

Peralatan Pembuatan Radioisotop (dan Radiofarmaka)

Herlan Setiawan



Pelatihan Petugas Keahlian pada Fasilitas Produksi Radioisotop dan Radiofarmaka dari Siklotron

Direktorat Pengembangan Kompetensi BRIN - 2026

10-23 Juli 2026



Herlan Setiawan, S.Si, M.Eng

Surabaya, 6 Agustus 1985

Jabatan : Peneliti Ahli Madya

Kepakaran : Kimia Nuklir – Teknologi Radioisotop

Pusat Riset Teknologi Radioisotop Radiofarmaka dan Biodosimetri (PRTRRB) – ORTN BRIN

PENDIDIKAN :

S-1 : Prodi Kimia, UPI

**S-2 : Material Science and Engineering,
OPU**

PEKERJAAN :

- ☐ Saat ini - 2021 : Kelris Tek Radioisotop, PRTRRB – ORTN BRIN
- ☐ 2021 – 2010 : Staf Bidang Tek Radioisotop, PTRR – BATAN

PENGALAMAN :

- ☐ 2019-2021 : Koordinator CPOB-PTRR BATAN – PT Kimia Farma
- ☐ 2013-2024 : PJ Keg Penelitian Cu-64, Sm-153, Au-198, Mo-99/Tc-99m, I-131

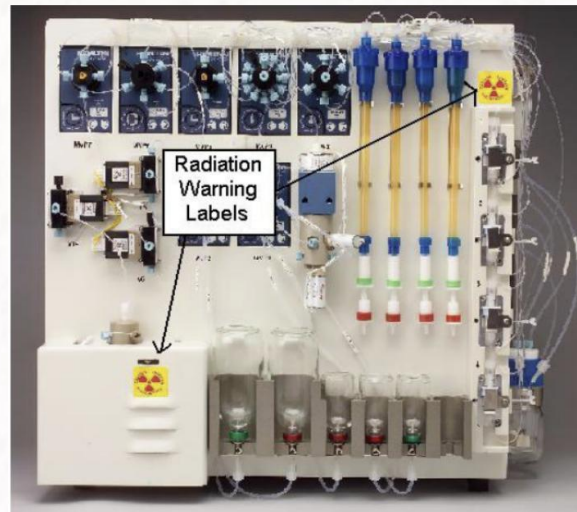
Latar Belakang

Selain infrastruktur dan personil, fasilitas pembuatan FDG harus memiliki berbagai peralatan untuk melaksanakan produksi, analisis bahan baku dan produk akhir, termasuk hot-cell untuk proteksi radiasi dan sistem udara laminar untuk sediaan steril.



Tujuan

Setelah mengikuti mata Pelatihan ini, peserta diharapkan mampu mengetahui dan memahami fungsi peralatan yang digunakan dalam produksi radioisotop dan radiofarmaka berbasis siklotron.



Pokok Bahasan

- 1. Peralatan Produksi Radioisotop**
- 2. Peralatan Produksi Radiofarmaka dan QC**

1

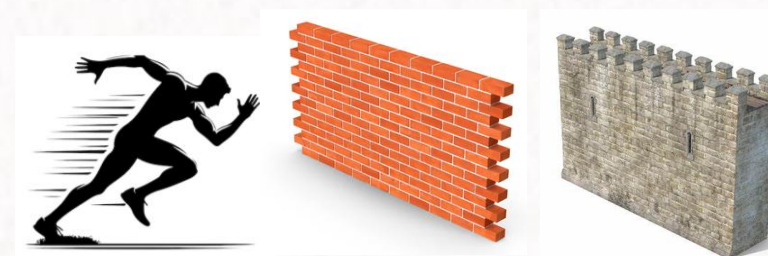
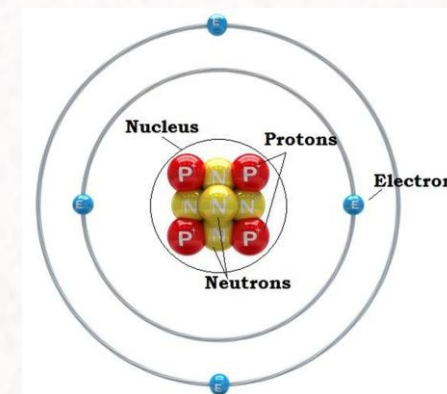
Peralatan Produksi Radioisotop

Pembuatan ^{18}F FDG dimulai dengan produksi $[^{18}\text{F}]$ menggunakan siklotron.

Dua karakteristik penting siklotron yang berkaitan dengan produksi $[^{18}\text{F}]$ adalah

1. Energi berkas proton (MeV) dan
2. Arus berkas yang digunakan (μA).

Dua faktor ini, bersama dengan **volume target (N)**, akan menentukan berapa banyak $[^{18}\text{F}]$ fluorida yang dapat diproduksi dalam **waktu (t)** tertentu.



