

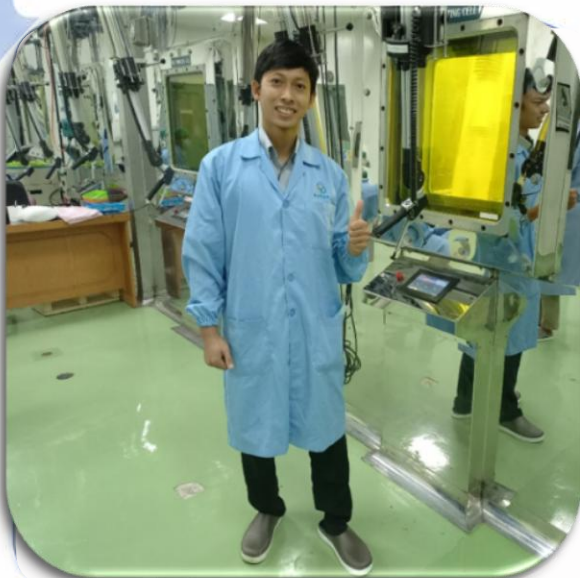
Pengukuran Fisika, Kimia dan Biologi

Pelatihan Petugas Keahlian pada Fasilitas Radioisotop dan/atau Radiofarmaka dari Siklotron

Amal Rezka Putra



BIO DATA



Pusat Riset Teknologi
Radioleotop, 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
2019	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

Riwayat Pekerjaan



- 2015 – 2018 Quality control staff
- 2018 - recent Quality Assurance Manager
- 2023 Menjadi Tim Perumus Rancangan Peraturan Badan POM Nomor 34 Tahun 2018 tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik
- 2024 Memberikan masukan Pedoman Dispensing dan Compounding Radiofarmaka di Rumah Sakit
- 2023 - 2024 Menjadi Tim Penyusun Standar Kompetensi Kerja Nasional Indonesia Bidang Ketenaganukliran Subbidang Produksi Radioisotop dan Radiofarmaka



- 2024 Menjadi Tim Reviewer Kekayaan Intelektual BRIN
- 2024 Memberikan masukan terhadap Rancangan Revisi Peraturan Badan POM Nomor 16 Tahun 2015 tentang Tata Laksana dan Penilaian Obat Pengembangan Baru
- 2024 - 2025 Menjadi Tim Penyusun Modul Pelatihan Pengembangan Kompetensi Bidang Riset dan Inovasi BRIN (Modul Produksi Radioisotop dan Radiofarmaka)



LATAR BELAKANG

- ❑ Radiofarmaka adalah **produk steril yang mengandung satu atau lebih radionuklida** yang dimaksudkan untuk digunakan dalam diagnosis atau terapi.
- ❑ Karena digunakan langsung dalam tubuh manusia, pengujian kualitasnya harus dilakukan dengan ketat untuk memastikan **keamanan, efektivitas, dan kepatuhan terhadap standar farmasi**.
- ❑ Parameter pengujian meliputi **sifat fisika, kimia, dan biologis** yang harus diukur dengan metode valid, sensitif, dan sesuai regulasi.



MANFAAT

Pembelajaran tentang pengukuran fisika, kimia, dan biologi produk radiofarmaka memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Menjamin **keamanan** dan **efikasi** radiofarmaka sebelum diberikan kepada pasien.
2. Mengetahui **metode analisis** dan prinsip kerja alat ukur yang digunakan dalam pengujian produk radiofarmasi.
3. Memahami batasan **spesifikasi mutu** berdasarkan standar farmakope dan peraturan internasional.
4. Meningkatkan kompetensi dalam kegiatan **produksi dan pengujian mutu** di fasilitas radiofarmasi.

TUJUAN PEMBELAJARAN

Setelah mengikuti pembelajaran ini, peserta diharapkan dapat:

1. Menjelaskan tujuan dan prinsip dari masing-masing metode pengujian fisika, kimia, dan biologi radiofarmaka.
2. Mengidentifikasi dan menjelaskan metode yang digunakan untuk mengukur: Kemurnian kimia (HPLC, colorimetri, ICP-AES, ICP-MS, GC, polarografi); Aktivitas spesifik; pH; Osmolalitas; Konsentrasi radioaktif; Kandungan endotoksin; Integritas filter; Sterilitas
3. Menyebutkan spesifikasi umum untuk setiap parameter mutu radiofarmaka.
4. Menerapkan pengetahuan ini dalam konteks jaminan mutu dan produksi radiofarmaka.

