpihan
6.	KESERAGAMAN VOLUME VIAL (Kesamaan tinggi permukaan larutan uji)	<u>Kesamaan tinggi permukaan larutan uji</u> Tinggi permukaan larutan uji dalam vial-vial yang berjajar harus sama	Pengujian Keseragaman Volume Vial (SOP. 016.003.064/IR 00 04/TRR 6)	Semua tinggi permukaan larutan uji dalam vial-vial yang berjajar sama
7.	KESEMPURNAAN PEMASANGAN TUTUP VIAL	<u>Kesempurnaan pemasangan tutup vial</u> Vial tidak bocor dan tidak retak; aluminium seal tidak penyok	Kesempurnaan Pemasangan Tutup Vial (SOP. 016.003.064/IR 00 04/TRR 6)	Semua vial uji tial tidak bocor dan tidak retak; semua aluminium seal tidak penyok
8.	KEALKALIAN (Resistensi hidrolitik)	<u>Resistensi hidrolitik</u> Larutan uji metil merah dalam vial tidak berubah menjadi kuning	Resistensi Hidrolitik (SOP. 016.003.064/IR 00 04/TRR 6)	Semua larutan uji metil merah dalam vial-vial tidak berubah menjadi kuning (memenuhi syarat resistansi hidrolitik sebagai kontainer gelas Tipe I)

LAMPIRAN QC PENAMPAKAN FISIK DAN KESERAGAMAN VOLUME

LAMPIRAN 2 PEMERIKSAAN PENAMPAKAN FISIK

Nomor bets/Tanggal produksi/Kode:

Vial 10 mL : 6105100917
Septa : HM2019120C-S
Aluminium seal : 0000006433

Kode Sampel	Vial 10 mL			Septa					Aluminium Seal				
	Kb	Kj	Kc	Ksb	Ksw	Kc	Kb	Kr	Ksb	Ksw	Kc	Kb	Kr
1	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
2	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
3	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
4	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
5	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
6	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
7	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
8	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
9	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
10	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
11	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
12	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
13	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
14	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
15	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
16	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
17	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
18	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
19	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
20	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
21	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
22	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
23	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
24	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
25	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
26	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
27	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
28	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
29	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M

LAMPIRAN 3 PEMERIKSAAN KESERAGAMAN VOLUME VIAL, KESEMPURNAAN PEMASANGAN TUTUP VIAL, DAN KEALKALIAN

Nomor bets/Tanggal produksi/Kode:

Vial 10 mL : 6105100917
Septa : HM2019120C-S
Aluminium seal : 0000006433

Kode Sampel	Keseragaman Volume Vial	Kesempurnaan Pemasangan Tutup Vial	Kealkalian
1	M	M	M
2	M	M	M
3	M	M	M
4	M	M	M
5	M	M	M
6	M	M	M
7	M	M	M
8	M	M	M
9	M	M	M
10	M	M	M
11	M	M	M
12	M	M	M
13	M	M	M
14	M	M	M
15	M	M	M
16	M	M	M
17	M	M	M
18	M	M	M
19	M	M	M
20	M	M	M
21	M	M	M
22	M	M	M
23	M	M	M
24	M	M	M
25	M	M	M
26	M	M	M
27	M	M	M
28	M	M	M
29	M	M	M

QC BAHAN BAKU

01



Pastikan COA bahan baku dari pabrik/pemasok sesuai dengan spesifikasi bahan baku yang telah ditetapkan

02



Jika diperlukan, verifikasi COA dari pabrik/pemasok dengan melakukan pengujian sendiri, terutama parameter kritis

03



Pastikan semua reagen yang disiapkan oleh bagian produksi telah diuji dan diluluskan oleh QC

04



Pastikan semua peralatan proses yang disiapkan oleh bagian produksi telah steril dan bebas pirogen



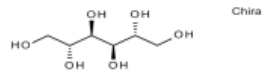
SPEKTRUM DAN LAPORAN HASIL UJI BAHAN BAKU

	BADAN TENAGA NUKLIR NASIONAL PUSAT TEKNOLOGI RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA	Nomor : SB.009/IR 01/TRR 3
		No. Revisi/Terbitan : 0/0
	SPEKTRUM BAHAN BAKU MANNITOL	Tgl. Berlaku : 02 Januari 2018 Halaman 1 dari 1

1. RUANG LINGKUP

Mannitol digunakan sebagai bahan pengisi dalam pembuatan kit etambutol, yang berfungsi sebagai senyawa pelestari dan untuk memudahkan proses pelarutan ketika ditambahkan dengan larutan Technetium-99m. Selain itu manitol digunakan juga tidak inkompatibilitas dengan zat aktif maupun zat tambahan yang ada dalam formula kit Etambutol.

2. STRUKTUR KIMIA



3. SPEKTRUM

- Nama Bahan : D(-)-Mannitol
- Rumus Molekul : $C_6H_{14}O_6$
- Bentuk : Serbuk kristal/ granular mengalir
- Warna : Putih/ hampir putih
- Identifikasi : Memenuhi uji identifikasi
- Kejernihan larutan : memenuhi uji kejernihan larutan
- Susut pengeringan (100 – 105°C, konstan) : 0,00 – 0,50%
- Kadar terhadap zat kering : 98,00 – 101,50%
- Escherichia coli* : Negatif *Escherichia coli*
- Pseudomonas aeruginosa* : Negatif *Pseudomonas aeruginosa*
- Penyimpanan (pengemas & kondisi ruang) : Suhu kamar 25°C
- Pabrik pembuat : Merck

3. ACUAN

- Katalog bahan, E. Merck/1.05983.0250
- Handbook of Pharmaceutical Excipient, Raymond C Rowe, Six Edition, 2009

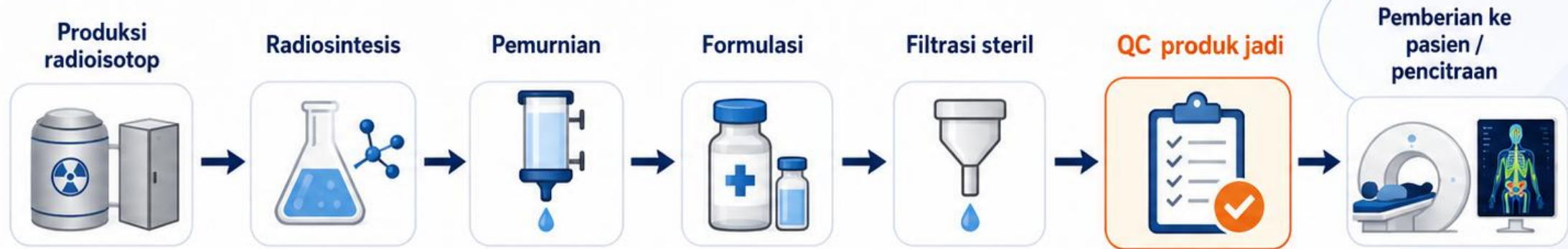
LAPORAN HASIL UJI (Report of Analytical Result)

Pemilik Sampel Uji (Source of Sample) : PTRR-BATAN
 Jenis Sampel Uji (Type of Sample) : Stannous chloride dihydrate
 Tanggal Penerimaan Sampel (Date of Sampling) : 31 Oktober 2019
 Tanggal Analisis (Date of Analysis) : 4 November 2019
 Jumlah Sampel Uji (Amount of Sample) : 1 (Satu) vial
 Uraian Sampel Uji (Description of Sample) : Stannous chloride dihydrate powder
 Kondisi Lingkungan (Environment Condition) : Suhu 24.5 °C RH= 52 %
 Hasil Analisis (Result of Analysis)

No.	JENIS PENGUJIAN (Parameters)	STANDAR KEBERTERIMAAN (Range)	METODA ANALISIS (Method of Analysis)	HASIL ANALISIS (Result of Analysis)
1.	PEMERIAN (Description)	Serbuk putih/ hampir putih (solid white/ almost white powder)	Pengamatan visual dengan kotak berlatarbelakang hitam dan putih (Visual observation with black and white background box) (SOP 016.003.041/IR 00 04/TRR 6)	Sesuai
2.	ANALISIS KATION Sn^{2+} (Cationic analysis of Sn^{2+} ions)	Menghasilkan endapan putih (resulting white precipitate)	Metode pengendapan (precipitation method) (SOP 016.003.041/IR 00 04/TRR 6)	Sesuai
3.	ANALISIS ANION Cl^- (Anionic analysis of Cl^- ions)	Menghasilkan endapan putih (resulting white precipitate)	Metode pengendapan (precipitation method) (SOP 016.003.041/IR 00 04/TRR 6)	Sesuai
4.	TITIK LELEH (Melting point)	35°C – 40°C	Melting Point Apparatus (SOP 050.3.111/IR 01 /TRR 3)	Sesuai
5.	SPEKTROSKOPI FTIR (Fourier-transform infrared spectroscopy)	pita absorpsi pada jangkauan bilangan gelombang 300 cm^{-1} – 320 cm^{-1} dan vibrasi pada jangkauan bilangan gelombang 2900 cm^{-1} – 3200 cm^{-1} (absorption band at peaks of 300 cm^{-1} – 320 cm^{-1} and vibrations at peaks of 2900 cm^{-1} – 3200 cm^{-1})	Fourier Transform Infra Red (FTIR) alpha Spectrometry (SOP 050.003.113/IR 00 01/TRR 3)	Sesuai

QC PRODUK JADI RADIOFARMAKA

Pengujian akhir untuk memastikan radiofarmaka aman, steril, memenuhi spesifikasi mutu, dan siap digunakan pada pasien.



Parameter Fisika

- Visual
- Kemurnian radionuklida



Parameter Kimia

- Kemurnian radiokimia
- Konsentrasi radioaktivitas (Bq/mL)
- pH
- Radioaktivitas jenis (Bq/massa)
- Kemurnian kimia
- Kadar air
- Osmolalitas



Parameter Biologis

- Sterilitas
- Endotoksin



Tujuan QC: memastikan produk akhir tepat radionuklida, tepat bentuk radiokimia, aman secara biologis, dan layak untuk penggunaan klinis.

SPEKIFIKASI DAN SOP QC PRODUK JADI

Samarium-153-EDTMP (T-Bone Kaef)

A. RUANG LINGKUP

Samarium-153-EDTMP (T-Bone Kaef) merupakan sediaan radiofarmaka yang berbentuk larutan injeksi dan digunakan untuk terapi paliatif kanker tulang primer dan metastasis.

B. KOMPOSISI

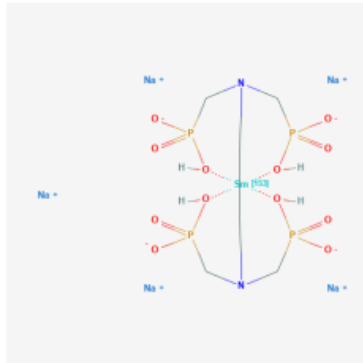
Tiap vial mengandung :

- | | |
|---|---------------|
| - Larutan $^{153}\text{SmCl}_3$ | 300 – 900 mCi |
| - Ethylene Diamine Tetra Methyl Phosphonate (EDTMP) | 300 mg |
| - Hydrochloride acid | qs |
| - Sodium hydroxide | qs |

C. SPESIFIKASI

- | | |
|------------------------------|---|
| 1. Bentuk | : Larutan Jernih |
| 2. pH | : 7,0 – 8,5 |
| 3. Sterilitas | : Steril |
| 4. Pirogenitas/ Endotoksitas | : Bebas pirogen atau endotoksin < 0,25 EU/mL. |
| 5. Kemurnian Radiokimia | : > 95 % |
| 6. Kemurnian Radionuklida | : > 99,8% |
| 7. Konsentrasi Radioaktif | : 50 mCi/mL $\pm$ 20% |

D. STRUKTUR MOLEKUL



E. PENYIMPANAN

Simpan pada suhu 2-8°C

	BADAN TENAGA NUKLIR NASIONAL PUSAT TEKNOLOGI RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA	Nomor : SOP 016.003.01/IR 00 04/TRR 6
	SOP PEMERIKSAAN DAN PENGUJIAN KUALITAS ^{153}Sm-EDTMP	No. Revisi / Terbitan : 5/0 Tgl. Berlaku : 22 Januari 2016
		Halaman : 7 dari 12

1. TUJUAN

SOP ini dibuat sebagai pedoman dan acuan dalam pemeriksaan dan pengujian terhadap mutu produk sediaan ^{153}Sm -EDTMP.

Tujuannya sebagai petunjuk mengenai langkah-langkah atau tahapan dalam Pelaksanaan Kendali Mutu terhadap fasilitas proses, bahan baku maupun bahan jadi atau produk sediaan dan harus dilaksanakan agar diperoleh hasil sesuai standar mutu yang telah ditentukan.

2. RUANG LINGKUP

Kendali Mutu adalah salah satu dari rangkaian kegiatan produksi sediaan ^{153}Sm -EDTMP yang digunakan dalam kedokteran Nuklir. Sediaan radiofarmaka ini harus telah memenuhi persyaratan sebagai obat suntik, oleh karena itu dalam proses pembuatannya harus diikuti dengan langkah pengawasan Kendali Mutu yang ketat pada setiap titik kontrol dari mulai peralatan, fasilitas proses, bahan baku dan penunjang sampai pada produk jadi.

Pemeriksaan dan pengujian mutu ^{153}Sm -EDTMP meliputi :

1. Pemeriksaan Visualitas/Kejernihan
2. Derajat keasaman (pH)
3. Konsentrasi Radioaktif
4. Kemurnian Radionuklida
5. Kemurnian Radiokimia
6. Sterilitas
7. Pirogenitas

3. TANGGUNG JAWAB

Personil Lab uji bertanggung jawab untuk melaksanakan dan mengawasi kendali mutu yang meliputi fungsi untuk melakukan kendali Mutu terhadap sampel yang diuji.

LAPORAN HASIL UJI PRODUK JADI



BADAN TENAGA NUKLIR NASIONAL
PUSAT TEKNOLOGI RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA
LABORATORIUM UJI RADIOISOTOP DAN
RADIOFARMAKA

KAWASAN PUSPIPTK - SERPONG - TANGERANG 15314
TEL.F. (021) 7563141, 75871831, FAX (021) 7563141
e-mail : ppi@batan.go.id



FM 001 SCP 012.002/IR 00 04/TRR 8

LAPORAN HASIL UJI (Report of Analytical Result) Nomor : QC-012-002-2020/IR/01/01/01/01/01

Pemilik Sampel Uji (Source of Sample) : PT Kimia Farma
Jenis Sampel Uji (Type of Sample) : Senyawa Beranda I-131 MIBG
Tanggal Pengambilan Sampel (Date of Sampling) : 01-Desember-2020
Tanggal Analisis (Date of Analysis) : 01-Desember-2020
Jumlah Sampel Uji (Amount of Sample) : 1 (Satu)
Uraian Sampel Uji (Description of Sample) : Senyawa Beranda I-131 MIBG No. Batch MIBG 049.09.K.30.20 /
ENDONEUROSCAN KASIP DIACONOSA 2 K038231
Kondisi Lingkungan (Environment Condition) : Suhu = 22.4°C RH = 54.8%
Hasil Analisis (Result of Analysis)

No	JENIS PENGUJIAN (Parameter)	STANDART KEBERTERIMAAN (Range)	METODA ANALISIS (Method of Analysis)	HASIL ANALISIS (Result of Analysis)
1	KEJERNIHAN *) (Clarity)	Jernih	Visual	Jernih
2	DERAJAT KEASAMAN (pH)	6.0 - 7.5	Indikator pH (SOP 012.002.002.00 04/IR/01/01/01/01)	6.50 Kritikalitas pengaliran 8.10
3	KONSENTRASI RADIOAKTIF (Radioactive Concentration)	2 - 10 mCi/ml	Dose Calibrator (SOP 012.002.002.00 04/IR/01/01/01/01)	Alat/Date saat pengaliran 3.57 mCi/ml Tgl. 01-12-2020 08:50 Alat/Date saat kalibrasi 3.24 mCi/ml Tgl. 01-12-2020 09:00 Alat/Date saat dikirim 3.56 mCi / 0.63 ml Tgl. 02-12-2020 09:00 Kritikalitas pengaliran 5.06%
4	KEMURNIAN RADIOFARMASIA (Radiochemical Purity)	> 99%	Spectrometer Gamma (SOP 012.002.002.00 04/IR/01/01/01/01)	99.980% Kritikalitas pengaliran 0.0050%
5	KEMURNIAN RADIOFARMASIA (Radiochemical Purity)	> 99%	Kromatografi Lapis Tipis (SOP 012.002.002.00 04/IR/01/01/01/01)	99.92% Kritikalitas pengaliran 0.01%

*) Tidak termasuk lingkup KAN

Tangerang Selatan, 01-Desember-2020
Manajer Teknis Pengujian,
Mulya, B.S.T
NIP. 19691103 199083 1 004

Catatan : Laboratorium hanya bertanggung jawab pada hasil analisis sampel uji yang diterima.
The laboratory is responsible for the result of analysis as it accepted.