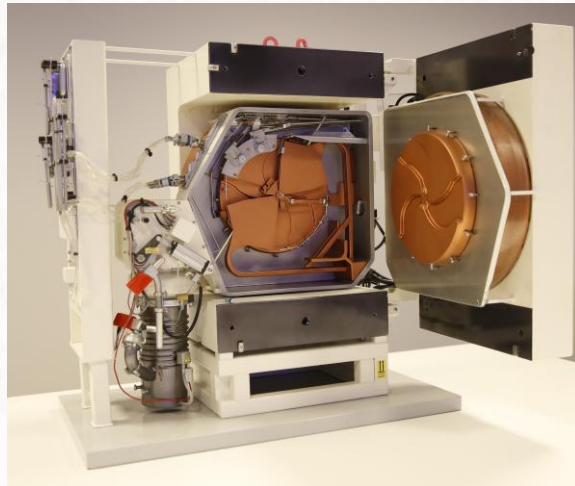
1

Peralatan Produksi Radioisotop

A. CYCLOTRON



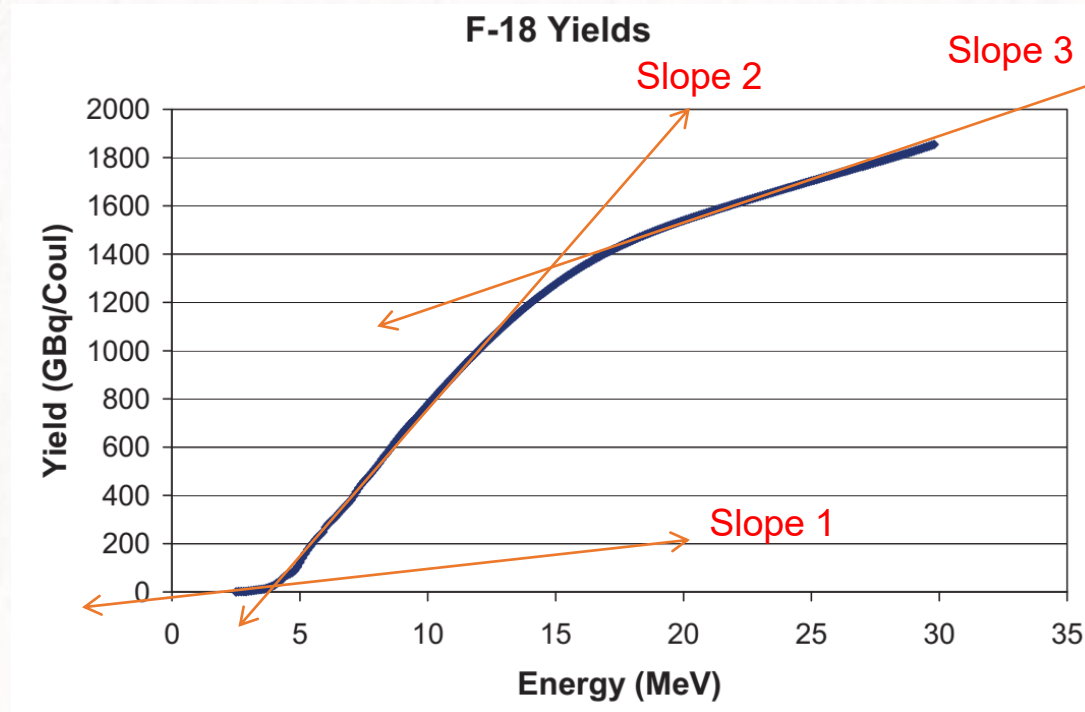
Cyclotron pertama ini memiliki diameter 11 cm dan mempercepat proton hingga energi hingga 80 keV.



PETtrace 860 100 μ A
 $^{18}\text{F}[\text{F-}]$ kapasitas 403 GBq
 / 10.9 Ci (75–160 dosis)

Cyclotron model	Manufacturer	Proton energy (MeV)	Proton beam current (μ A)
TR14	ASCI	14	300
TR19	ACSI	13–19	300
Minitrace	GE	10	50
PETtrace	GE	16.5	100
Cyclone 10/5	IBA	10	100
Cyclone 18/9	IBA	18	150
Kotron 13	Sung Young	13	50
Eclipse HP	Siemens	11	120
Eclipse RD	Siemens	11	80
HM12	Sumitomo	12	100
Sumitomo HM18	Sumitomo	18	150
AIMA PN	Thales	14	100
RIC 18/9	NIIEFA	18	100

A.1. Energi Berkas



^{18}F yield		
Energy (MeV)	mCi/ μA at saturation	GBq/ μA at saturation
20 $\rightarrow$ 2.5	395	14.6
18 $\rightarrow$ 2.5	373	13.8
15 $\rightarrow$ 2.5	327	12.1
11 $\rightarrow$ 2.5	230	8.5
8 $\rightarrow$ 2.5	132	4.9

Seperti yang dapat dilihat dari grafik, hasil [^{18}F] fluorida meningkat hampir secara linier dari 5 hingga 15 MeV dan secara bertahap melandai setelah di atas 15 MeV. Tabel kerapatan arus menunjukkan dengan jelas bahwa siklotron 15+ MeV secara teoritis akan menghasilkan setidaknya 50% lebih banyak [^{18}F] dibandingkan dengan siklotron 10-11 MeV untuk arus berkas yang sama (energi di atas 18 MeV tidak terlalu dibutuhkan untuk produksi [^{18}F]).

A.2. Arus Berkas

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

R = jumlah inti yang terbentuk per detik;

n = ketebalan target dalam inti per cm^2 ;

I = fluks partikel yang datang per detik berhubungan dengan arus berkas;

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

t = waktu penyinaran dalam detik;

σ = tampang lintang reaksi, atau probabilitas interaksi,

E = energi partikel yang datang;

x = jarak yang ditempuh oleh partikel;

Arus berkas menentukan berapa banyak radioisotop yang dapat diproduksi pada energi tertentu.

Secara teori, hasil produksi berbanding lurus dengan arus berkas.

Target cair yang digunakan untuk produksi ^{18}F biasanya tidak dijalankan di atas $100 \mu\text{A}$ karena keterbatasan yang disebabkan oleh pembuangan panas yang dihasilkan selama iradiasi.