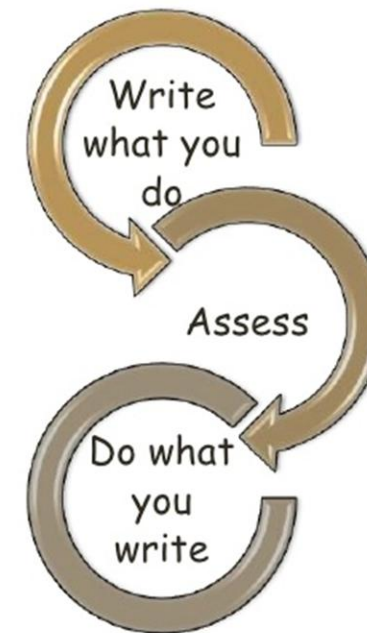
POKOK BAHASAN

- ☐ **Kemurnian Radiokimia**
- ☐ **Kemurnian Kimia**
- ☐ **Aktivitas Spesifik**
- ☐ **pH**
- ☐ **Osmolalitas**
- ☐ **Inspeksi Visual**
- ☐ **Konsentrasi Radioaktif**
- ☐ **Uji Endotoksin**
- ☐ **Uji Sterilitas**
- ☐ **Uji Integritas Filter**

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

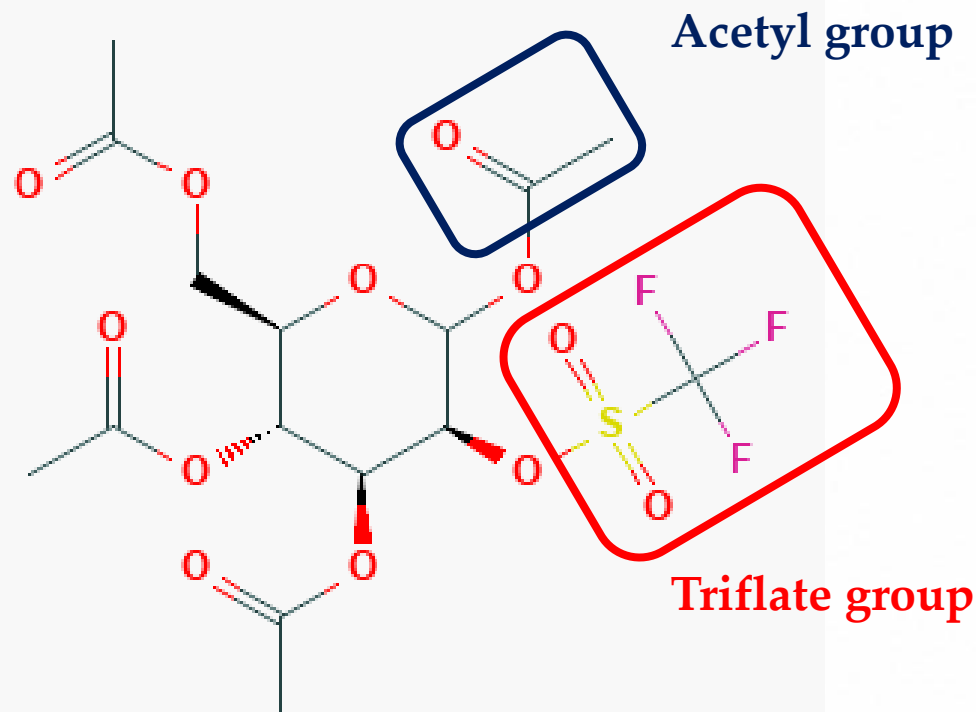
System assessment



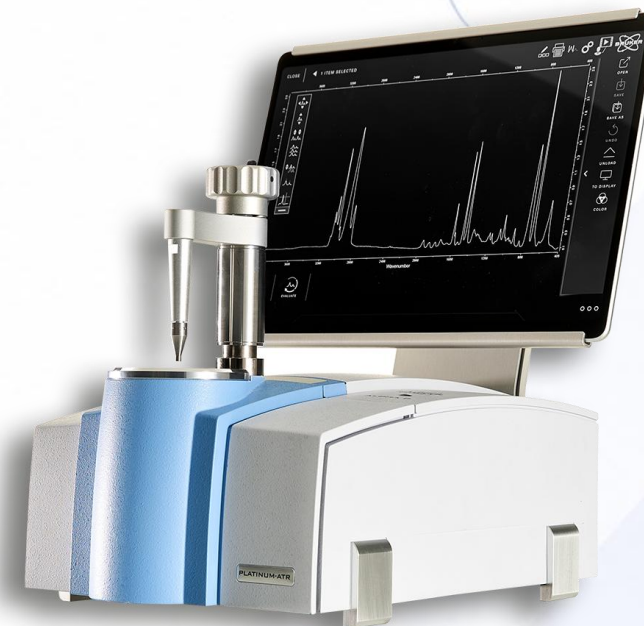
Kiss

Keep it short & simple

Quality Control of Raw Materials



1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-O-trifluoromethanesulfonyl-d-mannopyranose