Halaman 1 dari 1 halaman



PUSAT TEKNOLOGI RADIOISOTOP DAN RADIOFARMAKA
LABORATORIUM UJI RADIOISOTOP DAN
RADIOFARMAKA

TABEL PELURUHAN

No. Bagan : QC-012-002-2020/IR/01/01/01/01/01

RADIOISOTOP : I-131 MIBG	DATA PRODUK	
	Waktu Paruh : 8.02 Hari	
	Bentuk Produk : Senyawa Beranda I-131 MIBG Kons. Radioaktivitas : 3,28 mCi/ml Volume : 0,63 ml Total Radioaktivitas : 2,06 mCi Tanggal Kalibrasi : 02/12/2020 09:00	No. Batch : MIBG 049.09.K.30.20 Proksi : Proksi-Total Tgl. Produksi : 01/12/2020 08:50 Pengguna : RS Kanker Darmatan

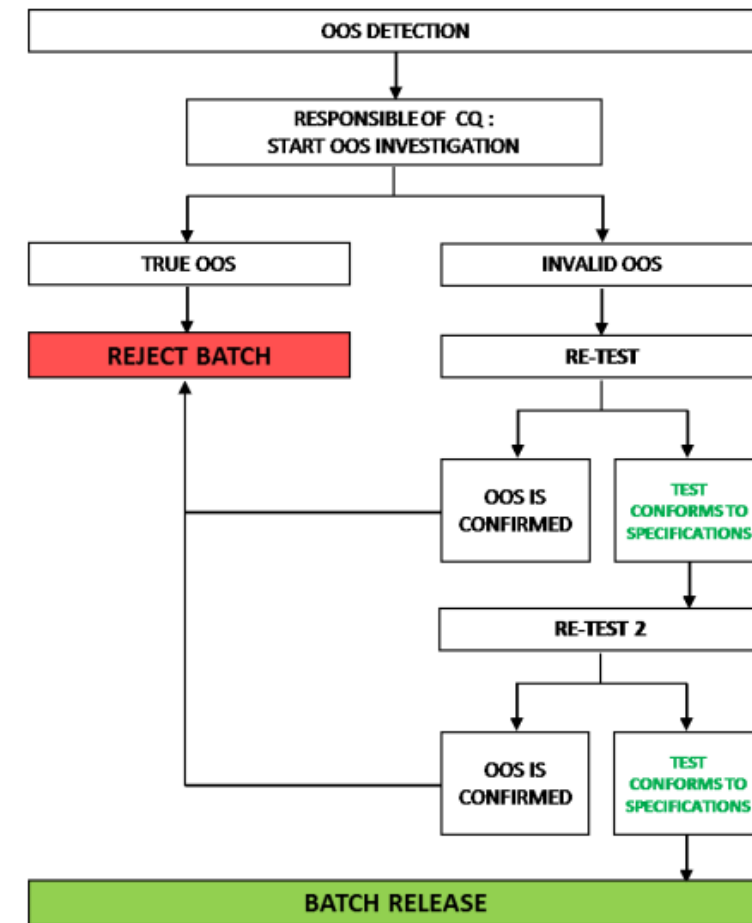
NO.	TANGGAL / JAM	KONS.RADIOAKTIVITAS mCi /ml	TOT. VOLUME ml	TOT. RADIOAKTIVITAS mCi	KETERANGAN
1	2020/12/01 09:00	3.28	0.63	2.06	
2	2020/12/03 09:00	3.01	0.63	1.89	
3	2020/12/04 09:00	2.78	0.63	1.77	
4	2020/12/05 09:00	2.53	0.63	1.59	
5	2020/12/06 09:00	2.32	0.63	1.46	
6	2020/12/07 09:00	2.13	0.63	1.34	
7	2020/12/08 09:00	1.95	0.63	1.23	
8	2020/12/09 09:00	1.79	0.63	1.13	
9	2020/12/10 09:00	1.64	0.63	1.03	
10	2020/12/11 09:00	1.51	0.63	0.95	
11	2020/12/12 09:00	1.38	0.63	0.87	
12	2020/12/13 09:00	1.27	0.63	0.80	
13	2020/12/14 09:00	1.16	0.63	0.73	
14	2020/12/15 09:00	1.07	0.63	0.67	
15	2020/12/16 09:00	0.98	0.63	0.61	
16	2020/12/17 09:00	0.90	0.63	0.56	
17	2020/12/18 09:00	0.82	0.63	0.52	
18	2020/12/19 09:00	0.75	0.63	0.47	
19	2020/12/20 09:00	0.68	0.63	0.44	
20	2020/12/21 09:00	0.63	0.63	0.40	
21	2020/12/22 09:00	0.58	0.63	0.37	
22	2020/12/23 09:00	0.53	0.63	0.34	
23	2020/12/24 09:00	0.48	0.63	0.31	
24	2020/12/25 09:00	0.45	0.63	0.28	
25	2020/12/26 09:00	0.41	0.63	0.26	
26	2020/12/27 09:00	0.38	0.63	0.24	
27	2020/12/28 09:00	0.35	0.63	0.22	
28	2020/12/29 09:00	0.32	0.63	0.20	
29	2020/12/30 09:00	0.29	0.63	0.18	
30	2020/12/31 09:00	0.27	0.63	0.17	
31	2020/12/31 09:00	0.24	0.63	0.15	

Out of Specification (OOS)

OOS adalah Peristiwa yang terjadi ketika hasil uji **QC yang diperoleh tidak sesuai dengan nilai penerimaan** yang telah ditetapkan sebelumnya;

OOS harus diselidiki secara hati-hati dan keputusan harus diambil oleh **orang yang bertanggung jawab**;

Ketika tren QC menunjukkan bahwa hasil berubah seiring waktu (*Out of Trends/ OOT*);



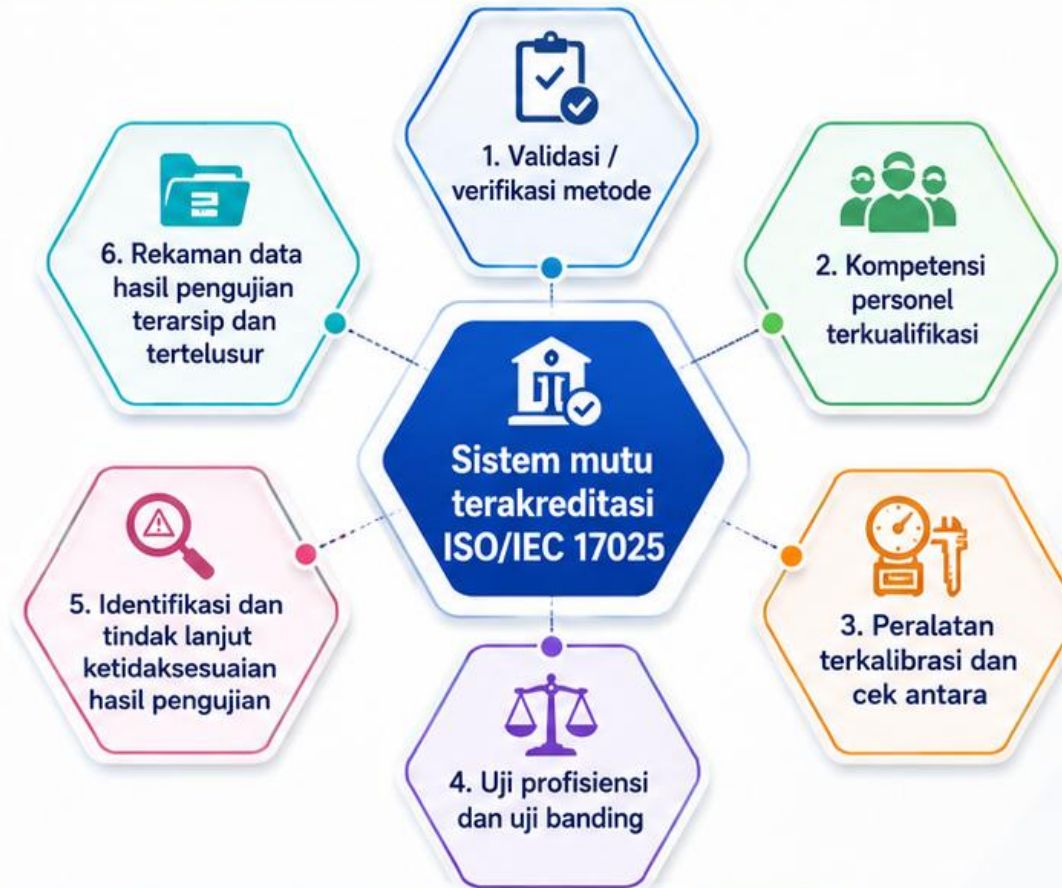
JAMINAN MUTU HASIL PENGUJIAN (JMHP)

Serangkaian proses terencana dan terdokumentasi untuk memastikan hasil pengujian laboratorium akurat, andal, konsisten, tertelusur, dan dapat dipercaya.



APA ITU JMHP?

JMHP memastikan bahwa setiap hasil uji tidak hanya diperoleh dari analisis yang benar, tetapi juga didukung oleh metode tervalidasi, personel kompeten, peralatan yang andal, serta sistem dokumentasi dan evaluasi yang menjamin ketelusuran hasil.



Tujuan utama JMHP: menjamin hasil pengujian yang sahih, konsisten, dapat ditelusur, dan dapat dipertanggungjawabkan untuk pengambilan keputusan mutu.

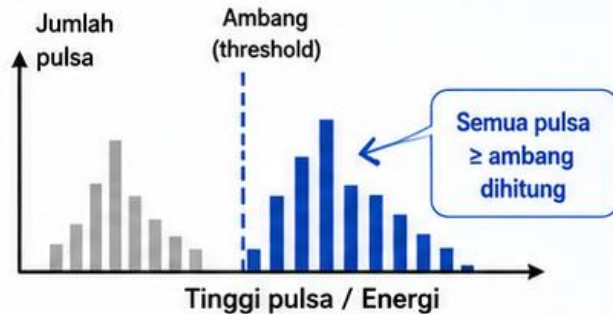
SISTEM PENCACAH INTEGRAL DAN DIFERENSIAL

Cara sistem pencacah memilah pulsa radiasi berdasarkan tinggi pulsa atau energi.



Sistem Integral

- Menghitung semua pulsa di atas ambang tertentu
- Menggunakan 1 batas bawah (threshold)
- Cocok untuk cacahan total / aktivitas total

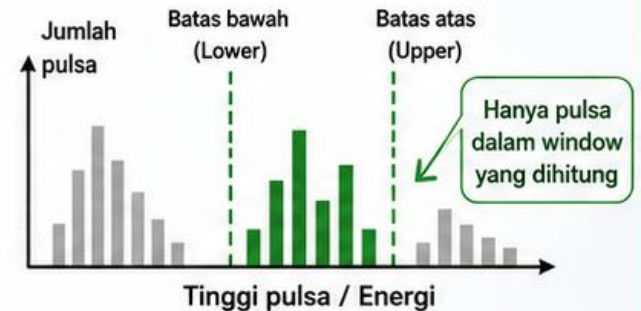


Contoh: survey meter, GM counter, dose calibrator.



Sistem Diferensial

- Menghitung pulsa hanya dalam rentang energi tertentu
- Menggunakan batas bawah dan batas atas (window)
- Cocok untuk identifikasi radionuklida / analisis spektrum



Contoh: gamma spectrometer, SCA, MCA.

Perbedaan utama



Integral: semua pulsa di atas ambang



Diferensial: pulsa dalam rentang tertentu



Integral: selektivitas rendah



Diferensial: selektivitas tinggi



Integral: aktivitas total



Diferensial: identifikasi energi



Intinya: sistem integral menghitung total pulsa di atas ambang, sedangkan sistem diferensial memilih pulsa pada window energi tertentu sehingga lebih spesifik.

SPEKTROSKOPI NUKLIR

Analisis sumber radiasi dengan mengukur distribusi energinya untuk identifikasi radionuklida dan kendali mutu radiofarmaka.

1. Apa itu spektroskopi nuklir?



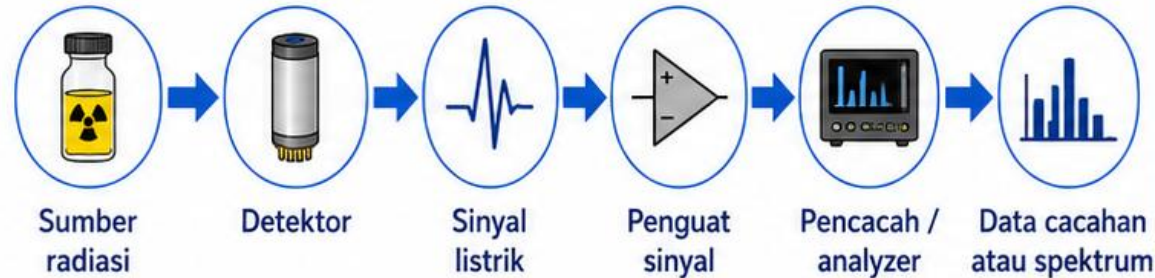
- Menganalisis sumber radiasi berdasarkan distribusi energi radiasi yang dipancarkan.



- Energi radiasi sebanding dengan tinggi pulsa yang dihasilkan detektor.



- Setiap radioisotop memiliki spektrum energi khas untuk identifikasi isotop.



Radionuklida memancarkan gamma, beta, positron, atau sinar-X. Interaksi radiasi dengan detektor menghasilkan ionisasi, kilatan cahaya, atau pasangan elektron-hole yang kemudian diubah menjadi pulsa listrik.

3. Peran pada radiofarmaka



Memastikan radionuklida yang benar



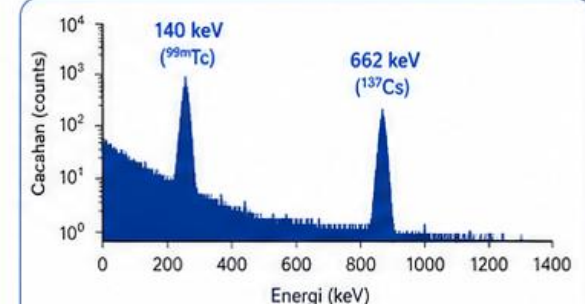
Memverifikasi aktivitas sesuai



Mengendalikan pengotor radionuklida / radiokimia



Menjamin hasil pengujian dapat dipercaya



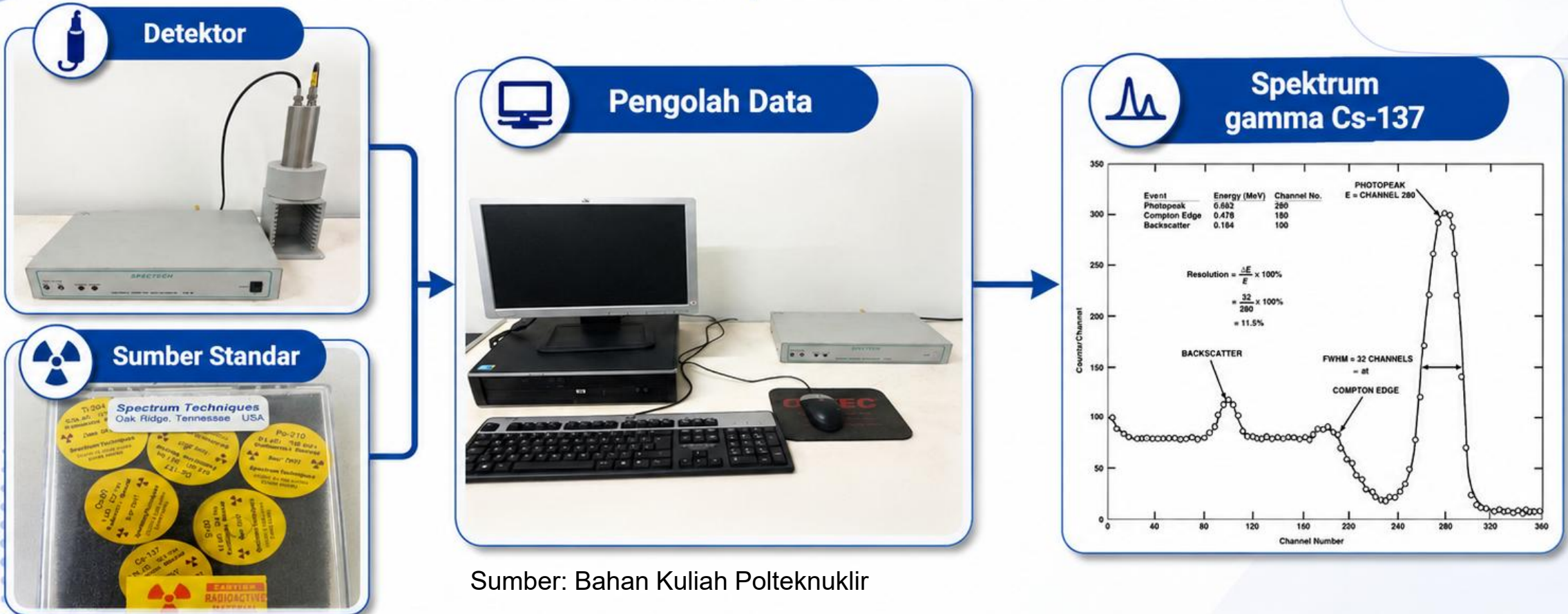
Spektrum energi spesifik untuk tiap radionuklida



Intinya: spektroskopi nuklir digunakan untuk membaca spektrum energi radiasi sehingga identitas radionuklida dan mutu radiofarmaka dapat dipastikan.

KOMPONEN SISTEM SPEKTROSKOPI GAMMA

Contoh susunan alat dan hasil spektrum untuk identifikasi radionuklida

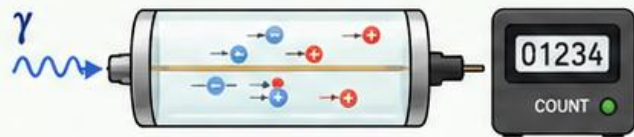


Sistem spektroskopi gamma terdiri atas sumber standar, detektor, unit pengolah data, dan menghasilkan spektrum energi untuk analisis radionuklida.

JENIS-JENIS DETEKTOR

Detektor radiasi mengubah interaksi radiasi menjadi sinyal listrik untuk pengukuran dan identifikasi radionuklida.

1. Detektor Gas



- **Prinsip:** radiasi mengionisasi gas di dalam detektor dan menghasilkan pasangan ion positif-elektron.



- **Sinyal listrik** dari ionisasi dihitung sebagai cacahan.

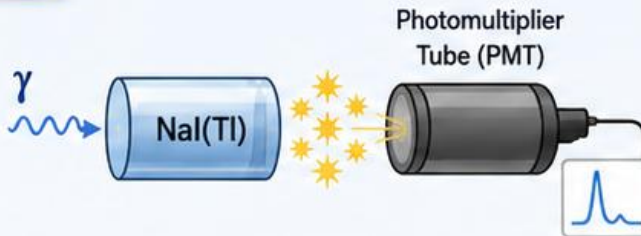


- **Contoh:** Geiger-Müller counter, ionization chamber.



- **Aplikasi:** ionization chamber banyak dipakai pada dose calibrator untuk mengukur aktivitas radiofarmaka.

2. Detektor Sintilasi



- **Prinsip:** radiasi yang masuk ke kristal sintilator menghasilkan kilatan cahaya.