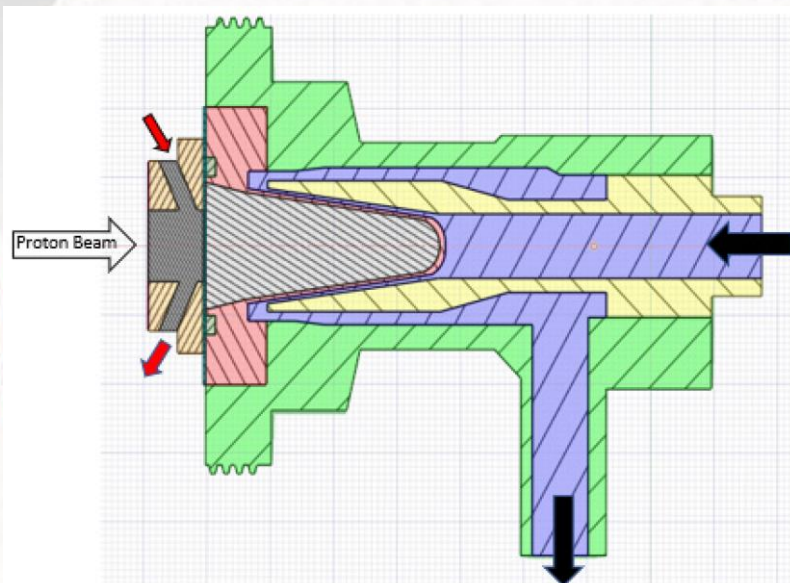


A.2. Energi, Arus Berkas vs Yield

TABLE 3. TYPICAL YIELDS OF ^{18}F PRODUCED WITH DIFFERENT COMMERCIAL CYCLOTRONS
(Courtesy of M.R.A Pillai, Molecular Cyclotrons)

Cyclotron type	Beam Energy MeV		Yield of ^{18}F (GBq/Ci)
GE Pet trace 800 series	16.5	60 mA	240.5/6.5
		100 mA	407/11
		130 mA	524.4/14.2
		160 mA	648.5/17.5
IBA Kiube	18	100 mA	370/10
		150 mA	592/16
		180 mA	740/20
		300 mA	1110/30
Advanced Cyclotron	19	300 mA	1110/30

A.3. Sistem Target Cair (^{18}F)



- niobium conical target (merah),
- target window (hijau-tua),
- aluminum diffuser (kuning),
- aluminum target support (hijau muda),
- aluminum window spacer (jingga),
- titanium entrance window (biru),
- fluid domains, water cooling channels (ungu),
- helium cooling domain (abu tua),
- liquid target cavity (abu muda).

Badan target [^{18}F] fluorida dapat dibuat dari perak, titanium, niobium, atau tantalum. Fluorida yang dihasilkan oleh target tantalum dan niobium lebih reaktif, menghasilkan hasil FDG yang lebih tinggi.

Target Foil/Target Body	Identified Importunities from Target Body
----------------------------	--