Parameter Pengujian

Spektrum FTIR : Sesuai referensi gugus fungsi acetyl dan triflate group

Melting Point : 119 – 122 °C

Requirements of Fluoride (^{18}F) solution for radiolabeling (Europe Phar.)

No.	Parameter	Standar Keberterimaan	Metode Pengujian
1	Kandungan ^{18}F	90% – 110% dari aktivitas radioaktif yang tertera pada label (pada tanggal dan waktu yang dinyatakan)	Pengukuran aktivitas menggunakan instrumen terkalibrasi
2	Penampakan	Larutan jernih, tidak berwarna	Pemeriksaan visual
3	Identifikasi – A	Energi foton utama 0.511 MeV; mungkin muncul puncak jumlah 1.022 MeV	Spektrometri sinar gamma
4	Identifikasi – B	Waktu paruh antara 105 – 115 menit	Pengukuran aktivitas minimal 3 kali dalam kondisi geometrik tetap
5	Identifikasi – C	Waktu retensi puncak utama sesuai dengan referensi	Kromatografi cair (uji kemurnian radiokimia)
6	pH	8.0 – 14.0	Kertas indikator pH
7	Endotoksin bakteri	< 20 IU/mL	Uji endotoksin bakteri (Ph. Eur 2.6.14)
8	Kemurnian radionuklida – A	Puncak selain 0.511 MeV atau 1.022 MeV $\leq$ 0.1% dari total radioaktivitas	Spektrometri sinar gamma (uji pendahuluan)
9	Kemurnian radionuklida – B	Jumlah total radioaktivitas dari radionuklida lain dengan waktu paruh >2 jam $\leq$ 0.1%	Spektrometri sinar gamma setelah 24 jam penyimpanan
10	Kemurnian radiokimia	$\geq$ 98.5% [^{18}F]fluoride dari total radioaktivitas ^{18}F	Kromatografi cair dengan detektor radioaktivitas dan UV pada 220 nm
11	Zat pengotor kimia	A. Demethylflumazenil B. Senyawa adisi aseton dari demethylflumazenil	Tidak dijelaskan secara rinci (dicantumkan sebagai pengotor, kemungkinan untuk pengujian lanjutan jika diperlukan)
12	Pelabelan	Menyatakan dosis maksimum yang direkomendasikan (dalam mL)- Bukan untuk pemberian langsung ke manusia	Pemeriksaan label

Quality control of radiopharmaceutical

- Radiochemical purity
- Radionuclide purity (Spectrometer Gamma : HPGe detector form IAEA 2018)
- Radioactivity (Dose calibrator: GIC calibration routinely)
- Sterility
- Pyrogenicity / Endotoxin
- pH (pH universal paper 1-14)
- Clarity
- Biodistribution (autoradiography)
- Particle size (MAA, Nano HSA)

Other testing:

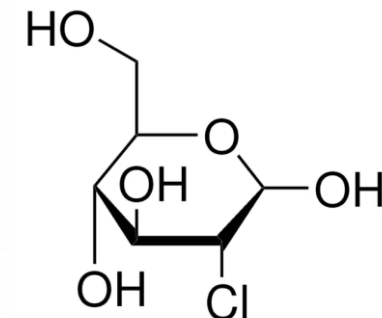
- QC for clean room (microbial air sampler, and particle counter)
- Osmolality
- Water content test
- Melting point test
- Control of raw materials (HPLC, FTIR, UV-Vis, microscope, etc.)