- Cahaya diubah menjadi sinyal listrik oleh photomultiplier tube atau photodetector.

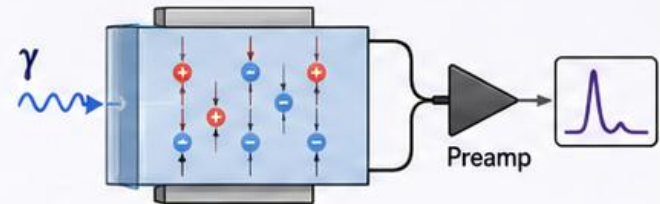


- **Contoh:** NaI(Tl) scintillation detector.



- **Aplikasi:** gamma counter, radio-TLC scanner, dan gamma spectrometry sederhana.

3. Detektor Semikonduktor



- **Prinsip:** radiasi menghasilkan pasangan elektron-hole di dalam bahan semikonduktor.



- Memiliki resolusi energi lebih baik.



- **Contoh:** HPGe, Si, CdTe.



- **Aplikasi:** identifikasi radionuklida dan analisis kemurnian radionuklida.



Intinya: pemilihan detektor bergantung pada jenis radiasi, tujuan pengukuran, sensitivitas, dan resolusi energi yang dibutuhkan.

PARAMETER PENCACAHAN RADIASI

Parameter dasar untuk memahami hasil pencacahan, koreksi data, dan interpretasi aktivitas radiasi.

1



Cacahan total (gross count)

Jumlah total pulsa yang terdeteksi selama waktu pengukuran.

N = jumlah cacahan total

2



Laju cacah

Jumlah cacahan per satuan waktu.

$$R = \frac{N}{t}$$

R = laju cacah (cps atau cpm);
 N = jumlah cacahan; t = waktu pencacahan

3



Background

Cacahan yang berasal dari radiasi lingkungan, noise alat, atau sumber lain selain sampel.

$$N_{\text{bersih}} = N_{\text{sampel}} - N_{\text{background}}$$

Hasil sampel harus dikoreksi terhadap *background*.

4



Efisiensi pencacahan

Tidak semua radiasi yang dipancarkan sumber akan terdeteksi.

Faktor yang memengaruhi:

- jenis detektor, energi radiasi
- jarak sampel-detektor, geometri
- volume sampel, *shielding*

$$\text{Aktivitas} \approx \frac{\text{laju cacah bersih}}{\text{efisiensi}}$$

Untuk radiasi gamma:

$$A = \frac{C_{\text{bersih}}}{\epsilon \times P_{\gamma}}$$

A = aktivitas; C_{bersih} = laju cacah bersih;
 ϵ = efisiensi deteksi; P_{γ} = probabilitas emisi gamma

5



Waktu mati (dead time)

Setelah mendeteksi satu pulsa, alat memerlukan waktu singkat sebelum siap mendeteksi pulsa berikutnya.

Pada aktivitas tinggi, sebagian pulsa bisa tidak tercatat.



Perlu koreksi *dead time* atau pengenceran sampel.

6



Statistik pencacahan

Peluruhan radioaktif bersifat acak dan mengikuti statistik Poisson.

$$\sigma = \sqrt{N}$$

$$\% \text{ ketidakpastian} = \left(\frac{\sqrt{N}}{N} \right) \times 100\%$$



Semakin besar jumlah cacahan, semakin kecil ketidakpastian relatif.



Cacahan rendah → ketidakpastian lebih besar.



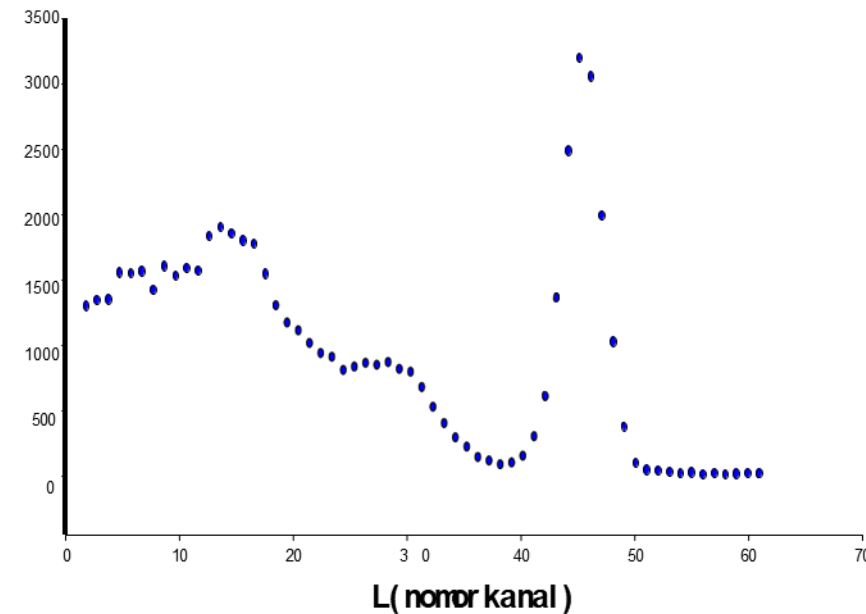
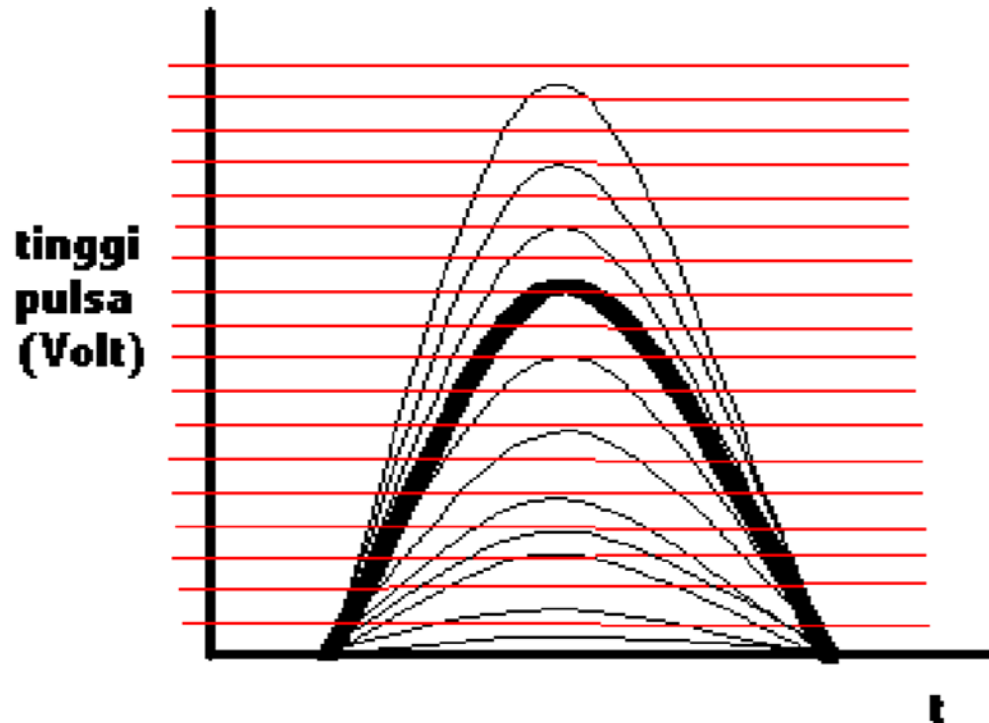
Intinya

Interpretasi data pencacahan radiasi harus mempertimbangkan *gross count*, laju cacah, *background*, efisiensi, *dead time*, dan statistik pencacahan agar hasil pengukuran akurat dan dapat dipercaya.

Mode : Window

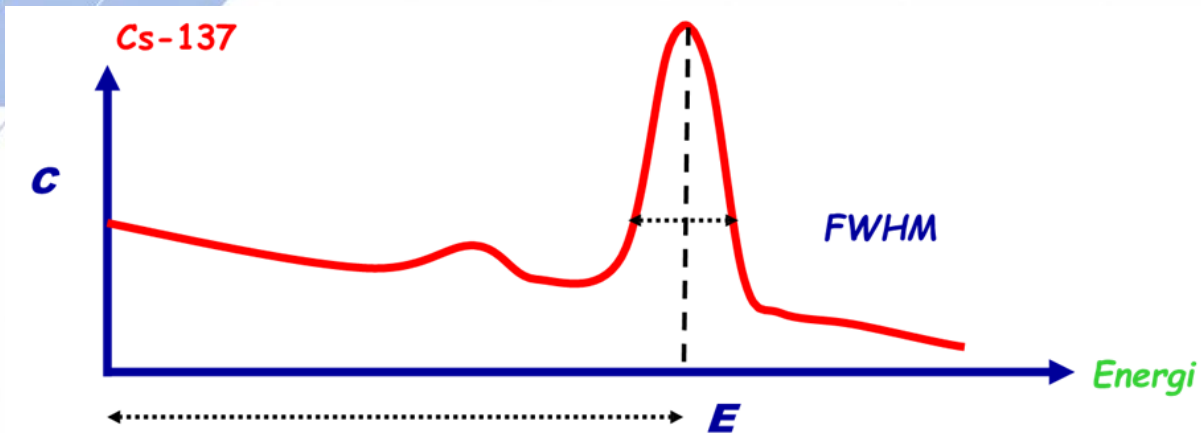
Range Lebar window (E) antara (0 - 1) V

Proses pengukuran seperti pada mode normal, dengan nilai E konstan



Tujuan : mencacah untuk mendapat bentuk spektrum dari suatu sumber radiasi

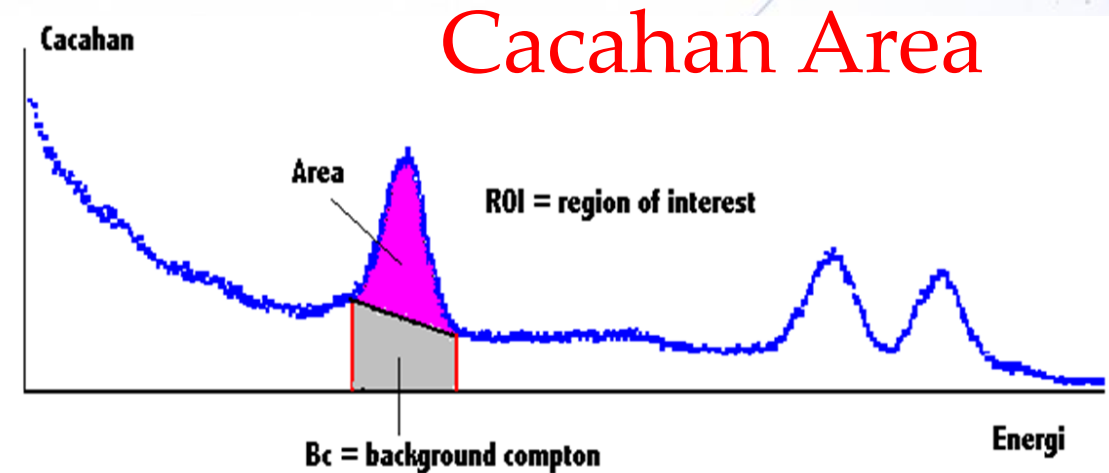
Spektrum Energi



Resolusi = (Full Width Half Maximum / Energy) X 100 %

R = R(E) misal : Det. NaI(Tl) untuk E: 100 keV → R = 14 %
 untuk E : 1 MeV → R = 7%

FWHM = Full width at half maximum



✓ Integral = Area + BC ,
 ✓ Area = X ± σ(%)

Laju cacah: $R = \frac{\text{Area}}{L_T}$; L_T = live time (waktu pengukuran)

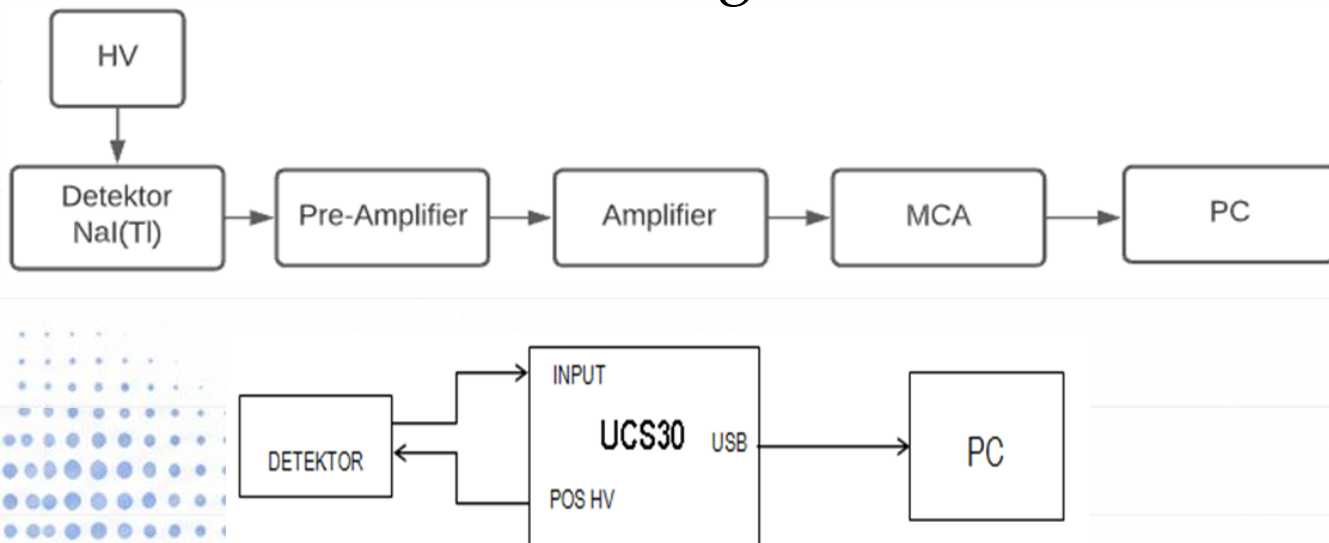
Rumus menentukan resolusi:

$$Res = \frac{FWHM}{E} \times 100\%$$

Res = FWHM (keV) → Detektor semikonduktor

Detektor Thallium doped Sodium Iodide

Unjuk Kerja Detektor (FWHM, Resolusi, Efisiensi) & kalibrasi Energi

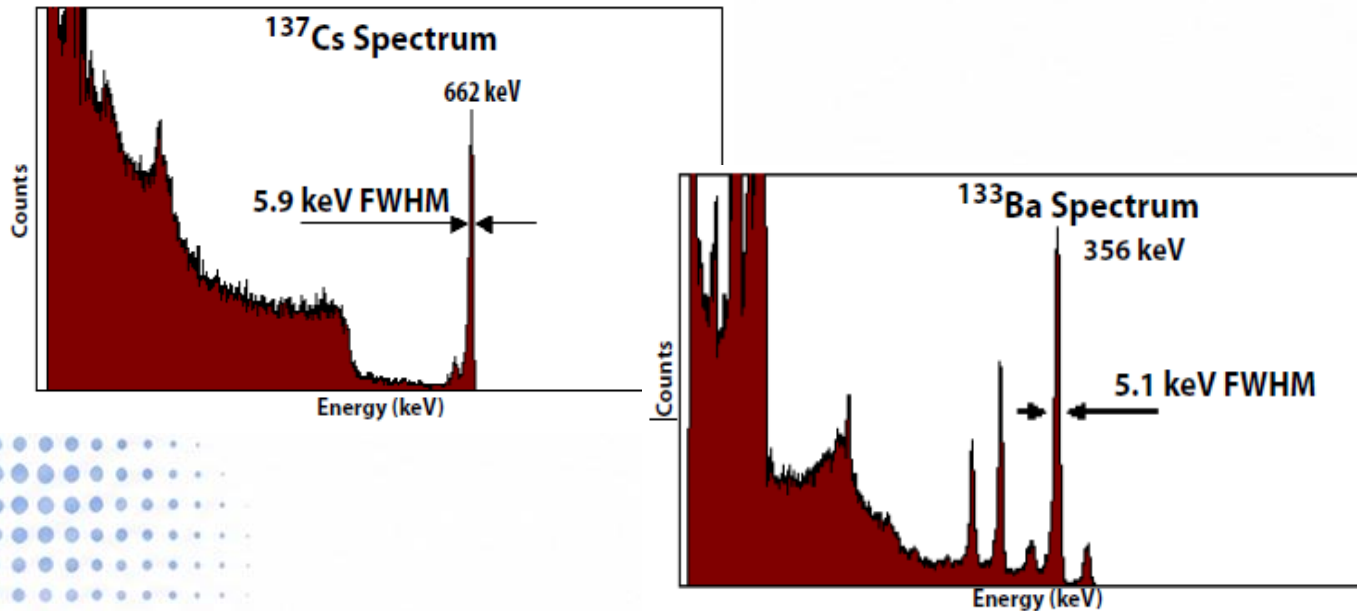
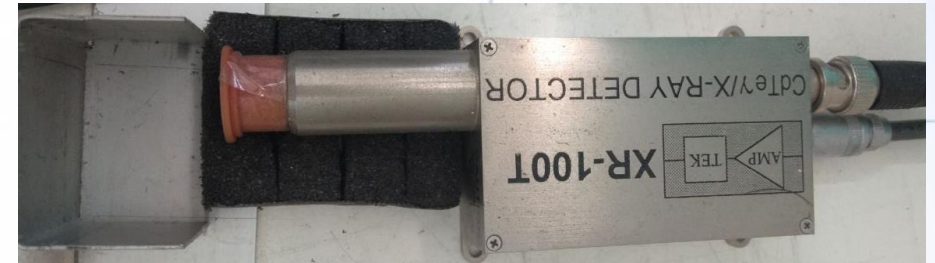
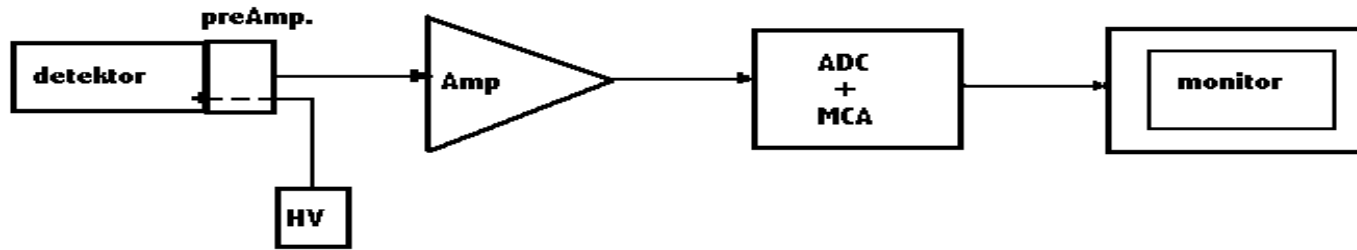


Spektroskopi dengan Detector NaI(Tl)



Sumber: Bahan Kuliah Polteknuklir

Detektor cadmium telluride (CdTe)



Sumber: Bahan Kuliah Polteknuklir

Instrumen QC Radioaktif

Instrumen utama untuk pengujian radioaktivitas dan kendali mutu radiofarmaka.