Havar/silver

Ag: ^{107}Cd , ^{109}Cd

Havar/tantal

Ta: ^{181}W , ^{181}Hf , ^{182}Ta

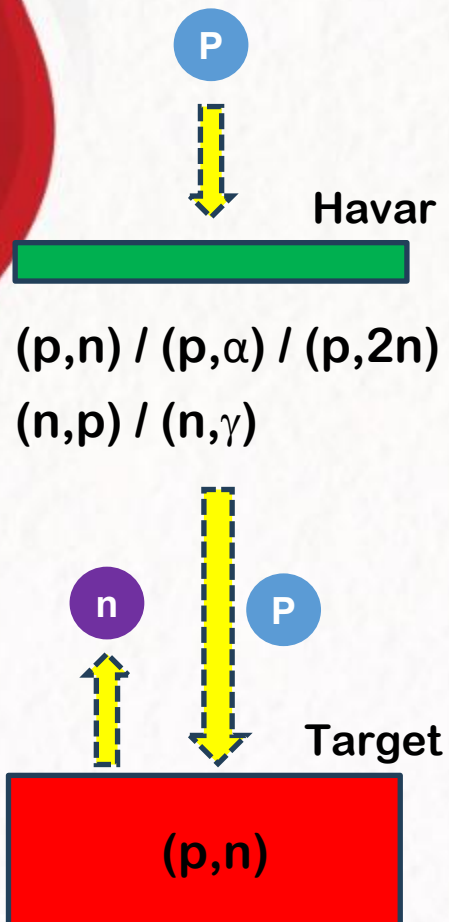
$T_{1/2}$ ^{109}Cd is 462 days

$T_{1/2}$ ^{182}Ta is 114 days

Material	Peran Utama	Kelebihan Utama	Kekurangan Utama	Kemungkinan Radionuklida Pengotor
Havar Foil Paduan Co-Cr-Ni	Jendela target (penyekat vakum-chamber target).	Kekuatan mekanik & batas tekanan ekstrem tinggi, titik leleh tinggi ($\pm 1493^{\circ}\text{C}$).	Rentan korosi kimiawi, mudah teraktivasi membentuk banyak pengotor logam berumur panjang.	^{56}Co ^{57}Co ^{58}Co ^{51}Cr ^{52}Mn ^{54}Mn
Perak (Ag) Logam Murni	Badan target (cairan).	Konduktivitas termal sangat tinggi (415 W/m·K), disipasi panas cepat.	Menghasilkan koloid perak dalam air target, reaktivitas kimia sedang.	^{109}Cd ^{107}Cd $^{110\text{m}}\text{Ag}$
Titanium (Ti) Logam Murni	Badan target / Foil alternatif.	Ketahanan mekanik & korosi sangat baik, inert terhadap berbagai asam.	Konduktivitas termal sangat rendah (21.9 W/m·K), transfer panas buruk.	^{48}V ^{47}Sc ^{48}Sc
Niobium (Nb) Logam Mulia	Badan target / Pelapis foil.	Sangat inert terhadap reaktif $^{18}\text{F}^{-}$, aktivitas radionuklida sisa sangat minimal.	Konduktivitas termal sedang, harga material relatif mahal.	$^{93\text{m}}\text{Mo}$ (sangat minimal)
Tantalum (Ta) Logam Refraktori	Badan target / Pelapis foil.	Titik leleh sangat tinggi (2996°C), ketahanan korosi asam luar biasa, inert.	Konduktivitas termal cukup rendah (57 W/m·K), memerlukan pendinginan ekstra.	^{181}W ^{182}Ta

Mekanisme Aktivasi & Radionuklida pada Havar Foil

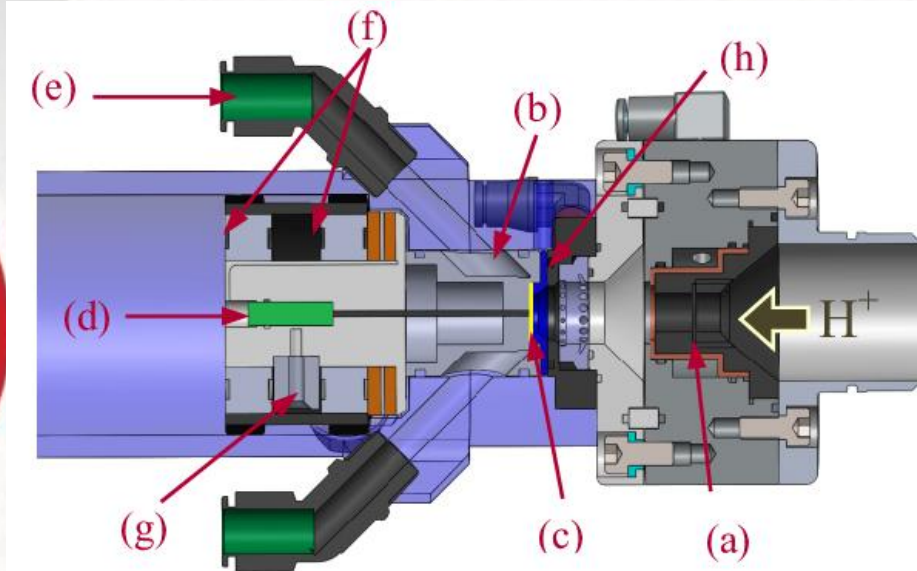
Havar adalah paduan logam kompleks dengan komposisi dominan: Kobalt (42.0%), Kromium (19.5%), Nikel (12.7%), Besi (18.0%), serta fraksi kecil Tungsten (2.7%), Molybdenum (2.2%), dan Mangan (1.6%).



Radionuklida Utama yang Terbentuk pada Havar:

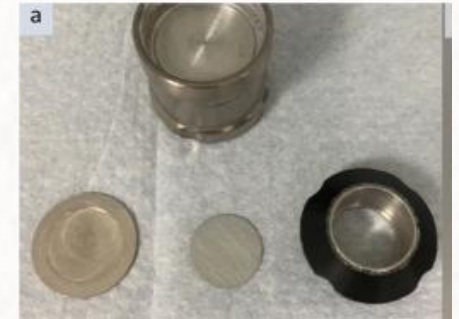
- **Kobalt-56** (^{56}Co , $t_{1/2} = 77.2$ hari) & **Kobalt-57** (^{57}Co , $t_{1/2} = 271.8$ hari): Terbentuk terutama melalui reaksi proton pada besi dan nikel:
 $^{56}\text{Fe}(p, n)^{56}\text{Co}$ dan $^{58}\text{Ni}(p, 2p)^{57}\text{Co}$. Pengotor ini sangat diperhatikan karena memiliki waktu paruh yang relatif panjang.
- **Kobalt-58** (^{58}Co , $t_{1/2} = 70.8$ hari): Terbentuk dari nikel dan kobalt itu sendiri akibat reaksi neutron sekunder atau proton:
 $^{58}\text{Ni}(n, p)^{58}\text{Co}$ dan $^{59}\text{Co}(n, 2n)^{58}\text{Co}$.
- **Mangan-52** (^{52}Mn , $t_{1/2} = 5.6$ hari) & **Mangan-54** (^{54}Mn , $t_{1/2} = 312$ hari): Terbentuk dari aktivasi komponen Kromium (^{52}Cr) dan Besi (^{54}Fe) melalui reaksi:
 $^{52}\text{Cr}(p, n)^{52}\text{Mn}$ dan $^{54}\text{Fe}(n, p)^{54}\text{Mn}$.
- **Kromium-51** (^{51}Cr , $t_{1/2} = 27.7$ hari): Terbentuk lewat reaksi penangkapan neutron sekunder pada kromium stabil:
 $^{50}\text{Cr}(n, \gamma)^{51}\text{Cr}$.
- **Molybdenum & Rehnium Isotop** (^{95m}Tc , ^{182}Re): Terbentuk dalam jumlah mikro akibat aktivasi konstituen minor Tungsten (W) dan Molybdenum (Mo) pada Havar.