1

Radio-HPLC



Detektor

UV detector +
radioactivity detector



Kegunaan

Uji kemurnian radiokimia,
identitas senyawa, dan
retention time

2

TLC Scanner



Detektor

Nal(Tl) scintillation
detector



Kegunaan

Uji kemurnian radiokimia,
pada kertas/TLC strip

3

Gamma Counter



Detektor

Nal(Tl) scintillation
detector



Kegunaan

Pencacahan sampel
radioaktif, biodistribusi,
dan uptake organ/sel

4

Dose Calibrator



Detektor

Ionization chamber

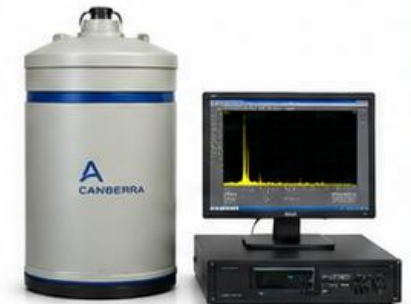


Kegunaan

Pengukuran aktivitas
radiofarmaka sebelum
penggunaan

5

Spektro Gamma



Detektor

HPGe atau Nal(Tl)



Kegunaan

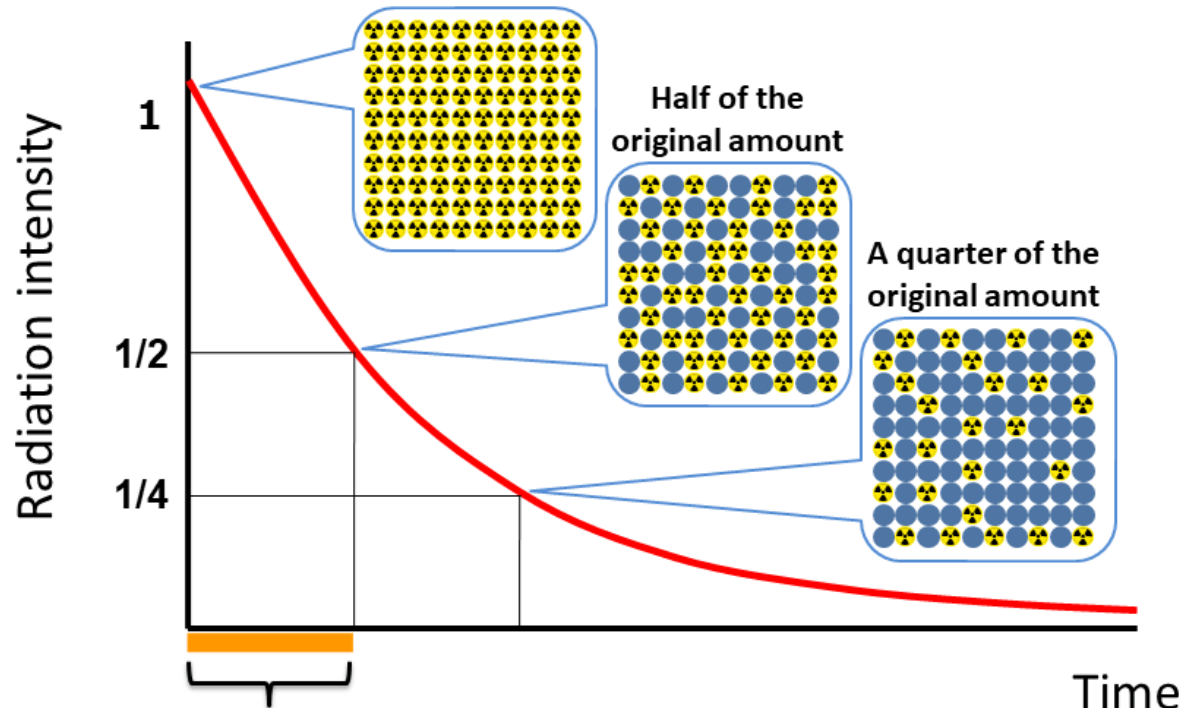
Identifikasi radionuklida
dan kemurnian
radionuklida



Setiap instrumen memiliki jenis detektor dan fungsi analisis yang berbeda sesuai parameter QC radiofarmaka.

Waktu Paruh

Half-lives and Radioactive Decay



Time required for the amount of the radionuclides to reduce to half = (physical) half-life

$$T_{1/2} = \frac{-0,693 \times \Delta t}{\ln \left(\frac{A_f}{A_0} \right)}$$

Keterangan:

- $T_{1/2}$ = Waktu paruh (*half-life*)
- Δt = Selang waktu pengukuran
- A_0 = Aktivitas awal (*activity at start*)
- A_f = Aktivitas akhir (*activity at end*)
- $-0,693$ = Konstanta yang merupakan nilai dari $\ln(2)$

Perbedaan rentang waktu paruh yang diidentifikasi umumnya 10 %

Gamma Ionization Chamber/ Dose Calibrator

SERTIFIKAT KALIBRASI ALAT UKUR AKTIVITAS
NOMOR : 045 / S / KN 04 01 / KMR 5.2 / 09 / 2020

ALAT UKUR AKTIVITAS (DOSE CALIBRATOR) YANG DIKALIBRASI :

Nama / Jenis Alat : Capintec CRC-55tR
Tipe / No. Seri Alat : 551752
No. Tanda Terima : 16 / KN 04 01 / KMR 5.2 / 09 / 2020
Tanggal Tanda Terima : 1 September 2020
Tanggal Kalibrasi : 1 September 2020
Nama Pemilik : Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka - BATAN
Alamat Pemilik : Kawasan PUSPITEK, Setu - Tangerang

KONDISI KALIBRASI :

Suhu °C / Kelembaban(%) : 22 / 62
Lokasi Pelaksanaan : PTKMR – BATAN

ALAT UKUR AKTIVITAS STANDAR :

Nama / Jenis Alat : Radioisotope Calibrator - CAPINTEC CRC-7BT
Tipe/ No.Seri Alat : Kamar Pengion / 71742
Buatan Pabrik : New Jersey, USA
Ketertelusuran : Laboratoire de Metrologie des Rayonnements Ionisants (LMRI)
Metode Kalibrasi : Relatif
Membandingkan bacaan alat ukur aktivitas (Dose Calibrator) yang dikalibrasi dengan alat ukur aktivitas standar.

TOMBOL YANG DIKALIBRASI	FAKTOR KALIBRASI	KETIDAKPASTIAN (%)
¹⁵³ Sm	1,00	5,00

Faktor cakupan k = 2, untuk tingkat kepercayaan 95 %



Capintec CRC 55Tr

Menentukan Dosis/ Uji
Biodistribusi

NaI (Tl) Sodium Iodide
Scintillation Detectors

Satuan Currie (Ci)/Becquerel (Bq)

Satuan Radioaktif

Becquerel (Bq) = Satuan SI aktivitas radioaktif.

Curie (Ci) = Unit lama non-SI, berasal dari aktivitas 1 g radium.

Konversi: $1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq}$

Aplikasi satuan radioaktif:

1. **Aktivitas spesifik** = Aktivitas dalam tiap gram bahan (Bq/g)
2. **Konsentrasi radioaktif** = Aktivitas dalam tiap mililiter larutan (Bq/mL)
3. **Kontaminasi permukaan** = menggunakan satuan Aktivitas per luas area (Bq/cm²)

¹⁵³Sm-EDTMP Labeled compound parenteral solution
(Samarium-Ethylene Diamine Tetra Methylene Phosphonic Acid)

Activity : _____ mCi Reg. No. :
Date : _____ Batch No., Exp. Date :
Volume : _____ ml

Store at 2 - 8°C **HARUS DENGAN RESEP DOKTER**

Produced by Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka,
Badan Tenaga Nuklir Nasional, Serpong - Indonesia
For PT. Kimia Farma, Jakarta - Indonesia

ACC

Etiket Timbal

¹⁵³Sm-EDTMP Labeled compound parenteral solution
(Samarium-Ethylene Diamine Tetra Methylene Phosphonic Acid)

Activity : _____ mCi Reg. No. :
Date : _____ Batch No., Exp. Date :
Volume : _____ ml

Store at 2 - 8°C **HARUS DENGAN RESEP DOKTER**

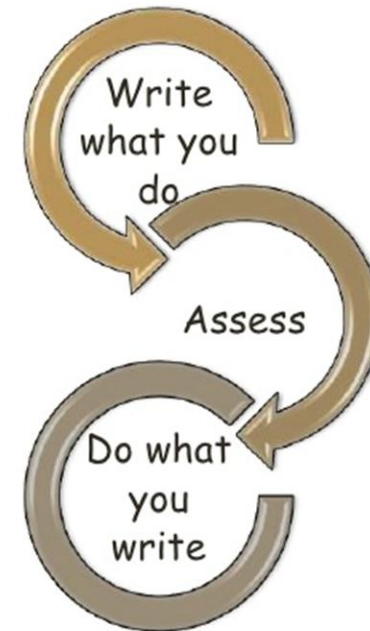
Produced by Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka,
Badan Tenaga Nuklir Nasional, Serpong - Indonesia
For PT. Kimia Farma, Jakarta - Indonesia

kimia farma

Good practices in quality control

1. Control of starting materials and intermediate, bulk and finished products
2. Test requirements
3. Batch record review (Documentation)
4. Stability studies

System assessment



Kiss

Keep it short & simple

Pengujian Bahan Baku

Bahan baku yang digunakan dalam produksi radiofarmaka harus memenuhi persyaratan kimia, fisika, dan radiokimia yang ditetapkan.

Contoh bahan baku yang umum digunakan:

EDTMP

$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

NaCl

NaOAc

Asam askorbat

Etanol

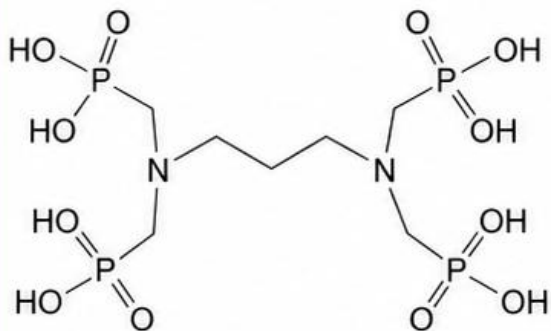
H_2O (WFI)

EDTMP

(Ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid)

EDTMP adalah agen pengkelat (*chelating agent*) yang digunakan untuk menstabilkan radionuklida seperti $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{68}Ga , ^{64}Cu dalam radiofarmaka.

Struktur Kimia



Spesifikasi Kimia

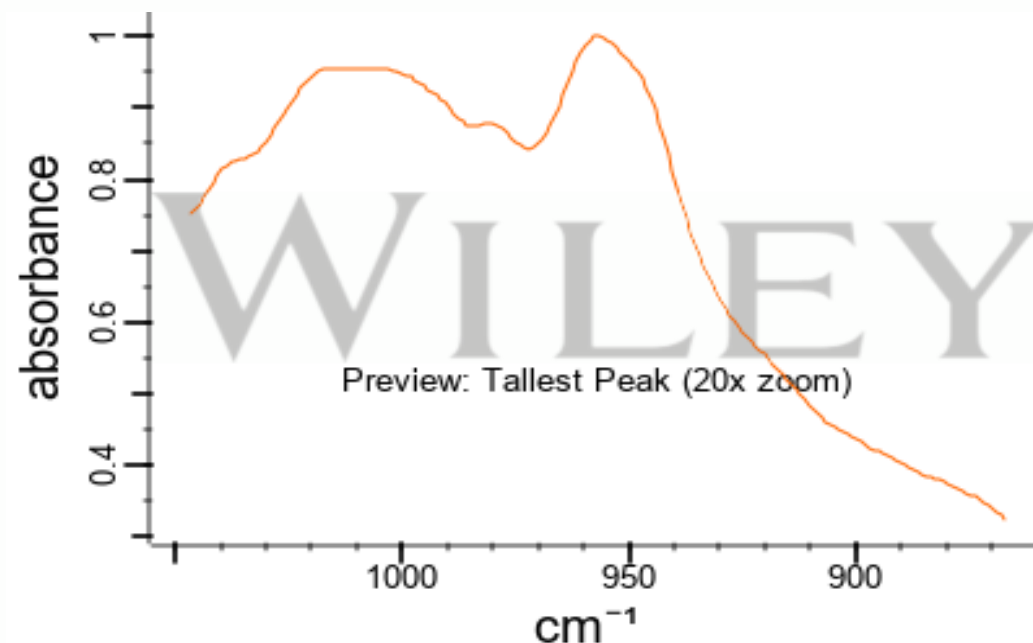
Parameter	Spesifikasi
Nama bahan	Ethylene Diamine Tetra Methylene Phosphonic Acid (EDTMP)
Rumus molekul	$\text{C}_6\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{P}_4$
Sifat fisik	Serbuk putih
Spektroskopi FTIR	Puncak 3300–3500 cm^{-1} : vibrasi gugus amina/O–H; puncak 1190–1300 cm^{-1} : vibrasi P=O; puncak 800–1180 cm^{-1} : vibrasi P–OH dari gugus asam fosfat/fosfonat
Kadar air	$\leq 10,00\%$
Penggunaan	Bahan baku dalam pembuatan radiofarmaka ^{153}Sm -EDTMP

* Spesifikasi dapat bervariasi sesuai monografi seperti USP, Ph. Eur., atau standar internal.

Informasi Umum

- Rumus Molekul : $\text{C}_6\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{P}_4$
- Mr : 436,23 g/mol
- CAS No. : 1429-50-1
- Penyimpanan : Simpan pada 15–30 °C, terlindung dari kelembaban
- Fungsi : Agen pengkelat untuk radiofarmaka

Spektrum FTIR (EDTMP)



Catatan Penting

- EDTMP harus memenuhi spesifikasi untuk menjamin kemurnian kimia dan stabilitas produk radiofarmaka.
- Kontaminan logam (Fe, Pb, dll.) harus dikendalikan karena dapat mempengaruhi kompleksasi radionuklida.
- Pengujian rutin meliputi identitas, kemurnian, kadar, dan cemaran anorganik.

Spesifikasi Produk [^{153}Sm]Sm-EDTMP

Aspek	Spesifikasi utama
Produk	[^{153}Sm]Sm-EDTMP
Bentuk sediaan	Larutan injeksi jernih
Kegunaan	Terapi paliatif kanker tulang primer dan metastasis
Komposisi utama	[^{153}Sm]SmCl ₃ 300–900 mCi dan EDTMP 300 mg per vial
pH	7,0–8,5 $\pm$ 0,2
Sterilitas	Steril
Endotoksin	< 0,25 EU/mL
Kemurnian radiokimia	$\geq$ 95%
Kemurnian radionuklida	$\geq$ 99,8%
Aktivitas saat pengujian	40–600 mCi
Konsentrasi saat digunakan	40–60 mCi/mL
Penyimpanan	2–8°C

QC Radiofarmaka

Parameter kendali mutu dan pengujian pendukung untuk menjamin keamanan, efektivitas, dan mutu radiofarmaka.



Pengujian Utama



1 **Kemurnian radiokimia**



2 **Kemurnian radionuklida**

Spektrometer gamma: detektor HPGe (acuan IAEA 2018)



3 **Radioaktivitas**

Dose calibrator: kalibrasi GIC secara rutin



4 **Sterilitas**



5 **Pirogenitas / Endotoksin**



6 **pH**

Kertas pH universal 1-14



7 **Kejernihan**



8 **Biodistribusi**

autoradiografi



9 **Ukuran partikel**

MAA, Nano HSA



Pengujian Lainnya



1 **QC clean room**
microbial air sampler dan particle counter



2 **Osmolalitas**



3 **Uji kadar air**



4 **Uji titik lebur**



5 **Pengendalian bahan baku**
HPLC, FTIR, UV-Vis, mikroskop, dll.



Inti: QC radiofarmaka mencakup pengujian radioaktif, mikrobiologi, fisik, dan kimia untuk memastikan produk aman dan memenuhi spesifikasi.

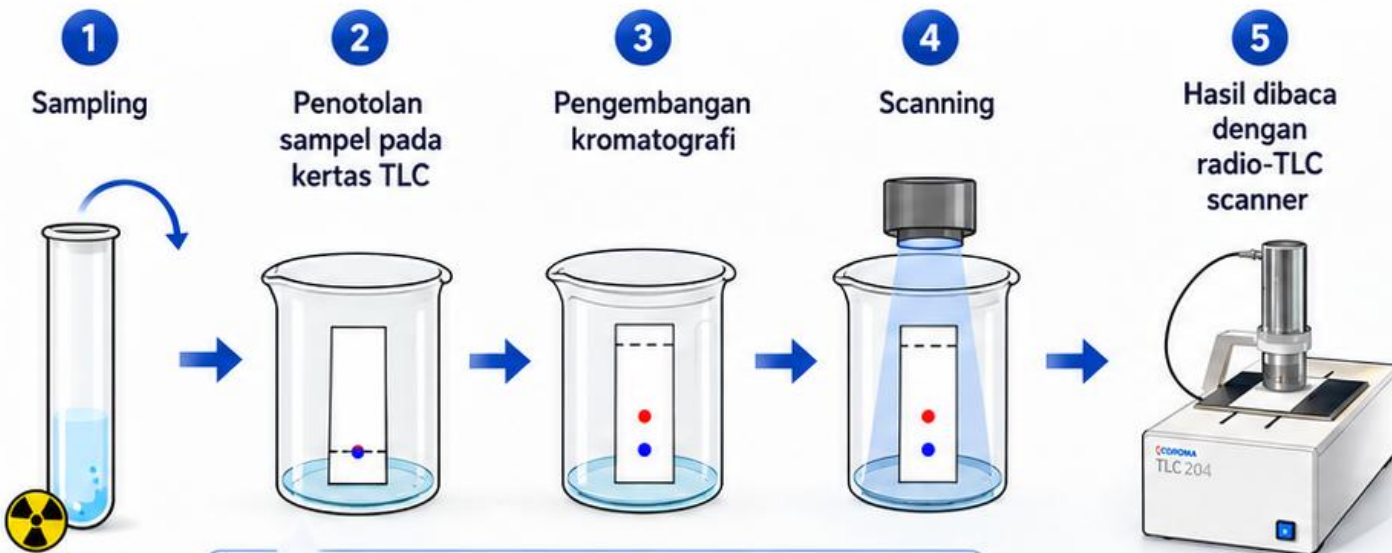


KEMURNIAN RADIOKIMIA

Pengujian untuk memastikan radionuklida berada dalam bentuk senyawa radiofarmaka yang diinginkan dan bebas dari pengotor radiokimia.



ALUR PENGUJIAN RADIOKIMIA



Fase gerak: Metanol 85% v/v dalam air
Fase diam: Kertas Whatman No. 1



Parameter utama
Kemurnian radiokimia



Detektor
NaI(Tl) Sodium Iodide
Scintillation Detector



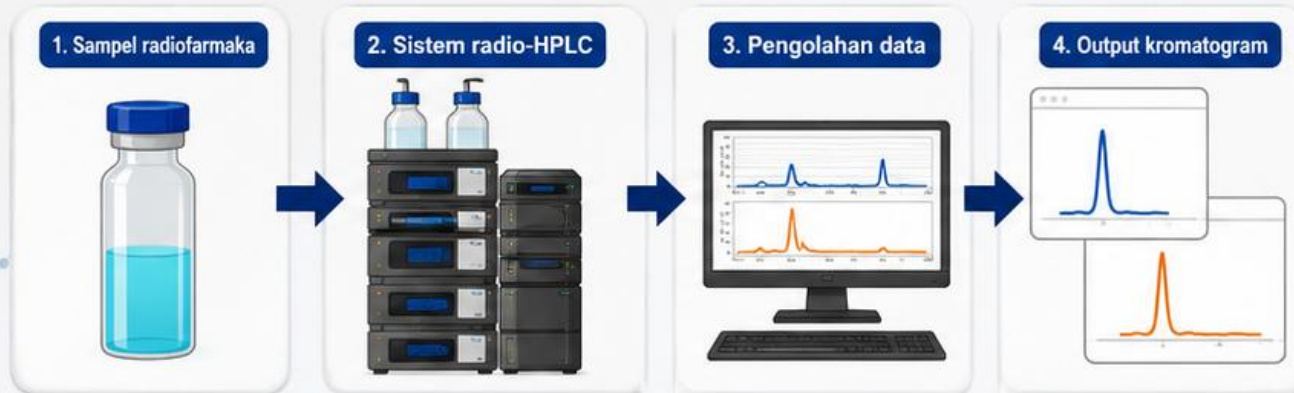
Satuan
centimeter (cm)



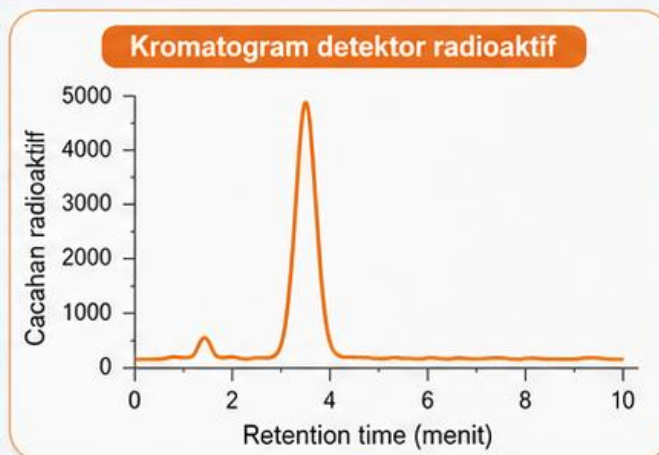
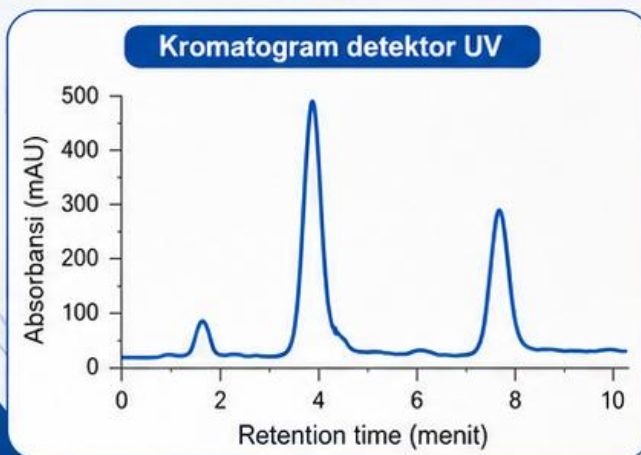
Intinya: uji kemurnian radiokimia dilakukan dengan radio-TLC untuk memisahkan komponen radioaktif, kemudian distribusi aktivitas dibaca oleh detektor NaI(Tl) sepanjang lintasan kertas dalam satuan cm.

KEMURNIAN RADIOKIMIA

Analisis kemurnian radiokimia menggunakan sistem radio-HPLC dengan detektor UV dan detektor radioaktif.



Parameter utama: kemurnian radiokimia



Detektor:
Bismuth
germanate (BGO)



Satuan:
menit
(retention time / rt)



Output:
kromatogram
UV dan radioaktif



Intinya: radio-HPLC memisahkan komponen campuran, lalu kemurnian radiokimia dinilai dari pola puncak pada kromatogram UV dan radioaktif berdasarkan *retention time*.

Uji Kemurnian Radiokimia (RCP) Beberapa Radiofarmaka Menurut Farmakope AS dan WHO

Perbandingan metode dan kriteria penerimaan untuk ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -MDP, dan ^{99m}Tc -DTPA

Radiofarmaka	Farmakope AS	Farmakope WHO
1 Methoxy isobutyl isonitrile (MIBI) 	Metode 1: TLC - Fase diam: plat TLC - Fase gerak: asetonitril, metanol, amonium asetat 3,85%, dan tetrahidrofuran (4:3:2:1) - Rf ^{99m}Tc-MIBI: 0,3–0,6 ; %RCP $\geq$ 90% - Rf $^{99m}\text{TcO}_2$: 0,0–0,1 - Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$: 0,8–1,0  Metode 2: HPLC - Fase gerak: metanol, larutan amonium sulfat 0,05 M, dan asetonitril (45:35:20)	TLC - Fase diam: silika gel R - Fase gerak: 4 bagian asetonitril R, 3 bagian metanol R, 2 bagian amonium asetat 3,85%, dan 1 bagian tetrahidrofuran - Rf ^{99m}Tc-MIBI: 0,3–0,6 ; %RCP $\geq$ 90% - Rf $^{99m}\text{TcO}_2$: 0,0–0,1 - Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$: 0,8–1,0
2 Methylene diphosphonic acid (MDP) 	 TLC - Sistem A: fase gerak NaCl 0,9% - Rf $^{99m}\text{TcO}_2$: 0,0–0,1 - Sistem B: fase gerak metanol 85% - Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$: 0,6–0,8 %RCP ^{99m}Tc-MDP $\geq$ 90%	 TLC - Fase diam: silika gel R - Sistem A: metil etil keton R - Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$: 1,0 - Sistem B: natrium asetat (1 mol/L) - Rf $^{99m}\text{TcO}_2$: 0,0 %RCP ^{99m}Tc-MDP $\geq$ 95%
3 Diethylenetriamine pentaacetic acid (DTPA) 	 Elektroforesis - Menggunakan strip selulosa poliasetat 2,5 × 17,0 cm dalam 100 mL dapar fosfat selama 10–60 menit - Pengotor berada di titik asal; ^{99m}Tc-DTPA bergerak relatif terhadap penanda amaranth %RCP $\geq$ 90%	 TLC - Fase diam: silika gel R - Sistem A: metil etil keton R - Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$: 1,0 - Sistem B: natrium klorida - Rf $^{99m}\text{TcO}_2$: 0,0 %RCP ^{99m}Tc-DTPA $\geq$ 95%



Inti Perbandingan

- ✓ WHO umumnya menggunakan TLC dengan sistem yang lebih terstandar.
- ✓ Farmakope AS dapat menggunakan TLC, HPLC, atau elektroforesis tergantung radiofarmakanya.
- ✓ Batas penerimaan RCP umumnya 90–95%.



Uji Kemurnian Radiokimia (RCP) Beberapa Radiofarmaka di BRIN

Perbandingan sistem pengujian untuk MIBI, MDP, ^{99m}Tc dan DTPA berdasarkan fase gerak, fase diam, nilai Rf, dan batas penerimaan

Radiofarmaka		$^{99m}\text{TcO}_2$	$^{99m}\text{TcO}_4^-$	^{99m}Tc -kompleks
 Methoxy isobutyl isonitrile (MIBI)	 Fase gerak	Ethanol		
	 Fase diam	TLC alumina plate		
	 Rf	0,0	0,4–0,6	1,0
	 Batas penerimaan	%RCP $\geq$ 90%		
 Methylene diphosphoric acid (MDP)	 Fase gerak	Methyl ethyl ketone (E1)	0,9% sodium chloride (E2)	
	 Fase diam	Whatman-1 paper	Whatman-1 paper	
	 Rf	0,0–0,1	0,9–1,0	E1 = 1,0 E2 = 0,0
	 Batas penerimaan	%RCP $\geq$ 95%		
 Diethylenetriamin penta acetic acid (DTPA)	 Fase gerak	Methyl ethyl ketone (E1)	0,9% sodium chloride (E2)	
	 Fase diam	Whatman-1 paper / ITLC-SG	Whatman-1 paper / ITLC-SG	
	 Rf	0,0–0,1	0,9–1,0	E1 = 1,0 E2 = 0,0
	 Batas penerimaan	%RCP $\geq$ 90%		



Inti Informasi

1

MIBI menggunakan etanol dan TLC alumina plate.

2

MDP dan DTPA menggunakan dua sistem eluen (E1 dan E2).

3

Batas penerimaan RCP berada pada kisaran $\geq$ 90–95%.

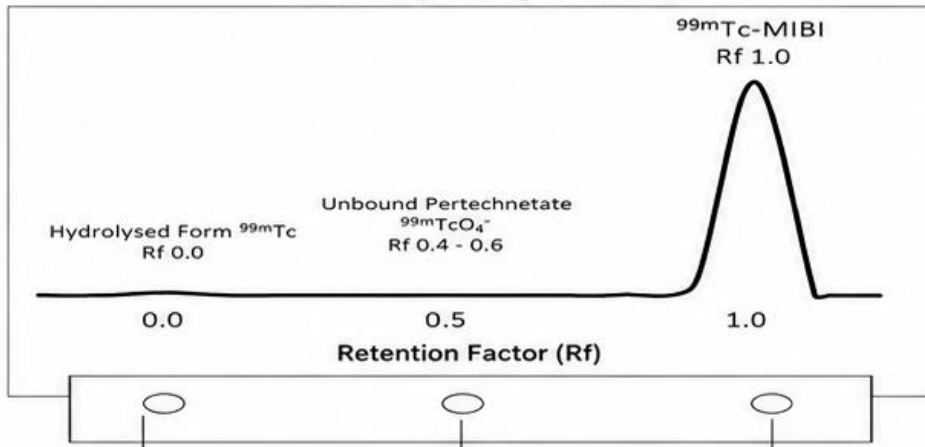
Uji Kemurnian Radiokimia [^{99m}Tc]Tc-MIBI

Perbandingan metode TLC dan metode ekstraksi untuk penentuan RCP [^{99m}Tc]Tc-MIBI



1. Metode TLC

RCP of [^{99m}Tc]Tc-MIBI

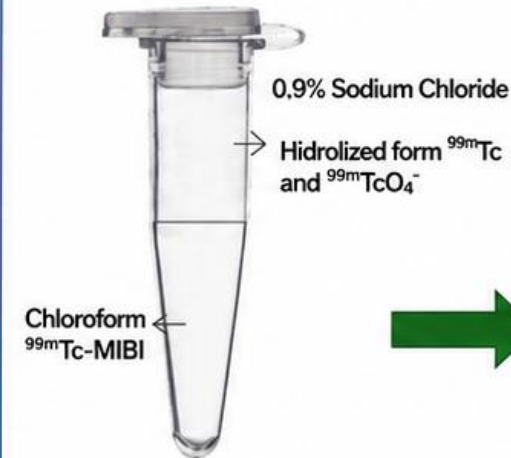


Chromatogram of [^{99m}Tc]Tc-MIBI (TLC: Aluminium cellulose strip/ethanol absolute as eluent)

- Fase diam : strip aluminium selulosa / TLC
- Eluen : etanol absolut
- Rf 0,0 : bentuk terhidrolisis ^{99m}Tc
- Rf 0,4–0,6 : $^{99m}\text{TcO}_4^-$
- Rf 1,0 : ^{99m}Tc -MIBI



2. Metode Ekstraksi



Dose calibrator (Gamma Ionization Chamber)



- Pelarut : kloroform dan NaCl 0,9%
- Fraksi kloroform : ^{99m}Tc -MIBI
- Fraksi air : ^{99m}Tc terhidrolisis dan $^{99m}\text{TcO}_4^-$
- Pengukuran radioaktivitas : dose calibrator (Gamma Ionization Chamber)



Inti Interpretasi

1

Metode TLC memisahkan komponen berdasarkan nilai Rf.

2

Metode ekstraksi memisahkan komponen berdasarkan distribusi fase organik dan fase air.

3

Kedua metode digunakan untuk menilai kemurnian radiokimia [^{99m}Tc]Tc-MIBI.

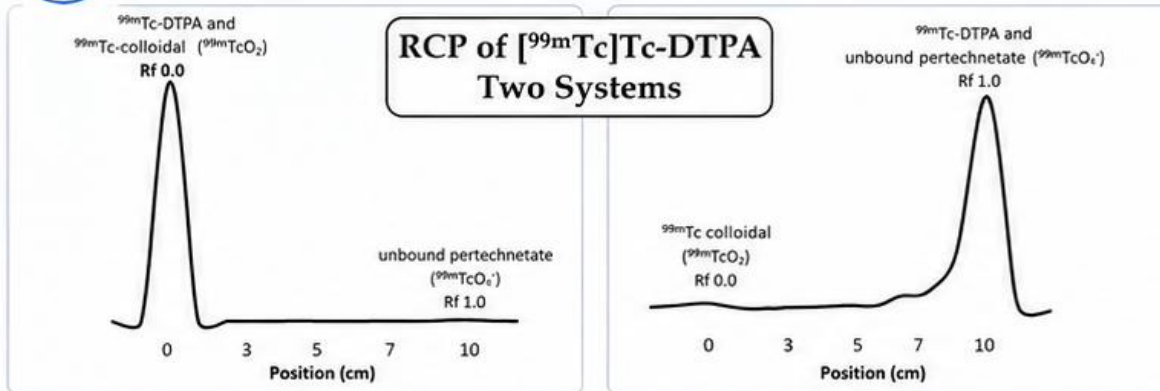


Uji Kemurnian Radiokimia [^{99m}Tc]Tc-DTPA



Perbandingan metode dua sistem dan satu sistem untuk penentuan RCP [^{99m}Tc]Tc-DTPA

1. Metode Dua Sistem



Chromatogram of part-A developed by methyl ethyl ketone

Chromatogram of part-B developed by 0.9 % sodium chloride

Part-A Menentukan [^{99m}Tc]TcO₄⁻

- Fase diam: kertas Whatman-1
- Fase gerak: methyl ethyl ketone

Part-B Menentukan [^{99m}Tc]TcO₂

- Fase diam: kertas Whatman-1
- Fase gerak: NaCl 0,9%

- Nilai Rf dihitung menggunakan Pers. (1)

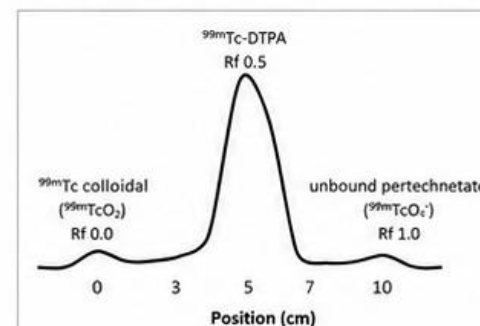
$$Rf = \frac{\text{jarak yang ditempuh komponen}}{\text{jarak yang ditempuh front pelarut}} \quad (\text{Pers. 1})$$

- Kemurnian radiokimia [^{99m}Tc]Tc-DTPA dihitung menggunakan Pers. (2).

$$\%RCP \text{ of } ^{99m}\text{Tc-DTPA} = 100 - (\% ^{99m}\text{TcO}_4^{-} + \% ^{99m}\text{TcO}_2) \quad (\text{Pers. 2})$$

2. Metode Satu Sistem

RCP of [^{99m}Tc]Tc-DTPA one system



Chromatogram of one-system method using by mixture solvent aseton: 0,9% sodium chloride as mobile phase



- Sistem tunggal memisahkan tiga komponen sekaligus
- Rf 0,0 = [^{99m}Tc]TcO₂ koloid
- Rf 0,5 = [^{99m}Tc]Tc-DTPA
- Rf 1,0 = [^{99m}Tc]TcO₄⁻
- Fase gerak: campuran aseton : natrium klorida 0,9%



Inti Perbandingan

1

Metode dua sistem menggunakan dua eluen untuk identifikasi pengotor secara terpisah.

2

Metode satu sistem lebih ringkas karena memisahkan pengotor dan kompleks dalam satu lintasan.

3

Keduanya digunakan untuk menilai kemurnian radiokimia [^{99m}Tc]Tc-DTPA.