A.3. Sistem Target Padat

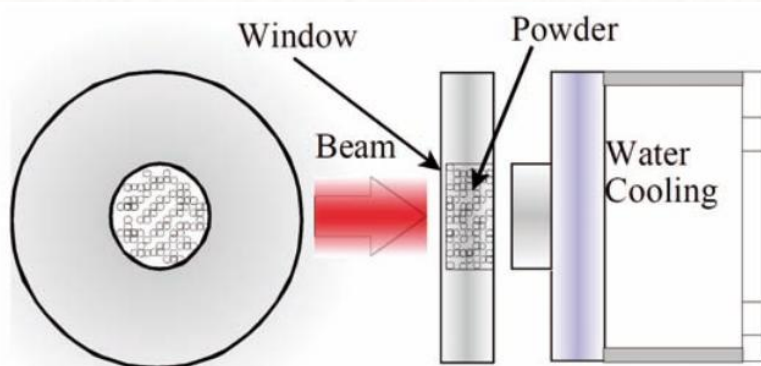


Skema Target Padat :

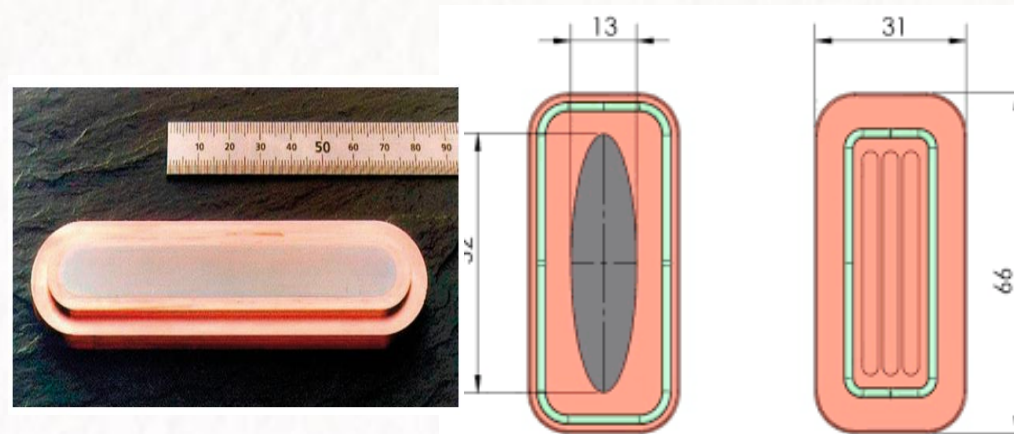
- (a) Kolimator 10 mm dengan degrader.
- (b) Dudukan target hasil cetak 3D.
- (c) Material target **(foil)**.
- (d) Termokopel tipe-K permanen.
- (e) Saluran masuk air berdiameter dalam 8 mm.
- (f) Bantalan keramik.
- (g) Posisi pemberat timbal (Pb ballast).
- (h) Penutup depan niobium (Nb front cover).



Target padat **foil**



Target padat bentuk **Powder/serbuk**



Target padat **elektroplating**



Target padat **sputtering**

B. HOT CELL



- Hot cell adalah ruang tertutup berfungsi sebagai pelindung radiasi untuk menangani bahan radioaktif sekaligus berfungsi sebagai isolator, menyediakan lingkungan bersih untuk persiapan radiofarmaka.
- Ketebalan pelindung timbal umumnya adalah 75 mm atau yang setara.
- Jumlah hot cell dan ukurannya ditentukan oleh kapasitas produksi dan alat *sintesis* yang digunakan. Umumnya ada dua Hot cell terpisah: untuk modul sintesis (minimal kelas C) dan untuk dispenser (kelas A).
- Tekanan udara di dalam hot-cell harus bertekanan negative dengan sistem penanganan udara yang sesuai
- Jendela kaca (timbang) / monitor TV untuk operator mengamati operasi.
- Manipulator atau lengan robot mungkin diperlukan untuk mengeluarkan produk, tergantung pada dispenser yang digunakan.