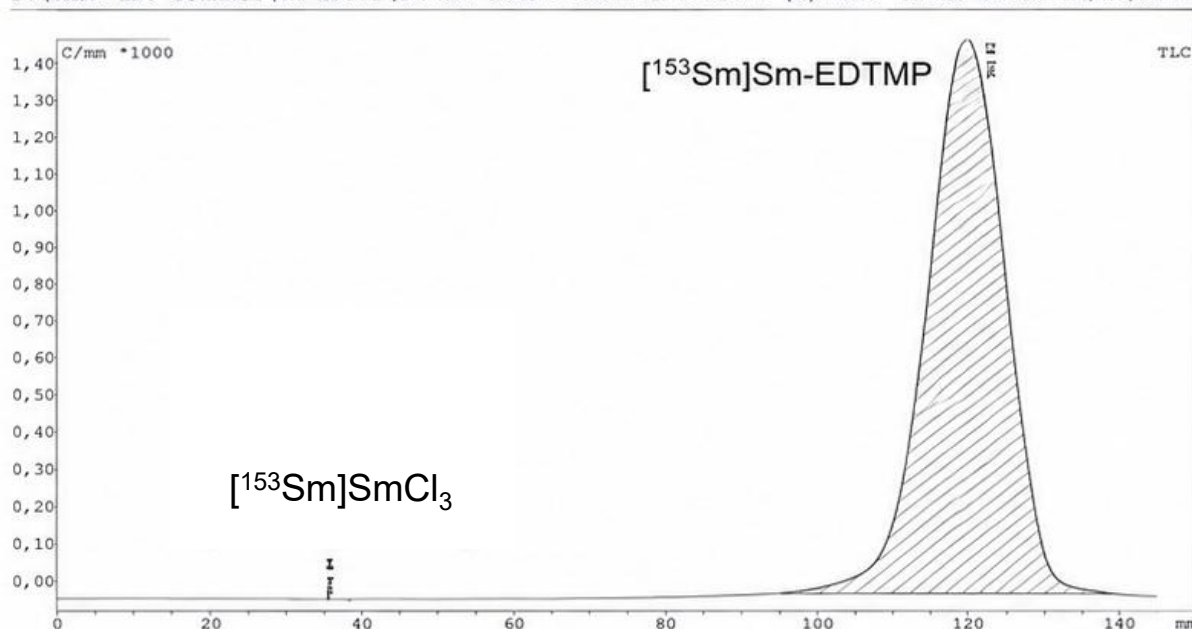
Uji Kemurnian Radiokimia [^{153}Sm]Sm-EDTMP

Penentuan kemurnian radiokimia kompleks [^{153}Sm]Sm-EDTMP menggunakan Radio-TLC scanner



KROMATOGRAM RADIO-TLC

Measurement: Sm-153-EDTMP Sm.08.D.11.22 (1).xtk raytest Page 1/1
D:\DATA TLC Scanner\Sm-EDTMP\Sm-153-EDTMP Sm.08.D.11.22 (1).xtk Print date: 11/04/2022



- Fase gerak : Amoniak 25% dan Aqua bidest (1:9)
- Fase diam : Kertas Whatman No. 1



PARAMETER

Kemurnian radiokimia



METODE

Radio-TLC scanner



INTERPRETASI

Puncak utama menunjukkan kompleks [^{153}Sm]Sm-EDTMP

KEMURNIAN RADIONUKLIDA

Identifikasi dan evaluasi pengotor radionuklida pada radiofarmaka menggunakan spektrometri gamma resolusi tinggi



 **Detektor High Purity Germanium (HPGe)**



Satuan energi: electron volt (eV), keV



Prinsip dan Kriteria Pengukuran

- ✓ Menggunakan spektrum gamma untuk menilai identitas radionuklida
- ✓ Resolusi energi tinggi untuk membedakan puncak gamma
- ✓ Spektrum direkam dengan jumlah cacahan memadai
- ✓ Minimum **10.000** counts
- ✓ Dead time **< 5%**

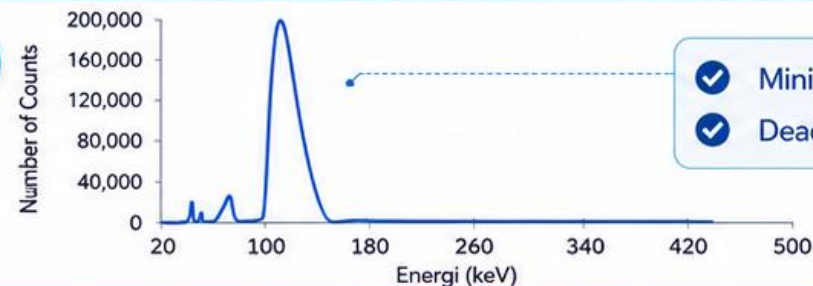


Standar keberterimaan F-18

✓ Ph. Euro	99,9%
✓ US Pharmacopeia	99,5%



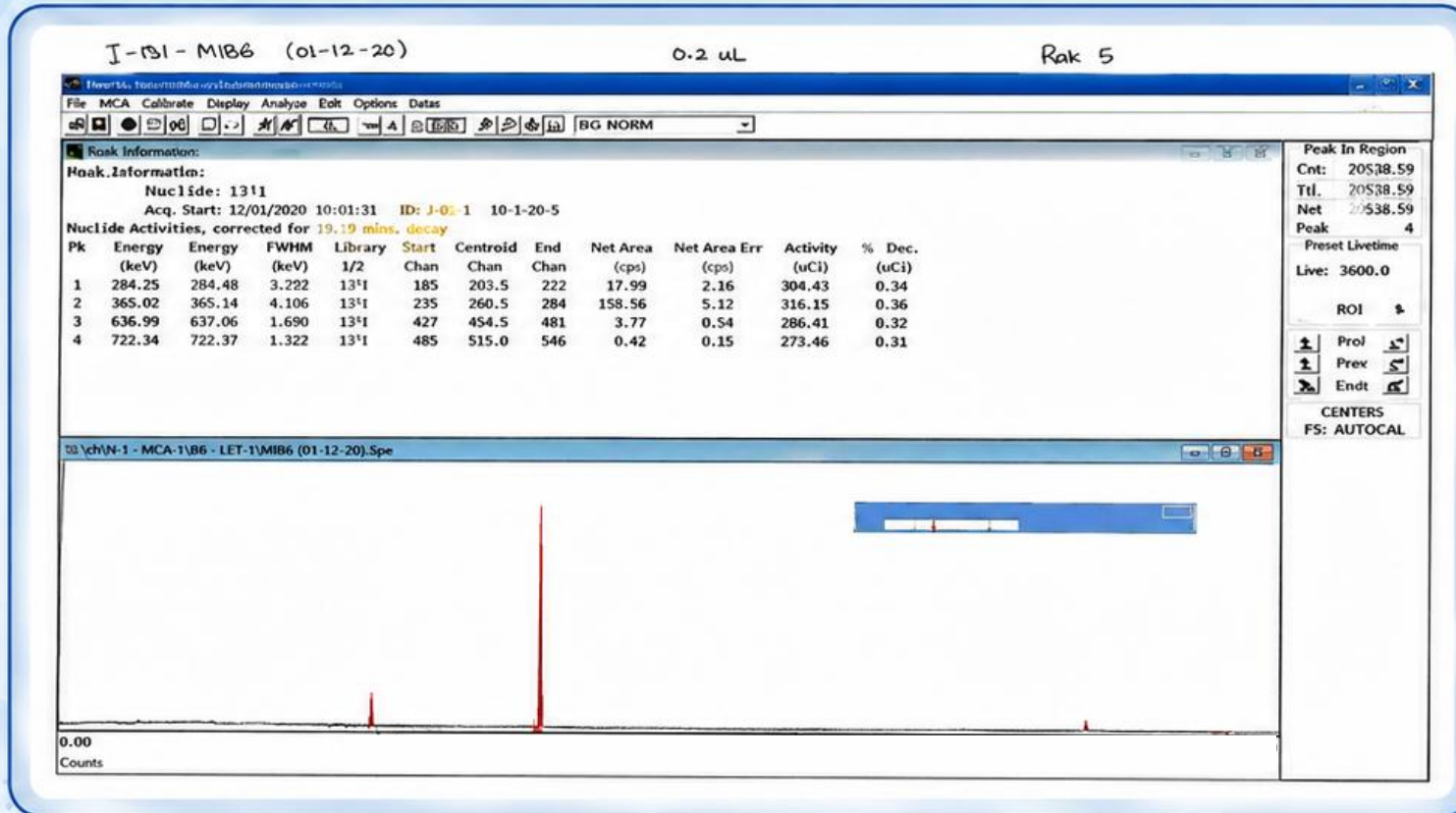
Kemurnian radionuklida menunjukkan persentase radionuklida yang diinginkan dibandingkan pengotor radionuklida lain.



- ✓ Minimum **10.000** counts
- ✓ Dead time **< 5%**



Uji Kemurnian Radionuklida ^{131}I



Data Puncak ^{131}I

Puncak	Energi (keV)	Hitungan (Gross)
1	284	1799
2	365	15856
3	637	377
4	722	42



Puncak Utama yang Teridentifikasi

284 keV

Intensitas rendah



365 keV

Puncak utama (dominan)



637 keV

Intensitas rendah



722 keV

Intensitas sangat rendah



Metode

Spektrometri gamma
Sampel: ^{131}I



Interpretasi

Puncak dominan 365 keV
menunjukkan karakteristik ^{131}I .



Kesimpulan

Spektrum menunjukkan kemurnian radionuklida ^{131}I
dengan puncak utama pada **365 keV**.

Konsentrasi Radioaktif

- ❑ **Konsentrasi radioaktifitas** adalah tingkat keradioaktifan suatu radionuklida dalam volume tertentu.
- ❑ Konsentrasi radioaktifitas dari radioisotop radiofarmaka diukur menggunakan alat **Gamma Ionisation Chamber/ Dose Calibrator**
- ❑ Konsentrasi radioaktifitas → dinyatakan dalam satuan $\mu\text{Ci/ml}$, mCi/ml atau Ci/ml



Konsentrasi radioaktivitas ini merupakan informasi yang sangat penting untuk menentukan **dosis** yang diperlukan untuk diberikan ke pasien. Oleh karena itu, pihak QC perlu melengkapi tabel peluruhan radisioisotop radiopfarmaka.

Tabel Peluruhan Radioaktif

Radioisotop	Sm-153										
Radioaktivitas awal	100	mCi/MI									
Tanggal	1 Maret 2025										
jam	8:00										
waktu paruh	46.3	jam									
Tanggal	Jam	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	
1 Maret 2025		100.00	98.51	97.05	95.61	94.19	92.79	91.41	90.05	88.71	
2 Maret 2025		69.82	68.78	67.76	66.75	65.76	64.78	63.82	62.87	61.94	
3 Maret 2025		48.74	48.02	47.31	46.60	45.91	45.23	44.56	43.89	43.24	
4 Maret 2025		34.03	33.53	33.03	32.54	32.05	31.58	31.11	31.11	30.19	
5 Maret 2025		23.76	23.41	23.06	22.72	22.38	22.05	21.72	21.72	21.08	
6 Maret 2025		16.59	16.34	16.10	15.86	15.62	15.39	15.16	15.16	14.72	
7 Maret 2025		11.58	11.41	11.24	11.07	10.91	10.75	10.59	10.59	10.27	
8 Maret 2025		8.09	7.97	7.85	7.73	7.62	7.50	7.39	7.39	7.17	
9 Maret 2025		5.65	5.56	5.48	5.40	5.32	5.24	5.16	5.16	5.01	
10 Maret 2025		2.75	2.71	3.82	3.77	3.71	3.66	3.60	3.55	3.50	

$$A_t = \lambda \cdot N_t = A_o \cdot e^{-\lambda t} = A_o \left(\frac{1}{2} \right)^{\frac{t}{T_{1/2}}}$$

Konsentrasi Radioaktivitas Jenis

Radioaktifitas jenis adalah tingkat keradioaktifan suatu radionuklida dalam berat tertentu.

Konsentrasi radioaktifitas jenis dari radioisotop radiofarmaka diukur menggunakan alat **Gamma Ionisation Chamber**

Radioaktifitas jenis biasa dinyatakan dalam satuan $\mu\text{Ci}/\text{mg}$, mCi/mg , Ci/mg atau Ci/g .



Konsentrasi **radioaktivitas jenis** ini merupakan informasi yang sangat penting untuk menghitung **perbandingan mol** dalam formulasi radiofarmaka

Uji Visual

Uji Visual kejernihan dilakukan untuk melihat tampak visual warna, dan memastikan **tidak ada kotoran yang mengkontaminasi produk**. Pengujian dilihat dengan mata dibantu kaca pembesar dan diberi background kontras (hitam atau putih)



Uji pH

- pH radioisotop dan radiofarmaka sangat penting karena merupakan salah satu parameter untuk menentukan **stabilitas kimia maupun radiokimia**.
- Selain itu, untuk kenyamanan dan keamanan pasien, radiofarmaka yang diinjeksikan ke dalam tubuh disarankan pada range pH mendekati **netral (4,5-8,5)**.
- Pengujian pH radioisotop radiofarmaka umumnya menggunakan **kertas pH** karena jumlah sampel sangat terbatas.



Uji Ukuran Partikel



Pengukuran
ukuran partikel
dilakukan untuk
**mikro albumin
(MAA)**

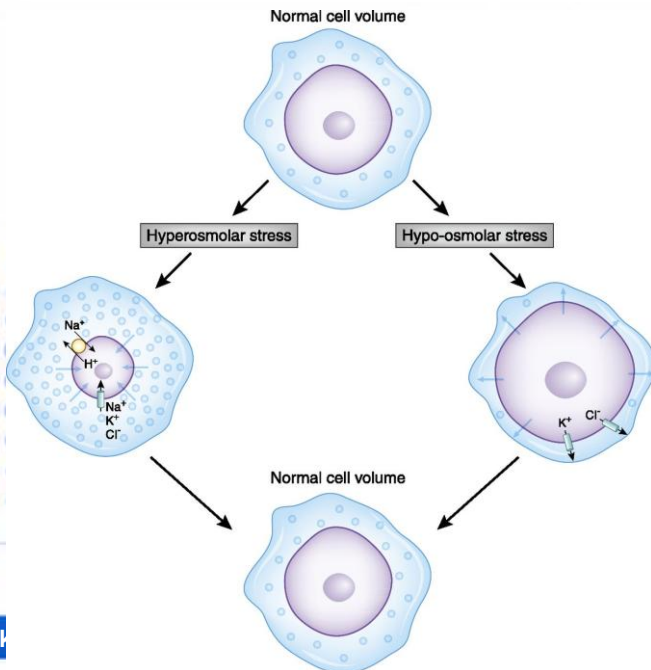
Uji Osmolalitas

- **isosmotic** : of, relating to, or exhibiting equal osmotic pressure (270-300 mOsm/L)
- **hyperosmolality** : the condition especially of a bodily fluid of having abnormally high osmolality (>300 mOsm/L)
- **hyposmolality** : the condition especially of a bodily fluid of having abnormally low osmolality (<270 mOsm/L)



Determination of osmolality of labeled compound and radiopharmaceutical kit (2016)

Sample	Osmolality (mOsm/Kg H ₂ O)	
	Average	Range
¹³¹ I-Hippuran	592.22 ± 1.73	553 – 663
¹³¹ I-MIBG	347.89 ± 3.06	335 – 363
¹⁵³ Sm-EDTMP	452.44 ± 4.73	391 – 504
^{99m} Tc-MIBI	343.67 ± 3.00	338 – 348
^{99m} Tc-MDP	508.45 ± 4.62	472 – 535
^{99m} Tc-MAA	361.78 ± 2.52	304 – 436
^{99m} Tc-DTPA	330.78 ± 2.89	323 – 337
Kit MIBI Salin	336.33 ± 1.53	333 – 339
Kit MDP Salin	351.51 ± 3.79	342 – 377
Kit MAA Salin	378.33 ± 3.79	374 – 381
Kit DTPA Salin	346.67 ± 2.08	340 – 358
Salin	288.78 ± 2.08	284 – 296
Buffer phosphate pH 7.4	385.28 ± 1.53	300 – 484
Aquabidest	0	0



Uji Kadar Air



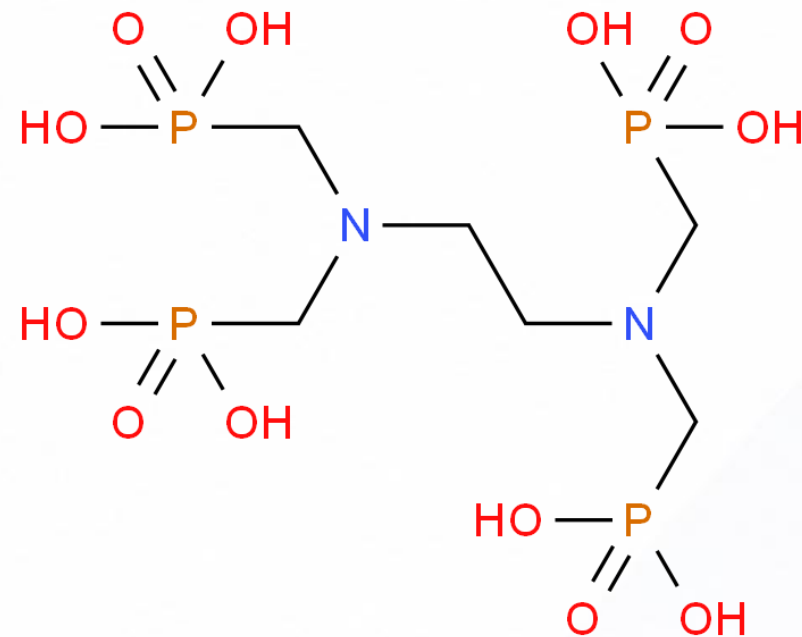
Moisture content for lyophilized preparation
< 1% (w/w)



TitroLine KF Trace; Coulometric Karl Fisher Titrator

Uji Titik Leleh

Untuk karakterisasi dan QC Bahan baku



MP: 215–217 °C

ethylenediamine tetra (methylene phosphonic acid)