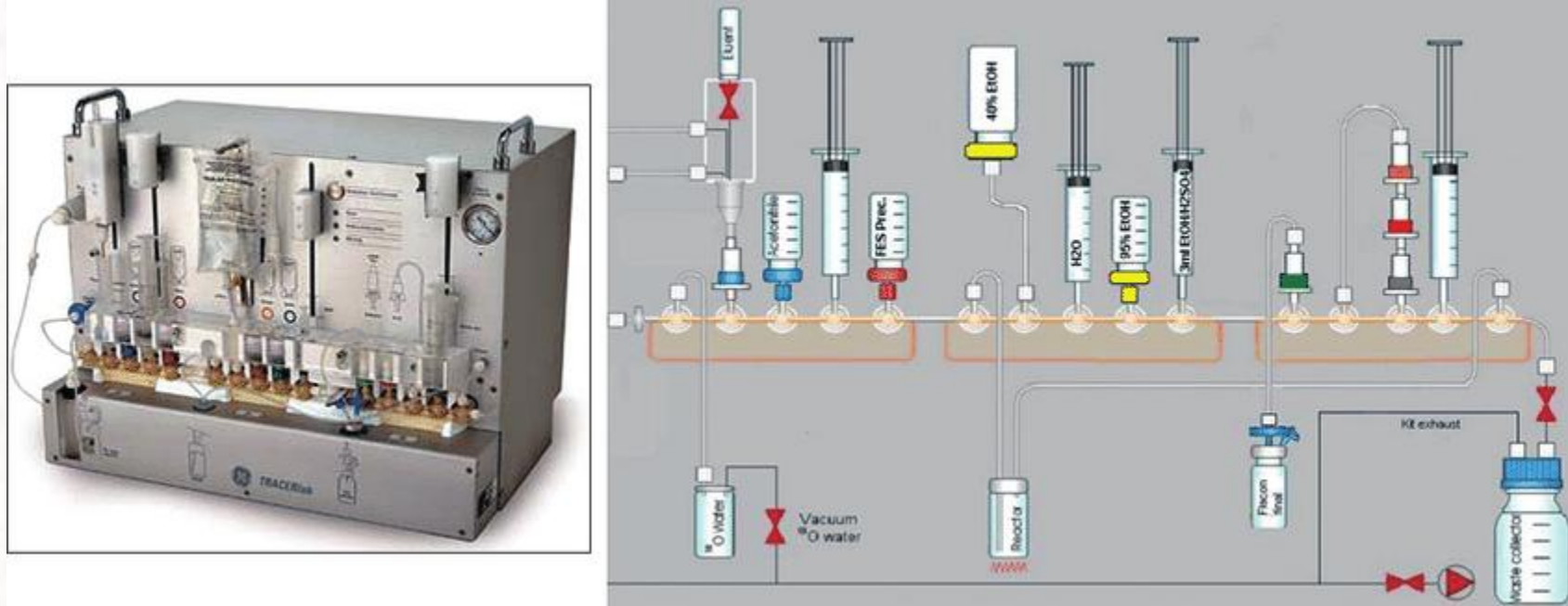
2

Peralatan Produksi Radiofarmaka (^{18}F FDG)

Peralatan produksi radiofarmaka ^{18}F FDG mencakup modul sintesis otomatis dan dispenser untuk memecah radiofarmaka menjadi dosis satuan. Perangkat keras terkait mencakup jalur untuk mengirimkan fluorida dari target ke modul sintesis dan untuk mengirimkan FDG dari modul ke dispenser.



A. MODUL SINTESIS

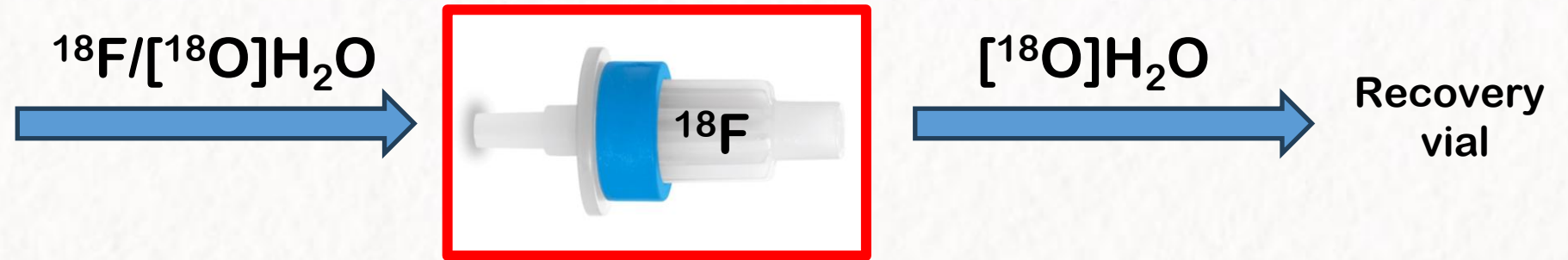


Proses Umum Sintesis ^{18}F FDG

1. Penangkapan dan pengeringan
2. Reaksi nukleofilik substitusi
3. Hidrolysis gugus pelindung (deacetylation)
4. Pemurnian
5. Sterilisasi dan formulasi akhir

A.1 Kolom Penukar Ion (*Ion Exchange Cartridge*)

- Untuk menangkap ^{18}F dari larutan hasil iradiasi
Biasanya menggunakan kolom QMA (quaternary methyl ammonium).



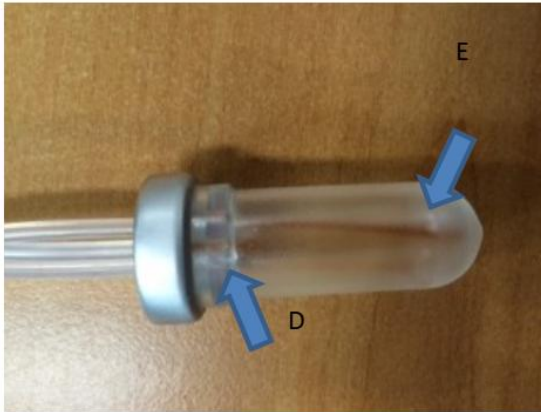
A.2 Sistem Elusi dan Pengeringan

- Mengelusi ^{18}F dari kolom QMA menggunakan larutan Kryptofix 2.2.2 dan K_2CO_3 dalam acetonitril.
- Pengeringan dilakukan dengan pemanasan dan aliran gas inert (N_2 atau Ar) untuk menghilangkan pelarut.



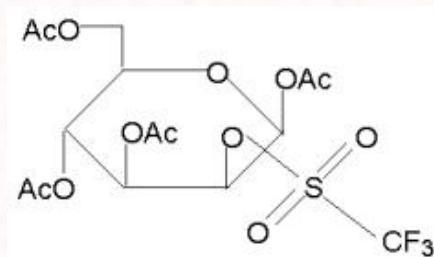
A.3 Reaktor Sintesis (Reaction Vessel)

- Tempat berlangsungnya reaksi antara ^{18}F dan precursor.
- Dilengkapi dengan pemanas dan pendingin untuk mengatur suhu reaksi.