Persyaratan Batas Jumlah Partikel dan Mikrobiologi di *Clean Room*

Class	Maximum number of particles received (/ m ³)					
	At rest			Operational		
	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	Volume (Liter)	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	Volume (Liter)
A	3.520	20	1.000	3.520	20	1.000
B	3.520	29	690	352.000	2.900	7(**)
C	352.000	2.900	7(*)	3.520.000	29.000	2(**)
D	3.520.000	29.000	2(*)	NA	NA	NA

Class	Recommended limits for microbiological contamination			
	Air cfu/m ³	Seating plate (dia. 90 mm) cfu/4h	Contact plate (dia. 55 mm) Cfu/plate	Gloves cfu/gloves
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Pengukuran Partikel Lingkungan *Clean Room*



Continues particle counter
Airnet II 510^R
For monitoring particle



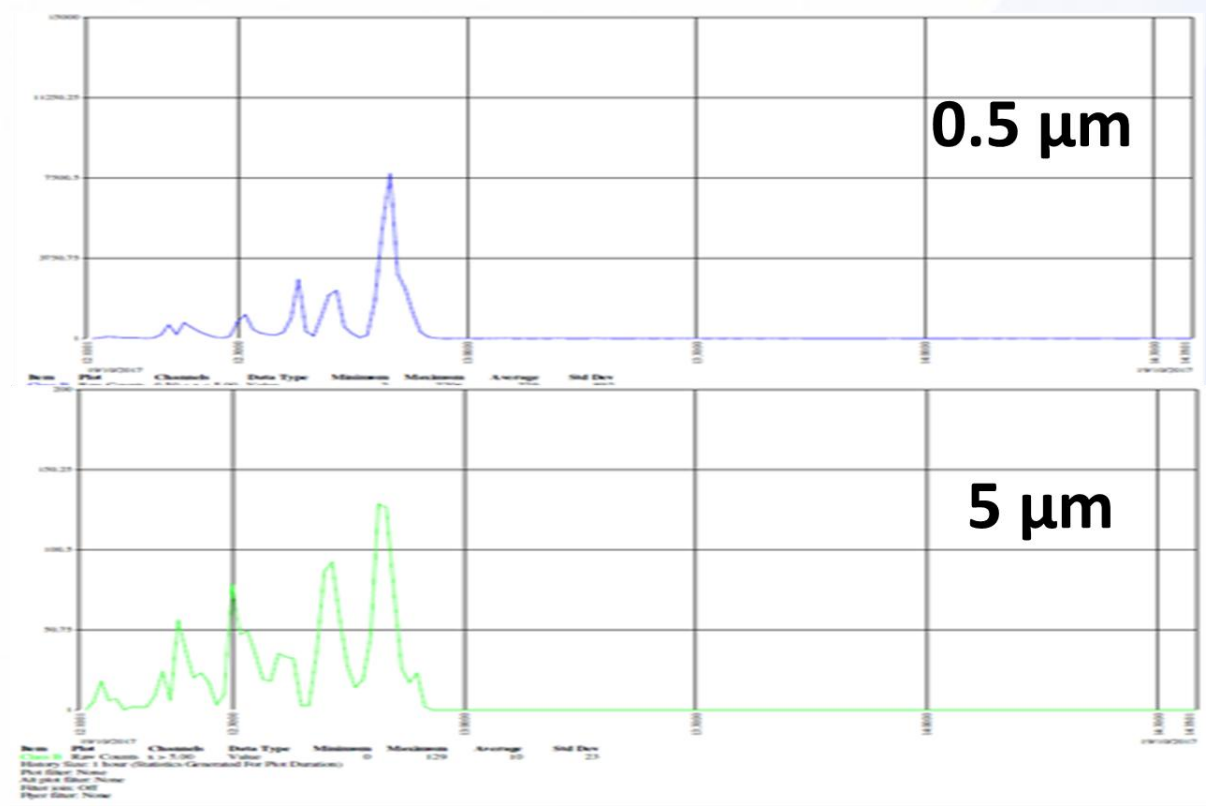
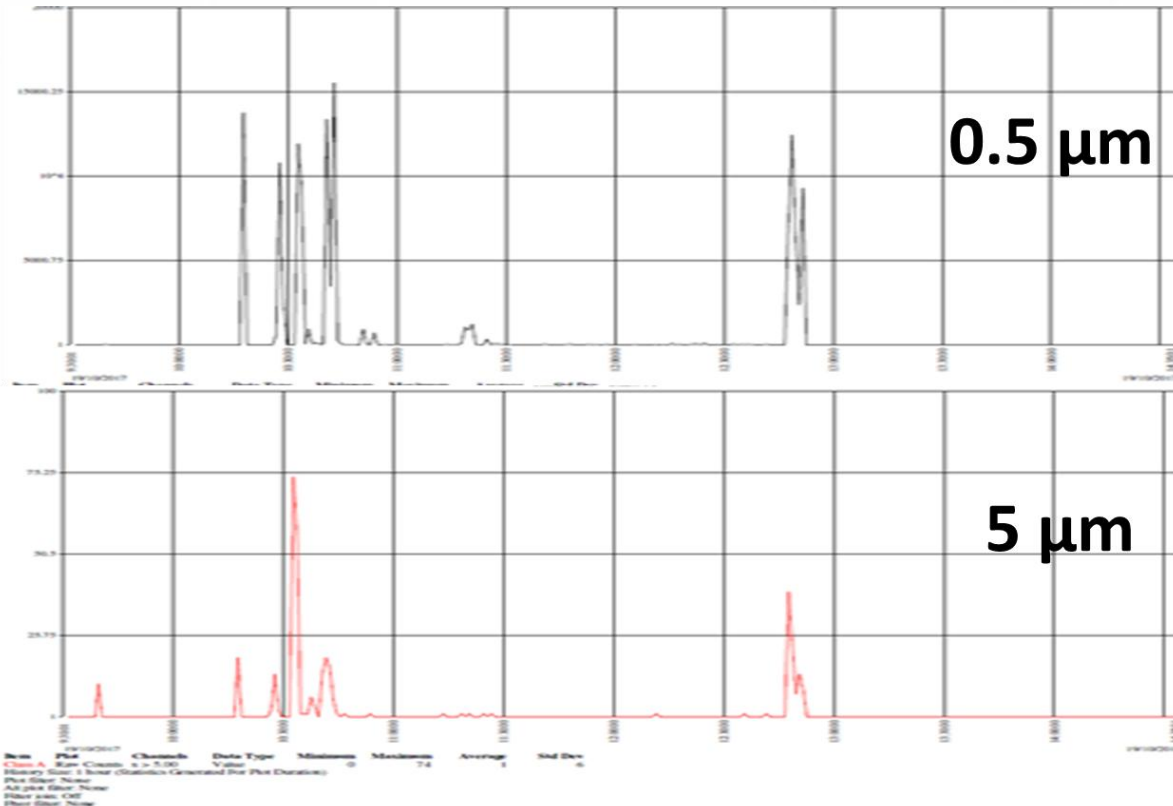
Particle counter
Lasair III^R
For classification CR

We monitor the particle:
Size 0.5 µm and 5 µm

Data Continues Particle Counter Pada Kondisi Operasional

Class - A

Class - B



Pengukuran Mikrobiologi Lingkungan *Clean Room*



Microbial air sampler
Minicapt^R



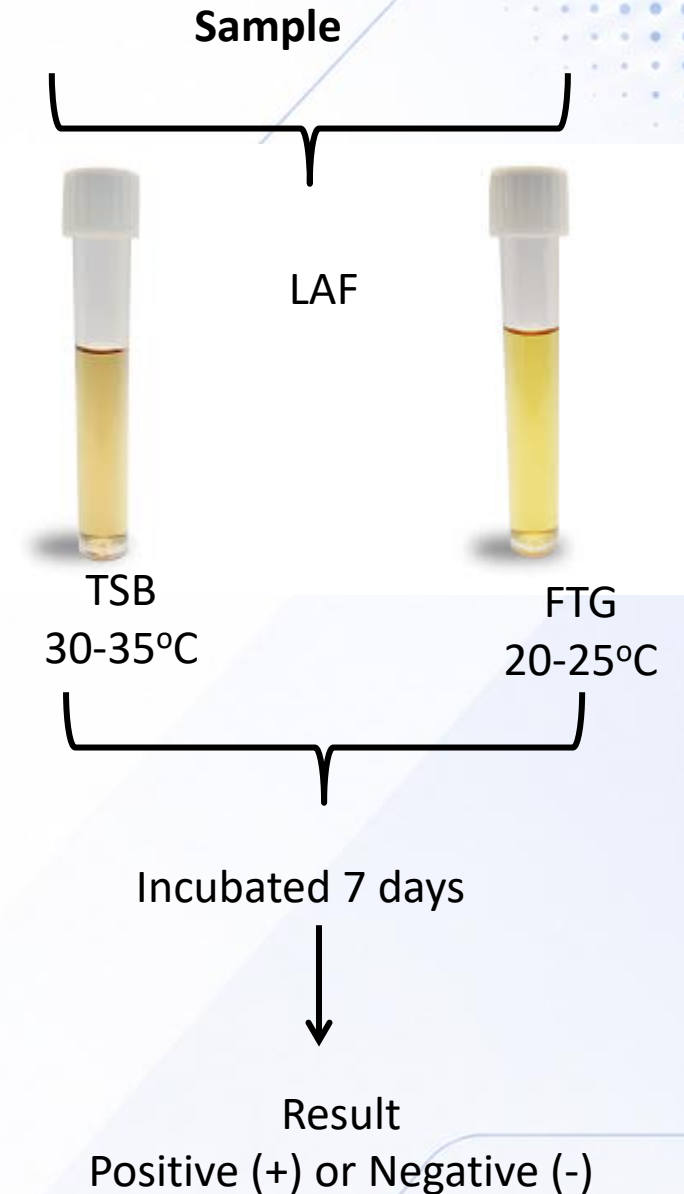
Contact plate
Dim. 60x15mm



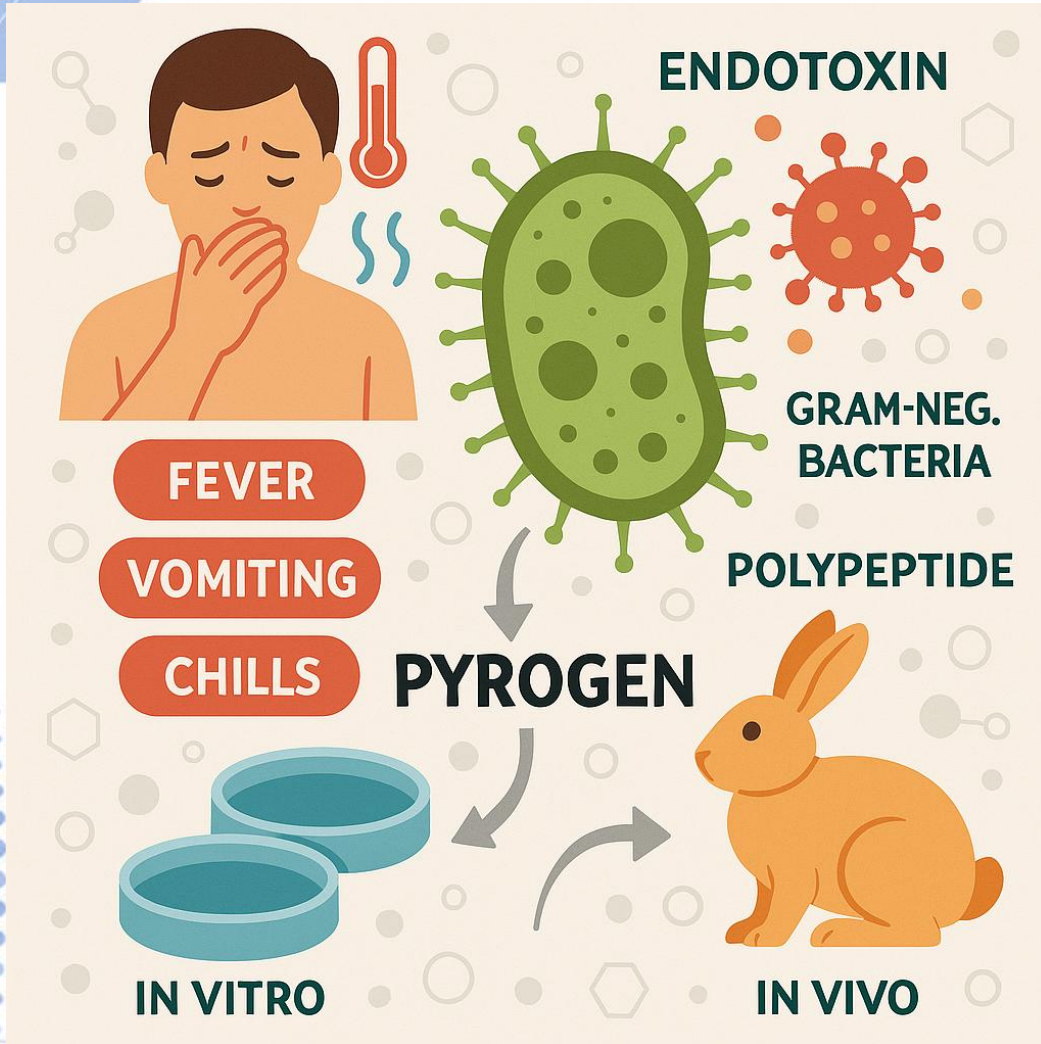
Settle plate
Dim. 98x15mm

Uji Sterilitas

- Batasan sterilitas dinyatakan sebagai suatu tingkat kemungkinan terjadinya **kontaminasi 1×10^{-6} untuk produk yang menggunakan sterilisasi akhir dan 1×10^{-3} untuk produk yang dibuat secara aseptis.**
- Pemeriksaan terhadap sterilitas radiofarmaka menurut USP dilakukan dengan menggunakan *Fluid Thioglycollate medium* (FTG) untuk bakteri aerob dan anaerob. dan *Tryptic soy broth medium* (TSB) untuk jamur dan ragi. Perbenihan diinkubasikan selama **7-14 hari pada 30-35 °C untuk FTG dan 20-25 °C untuk TSB .**

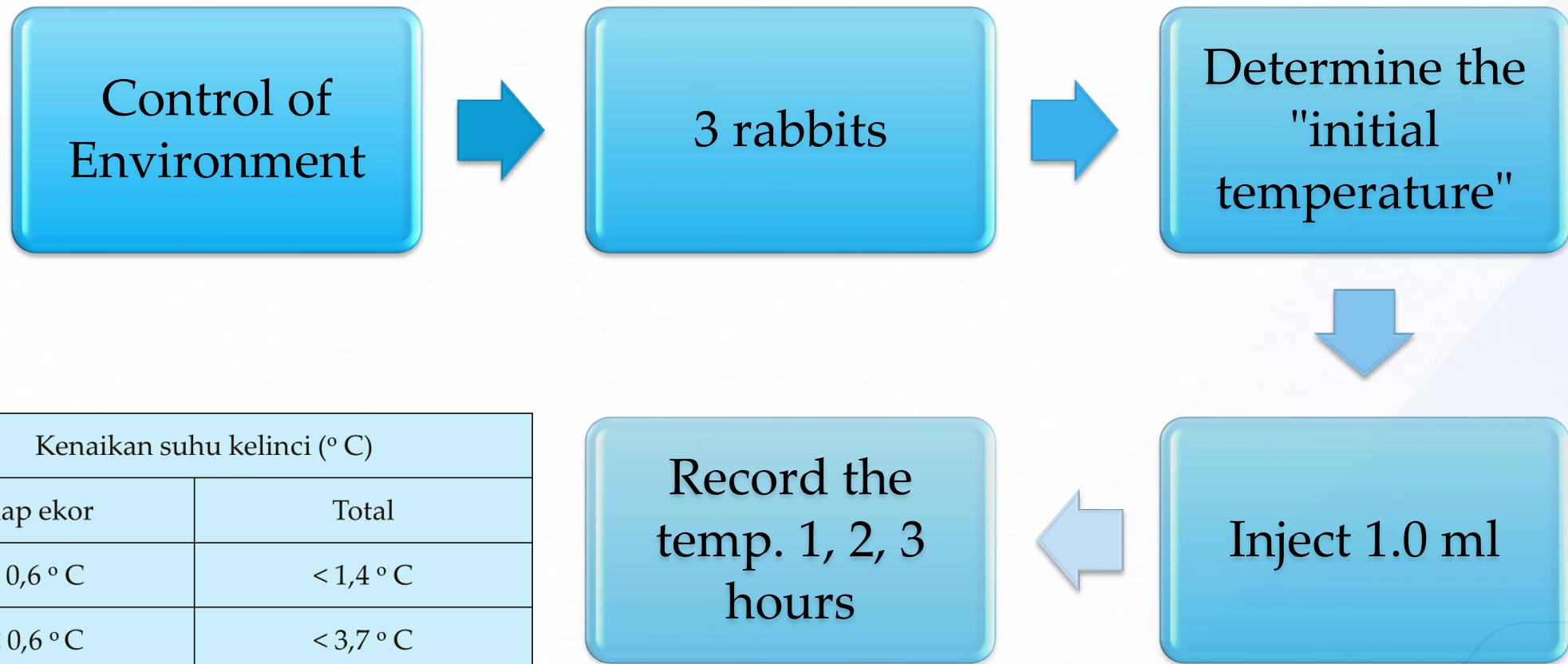


UJI PIROGENITAS



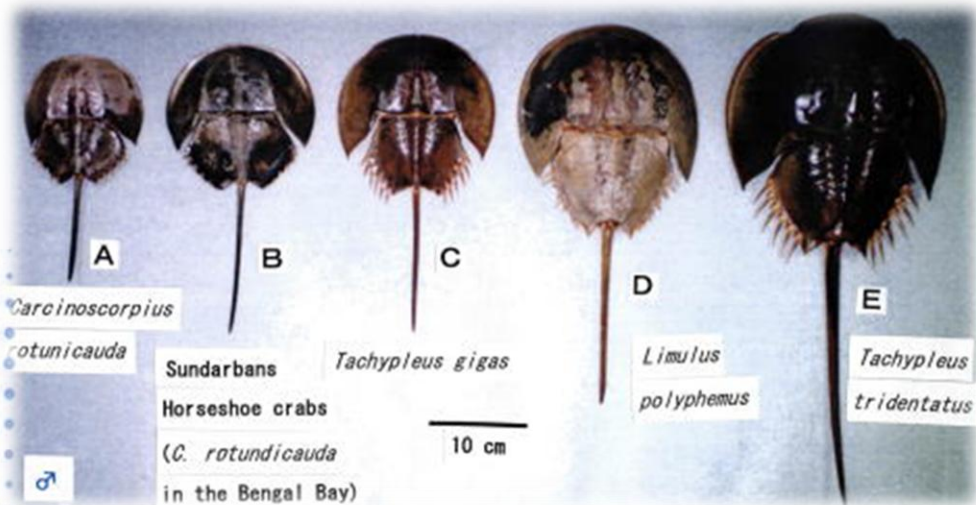
- ❑ Pirogen merupakan hasil pertumbuhan dan metabolisme dari **mikroba patogen yang berupa polipeptida, polisakarida dan nukleotida** yang dalam jumlah sangat kecil (kurang dari 10 ng/kg berat badan) dapat menyebabkan demam, muntah dan menggigil.
- ❑ Substansi pirogenik yang paling potensial adalah endo-toksin yang merupakan hasil metabolisme terutama dari **bakteri gram negatif**.
- ❑ Uji pirogenitas dapat dilakukan secara **in vivo (menggunakan kelinci)** atau **in vitro (menggunakan LAL atau TAL)**

Uji Pirogen



Bacterial Endotoxin Test (BET)

- Tujuannya adalah untuk mendeteksi dan/atau mengukur keberadaan endotoksin yang berasal dari **bakteri gram negatif**. Metode ini terdiri dari: **Metode gel-clot** atau; metode kinetik kromogenik dengan sistem pengujian endotoksin.
- Kedua metode tersebut memanfaatkan reaksi antara endotoksin dan lisat amebosit limulus (LAL), ekstrak dari kepiting tapal kuda.

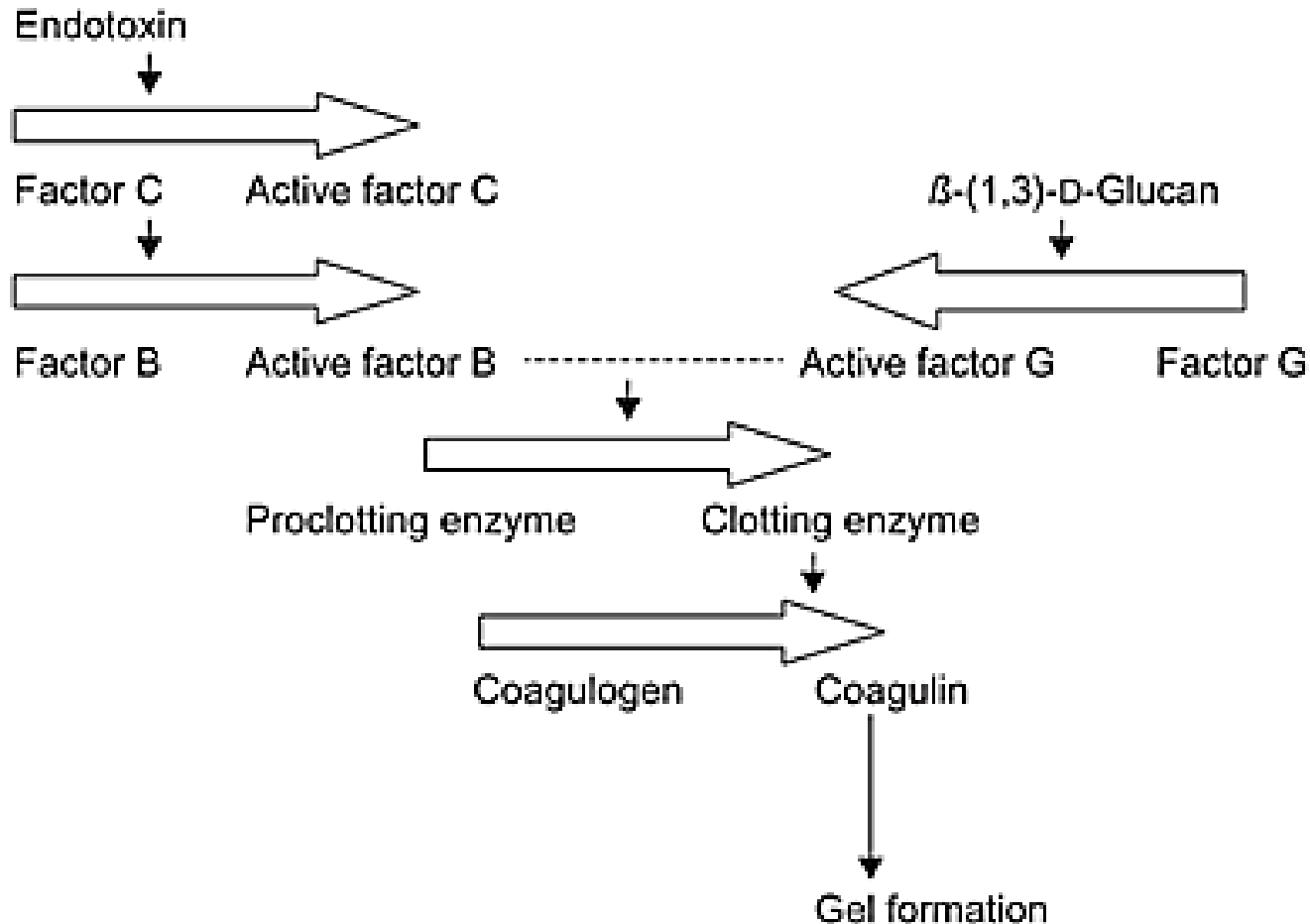


Kepiting Tapal Kuda (Shoehorse)



Alat Uji Endotoksin

Reaksi Pembentukan Gel BET



The specification requires that the endotoxin limit for a radiopharmaceutical administered parenterally is specified in **IU/mL or IU/V**. The specification for the endotoxin-content may vary depending on the radiopharmaceutical (i.e. a typical value is **≤ 17.5 IU/mL or ≤ 175 IU/injection**).

BIODISTRIBUSI / PENCACAHAN RADIOAKTIVITAS

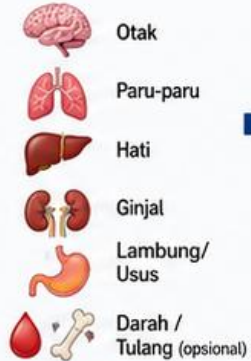
Pengukuran radioaktivitas sampel organ untuk evaluasi biodistribusi radiofarmaka menggunakan detektor NaI(Tl).

1 Pemberian radiofarmaka



Radiofarmaka diinjeksi pada hewan uji.

2 Pengambilan sampel organ



3 Pencacahan menggunakan well counter (gamma counter)



Sampel organ dicacah menggunakan detektor NaI(Tl) scintillation.

4 Penimbangan sampel



Bobot sampel diukur dengan neraca analitik.

5 Keluaran (Analisis data)



Hasil counts dikoreksi dan dianalisis untuk memperoleh biodistribusi radiofarmaka.

INSTRUMEN NaI(Tl) WELL COUNTER



PARAMETER UTAMA

Biodistribusi / radioaktivitas organ



DETEKTOR

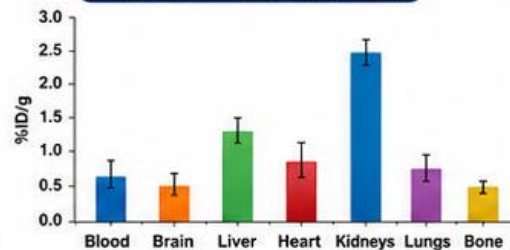
NaI (Tl) Sodium Iodide Scintillation Detector



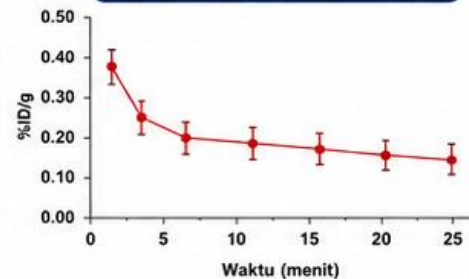
SATUAN

counts, cps, atau %ID/g

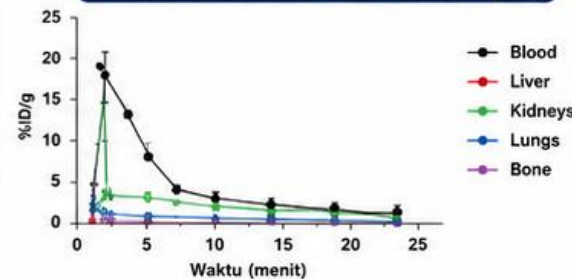
1. Biodistribusi organ (%ID/g)



2. Uptake / Washout vs Waktu



3. Kurva Aktivitas vs Waktu (Multi Organ)



Intinya: sampel organ dicacah menggunakan detektor NaI(Tl), kemudian hasil counts dikoreksi dan dianalisis untuk menilai distribusi radiofarmaka pada organ target dan non-target.



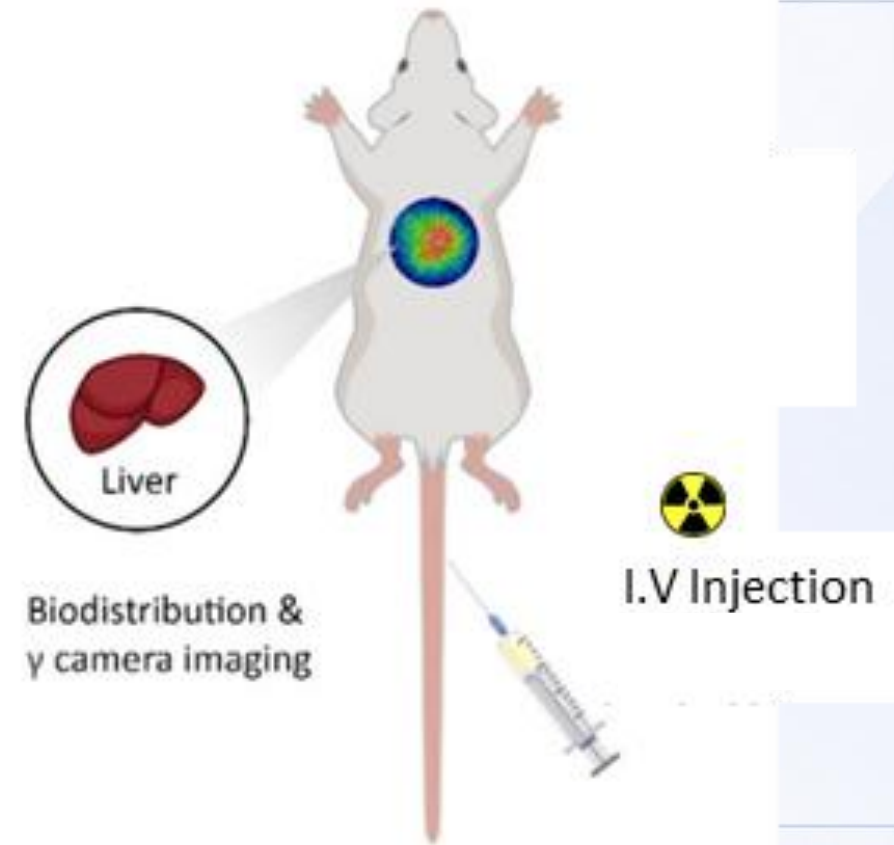
Biodistribution



Autoradiography



Gamma Camera



RANGKUMAN

1



QC radiofarmaka wajib diterapkan untuk menjamin **mutu, efikasi, keamanan,** dan **kepatuhan regulasi.**

2



Bagian QC mencakup pemantauan lingkungan **clean room** serta pengujian bahan pengemas, bahan baku, dan produk jadi.

3



Pengujian QC radiofarmaka dilakukan melalui parameter **fisika, kimia,** dan **biologi.**

4



Pengukuran radioaktivitas penting untuk memastikan **identitas dan kemurnian radionuklida,** menggunakan metode seperti waktu paruh, spektrometri gamma, dan **dose calibrator.**

5



Setiap metode uji memiliki **spesifikasi teknis** dan **batas toleransi** yang harus dipenuhi demi akurasi dan keselamatan.

6



Parameter mutu utama meliputi kemurnian radionuklida, kemurnian radiokimia, kemurnian kimia, aktivitas spesifik, pH, visual, osmolalitas, konsentrasi radioaktif, endotoksin, dan sterilitas.

7



Pemahaman metode uji dan spesifikasi akan memperkuat sistem **jaminan mutu** serta mendukung keberhasilan **pelayanan dan terapi pasien.**



Referensi

1. U.S.Pharmacopeia, "USP Monographs: Technetium 99m Pentetate Injection," in *U.S. Pharmacopeia 35/ National Formulary 30*, 29th ed., 2012, p. 4770.
2. T. B. Saleh, "Radiopharmaceutical Quality Control," in *Basic Sciences of Nuclear Medicine*, M. M. Khalil, Ed. London, New York: Springer, 2011, pp. 55–64.
3. International Pharmacopoeia 7th edition online version, United States,.Monographs/ Radiopharmaceuticals/ Specific monographs/ Technetium (99mTc) pentetate complex inection. 2017.
4. U.S Pharmacopoeia 29th edition online version, United States, General Chapters/ <151> Pyrogen Test. (2006).
5. U.S Pharmacopoeia 29th edition online version, United States, General Chapters/ <85> Bacterial Endotoxins Test. (2006)
6. T. Sandle, "Endotoxin and pyrogen testing," in *Pharmaceutical Microbiology*, 80th ed., Kidlington: Woodhead Publishing, 131–145 (2016) [doi: 10.1016/B978-0-08-100022-9.00011-6]

LATIHAN SOAL

- 1 Tujuan utama dari pemantauan lingkungan dalam fasilitas produksi radiofarmaka adalah ...
- A. Mengurangi biaya operasional
 - B. Menyesuaikan suhu ruang dengan kenyamanan staf
 - C. Menjaga kondisi steril dan mengendalikan paparan radiasi serta kontaminasi silang
 - D. Menstabilkan tekanan udara luar
 - E. Mempercepat proses produksi

- 2 Apa batas maksimum partikel $\geq 0,5 \mu\text{m}$ dan $\geq 5,0 \mu\text{m}$ di cleanroom ISO Kelas 5/Grade B saat kondisi at rest?
- A. 3.520 partikel/ $\text{m}^3 \geq 0,5 \mu\text{m}$; 29 partikel/ $\text{m}^3 \geq 5,0 \mu\text{m}$
 - B. 352.000 partikel/ $\text{m}^3 \geq 0,5 \mu\text{m}$; 2.900 partikel/ $\text{m}^3 \geq 5,0 \mu\text{m}$
 - C. 3.520.000 partikel/ $\text{m}^3 \geq 0,5 \mu\text{m}$; 29.000 partikel/ $\text{m}^3 \geq 5,0 \mu\text{m}$
 - D. 35.200.000 partikel/ $\text{m}^3 \geq 0,5 \mu\text{m}$; 290.000 partikel/ $\text{m}^3 \geq 5,0 \mu\text{m}$
 - E. 352.000.000 partikel/ $\text{m}^3 \geq 0,5 \mu\text{m}$; 2.900.000 partikel/ $\text{m}^3 \geq 5,0 \mu\text{m}$

- 3 Manakah dari berikut ini yang bukan merupakan parameter uji kemasan vial yang relevan?
- A. Pemeriksaan kebocoran atau leak test
 - B. Pengukuran keseragaman volume sampel
 - C. Pemeriksaan kekuatan tarik atau breaking strength dari vial kaca
 - D. Pemeriksaan kesempurnaan pemasangan tutup vial, septa, dan crimp
 - E. Pemeriksaan kealkalian atau pH dari larutan dalam vial

- 4 Apa tujuan utama dari penerapan Jaminan Mutu Hasil Pengujian atau JMHP dalam laboratorium pengujian radiofarmaka?
- A. Mengurangi waktu pengerjaan analisis
 - B. Menurunkan biaya produksi radiofarmaka
 - C. Memastikan hasil pengujian akurat, andal, dan sesuai standar
 - D. Meningkatkan estetika kemasan produk
 - E. Mempercepat pengiriman produk ke rumah sakit

- 5 Uji endotoksin bakteri secara in vitro dapat dilakukan menggunakan metode ...
- A. Uji kelinci
 - B. Uji inokulasi sterilitas
 - C. Gel clot
 - D. ELISA
 - E. Spektrometri gamma

- 6 HPLC digunakan untuk ...
- A. Mengetahui aktivitas total
 - B. Menguji kemurnian radiokimia dan kemurnian kimia
 - C. Mengukur pH
 - D. Deteksi mikroba
 - E. Mengukur tekanan ruang bersih

- 7 Satuan SI untuk aktivitas radioaktif adalah ...
- A. Bq
 - B. Sv
 - C. Ci
 - D. rad
 - E. Gy

- 8 Kalibrasi alat ukur radioaktivitas penting karena ...
- A. Hasil pengukuran menjadi lebih cepat
 - B. Meningkatkan sensitivitas kimia
 - C. Menjamin akurasi dan ketertelusuran hasil pengukuran
 - D. Menghindari reaksi silang
 - E. Memperpanjang waktu paruh radionuklida

- 9 Jika aktivitas awal adalah 100 MBq dan waktu paruh radionuklida adalah 6 jam, maka setelah 12 jam aktivitas yang tersisa adalah ...
- A. 100 MBq
 - B. 75 MBq
 - C. 50 MBq
 - D. 25 MBq
 - E. 12,5 MBq

- 10 Mengapa geometri pengukuran penting dalam pengukuran radioaktivitas?
- A. Berpengaruh terhadap kemurnian radiokimia
 - B. Menentukan senyawa pembawa
 - C. Memengaruhi efisiensi deteksi
 - D. Meningkatkan dosis radioaktivitas
 - E. Mengurangi waktu paruh efektif

Terima Kasih

Atas Perhatian Anda