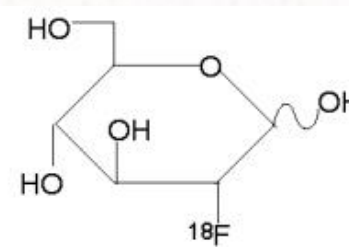


A.4 Reagen dan Prekursor

- Prekursor: 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-O-trifluoromethanesulfonyl- β -D-mannopyranose (Mannose Triflate).
- Reagen pelindung dan pelarut: acetonitril, asam asetat, NaOH, HCl, air murni.



Mannose triflate



^{18}F -FDG

A.5 Kolom Pemurnian (Purification Cartridges)

- Biasanya terdiri dari C18, alumina, dan kolom penukar ion untuk menghilangkan pengotor seperti Kryptofix, prekursor yang tidak bereaksi, dan pelarut organik.



A.6 Filter Sterilisasi

- Filter 0.22 μm untuk memastikan produk akhir steril dan bebas pirogen.

A.7. Vial Produk

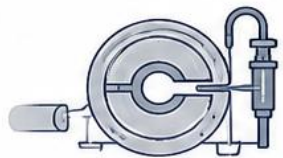
- Wadah akhir untuk menampung FDG steril siap pakai.



A.8. Saluran Selang Kapiler

Banyak parameter yang berbeda perlu dievaluasi untuk menemukan pipa kapiler yang sesuai, beberapa di antaranya adalah:

- (a) Fluor tidak boleh menempel pada jalur transfer yang mempengaruhi aktivitas spesifik atau aktivitas molar (A_m);
- (b) Ketahanan terhadap radiasi untuk menghindari penggantian berulang kali;
- (c) Ketahanan terhadap tekanan mekanis untuk memudahkan penggantian;
- (d) Biaya.



MATERIAL SALURAN TRANSFER PRODUK SIKLOTRON TARGET CAIR



1. TEFZEL

(Etilen-tetrafluoroetilena)

 Sifat Utama	Inert, tahan tekanan tinggi hingga 3.000 psi (210 bar), fleksibel dan kuat.
 Tahan Radiasi	Dapat menjadi kaku dan rapuh karena paparan radiasi.
 Kelebihan	Mudah dilewati hotcell & siklotron, mudah dikeola, transfer bolus tidak terpecah-pecah.
 Kekurangan	Perlu sering diganti karena degradasi radiasi.
 Biaya	Relatif murah.



2. PEEK

(Polyether-ether ketone)

 Sifat Utama	Polimer bebas fluor, biokompatibel, lembam, tahan suhu hingga 100 °C tanpa perubahan fisik, kuat.
 Tahan Radiasi	Tahan terhadap degradasi radiasi.
 Kelebihan	Tahan tekanan tinggi, stabil secara kimia dan termal, umur pakai panjang.
 Kekurangan	- Sulit dilewati antara target dan hotcell. - Tidak cocok untuk tekukan keras (risiko tersumbat). - Risiko ketidakseragaman diameter internal akibat proses produksi.
 Biaya	Mahal.



3. PP

(Polypropylene)

 Sifat Utama	Polimer bebas fluor, tidak bereaksi terhadap bahan kimia.
 Tahan Radiasi	Tahan terhadap kerusakan akibat radiasi.
 Kelebihan	Lebih murah, tahan bahan kimia, transfer bolus produk yang ringkas (compact).
 Kekurangan	Tahan tekanan lebih rendah dibanding Tefzel/PEEK.
 Biaya	Lebih murah.



Catatan:

Pemilihan material tergantung pada kebutuhan aplikasi, tekanan operasional, paparan radiasi, dan anggaran.



Sifat Utama



Tahan Radiasi



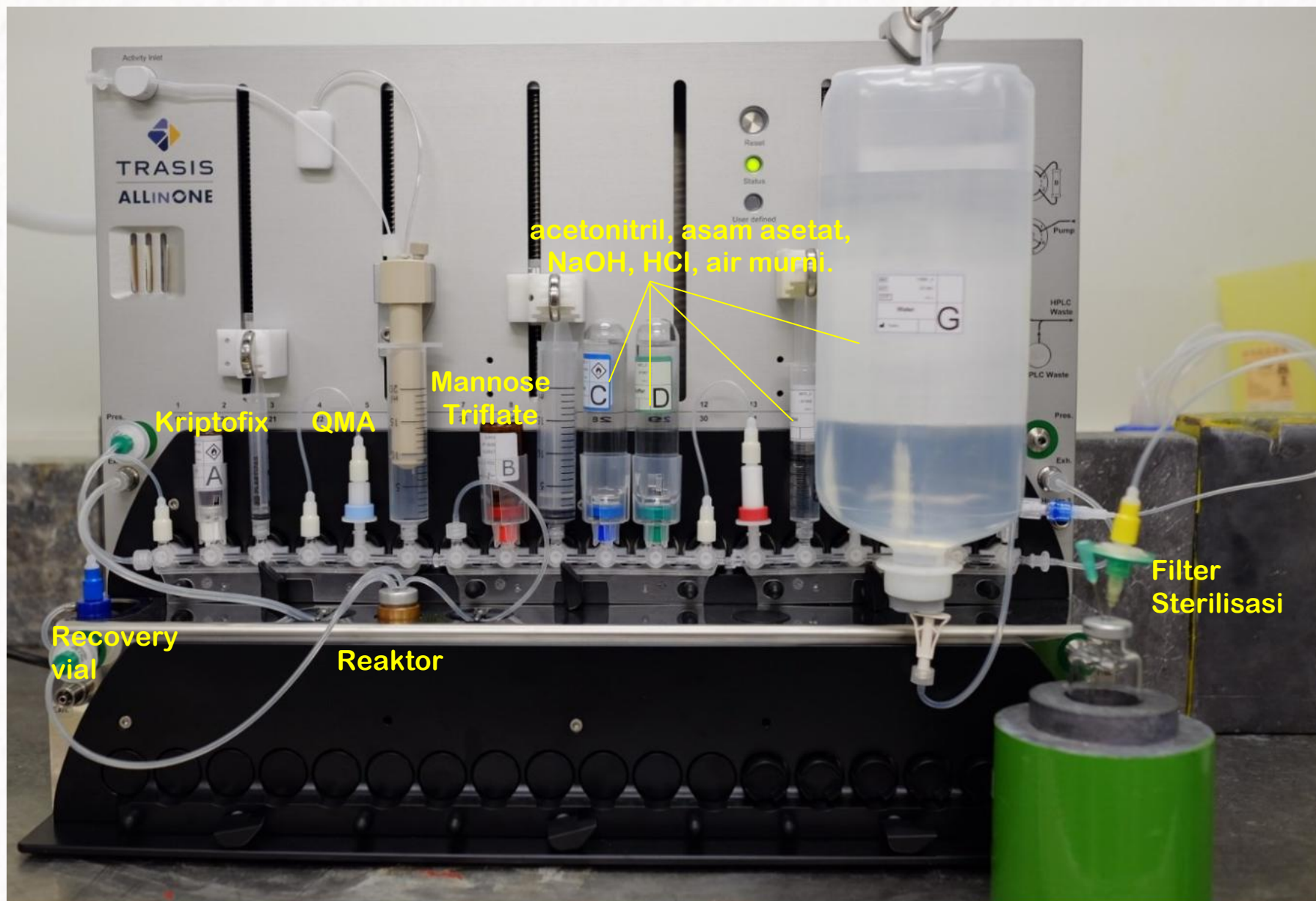
Kelebihan



Kekurangan



Biaya



B. (Fully automatic) dispensing system for FDG



Sistem Proses Target Padat

Modul
elektroplating



Pembuat pelet

Modul
Pemurnian
Iodium



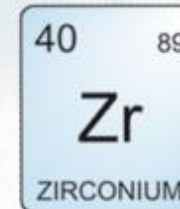
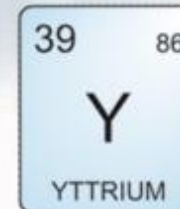
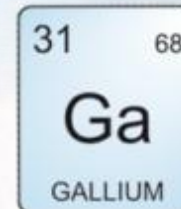
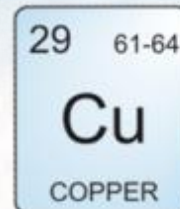
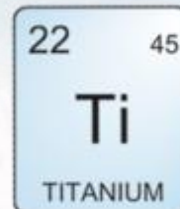
Modul pemurnian



PTS (Pneumatic Transfer
System) Irradiation unit

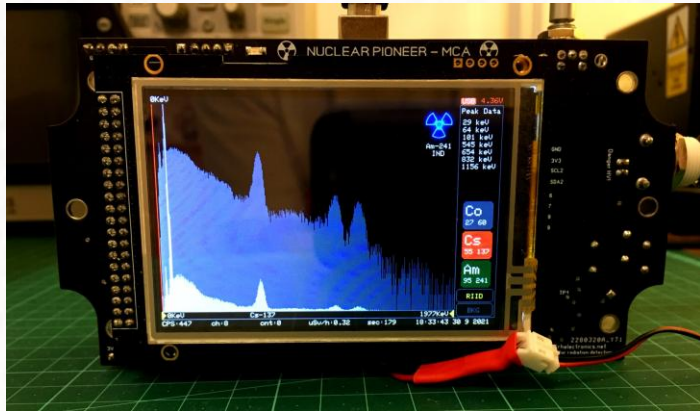


Modul pelarutan
dan sistem transfer



C. Peralatan Pengukuran Radiasi

C.1 Multichannel analyser (MCA)



C.3 Dose calibrator



C.2 Gamma counter



D. Peralatan QC

D.1 HPLC & GC



D.2 TLC radioactivity scanner



E. Peralatan Pengujian Mikrobiologi dan Peralatan lab lainnya:

1. Filter integrity test
2. Endotoxin test
3. Fume hoods
4. Laminar flow cabinets
5. Particle counter
6. Refrigerators and freezers
7. Ovens/incubators/sterilizers
8. Melting point apparatus
9. Osmometer
10. Timbangan
11. pH meter

Rangkuman

- Fasilitas produksi FDG memerlukan peralatan khusus untuk produksi dan pengujian kualitas FDG, seperti halnya peralatan yang ditemukan di laboratorium analitik dan kimia pada umumnya.
- Peralatan harus dipilih dengan hati-hati selama tahap perencanaan, dengan mempertimbangkan tujuan penggunaannya.
- Peralatan tertentu memerlukan perhatian terhadap proteksi radiasi dan oleh karena itu harus ditentukan dengan tepat.
- Beberapa peralatan, biasanya penyintesis FDG, harus tersedia dalam rangkap dua untuk memastikan pasokan FDG yang andal.
- Terakhir, peralatan harus divalidasi pada tahap awal pemasangan fasilitas dan pada interval berkala untuk memastikan kinerja yang andal.

DISKUSI / PERTANYAAN ?

Terima Kasih

Atas Perhatian Anda



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



www.brin.go.id



Brin Indonesia



@brin_indonesia



@brin.indonesia



Bridging Sciences
Empowering Talents

@dpk brin