Requirements of [¹⁸F]FDG

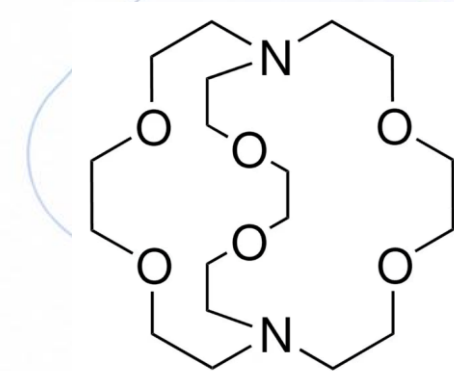
No	Parameter	Spesifikasi	Metode
1	pH	4,5–8,5	PH-meter atau pH strip
2	Penampilan Fisik	Jernih, tidak berwarna, hampir bebas partikel	Pemeriksaan visual
3	Identitas Radionuklida	γ-fotons 511 keV (dan puncak sum 1022 keV)	Spektrometri gamma
4	Waktu Paruh	105–115 menit	Dose calibrator & pengukuran decay
5	Kemurnian Radionuklida	≥ 99,9 % (EP) atau ≥ 99,5 % (USP)	Spektrometri gamma, setelah ~24 jam decay
6	Kemurnian Radiokimia (RCP)	≥ 95 % (EP) atau ≥ 90 % (USP)	TLC, HPLC, atau UPLC
7	Identitas Radiokimia	RRT antara 0,9–1,1, sesuai standar referensi	TLC / HPLC / UPLC
8	Puritas Kimia – K222	≤ 2,2 mg/V (EP) atau ≤ 50 µg/mL (USP)	HPLC atau TLC spot test
9	Puritas Kimia – TBA	≤ 2,6 mg/V (EP)	HPLC
10	Kemurnian Radiokimia Lain	Berdasar data toksisologi atau monografi tersedia	HPLC
11	Aktivitas Radioaktif (Strength)	90–110 % dari nilai tercantum pada label	Dose calibrator
12	Molar Activity	Disesuaikan dengan data toksisologi dan uji klinis	HPLC/UPLC + Dose calibrator
13	Pelarut Sisa	Sesuai batas ICH Q3C(R6) (contoh: aketonitril ≤0,04 %, eter ≤0,5 %, alkohol ≤0,5 %)	GC
14	Logam Sisa	Sesuai batas ICH Q3D	ICP-AES, ICP-MS, AA atau IC
15	Integritas Filter Sterilisasi	≥ titik bubble-point minimal dari pabrikasi atau terverifikasi	Automated/manual bubble-point test
16	Endotoksin Bakteri	≤ 175 IU/V	Tes LAL
17	Sterilitas	Harus steril	Tes filtrasi membran atau inokulasi langsung

Kemurnian Kimia

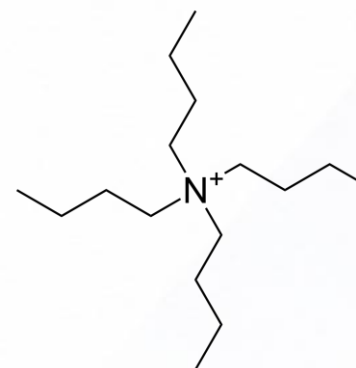
No.	Pengotor	Standar Keberterimaan	Metode Singkat
1	Impuritas A (2-kloro-2-deoxy-D-glukosa)	Maksimum 0.5 mg/V	Kromatografi cair (LC), dibandingkan dengan larutan referensi (b)
2	Impuritas B (aminopolyether)	Maksimum 2.2 mg/V	Uji spot pada lempeng TLC dengan perbandingan visual terhadap referensi (b)
3	Impuritas C (tetrabutylamonium)	Maksimum 2.6 mg/V	Kromatografi cair (LC) dengan detektor UV 254 nm
4	Impuritas D (4-(4-metilpiperidin-1-yl)pyridine)	Maksimum 0.02 mg/V	Spektrofotometri UV pada panjang gelombang 263 nm
5	Impuritas E ([¹⁸ F]fluoride & turunan terasetilasi)	Maksimum 5% dari total radioaktivitas ¹⁸ F	Kromatografi lapis tipis (TLC) dengan pelarut air:asetonitril (5:95)



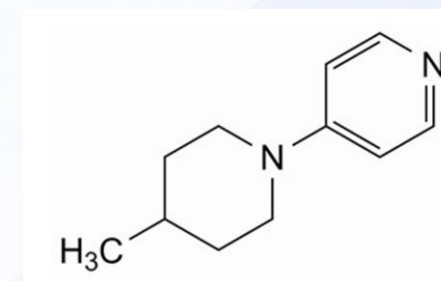
2-chloro-2-deoxy-
D-glucopyranose



4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1
,10-diazabicyclo[8.8.8]hexa
cosane (Cryptand 222 /
Kryptofix 222)



N,N,N-tributylbutan-1-aminium
(tetrabutylammonium)



4-(4-metilpiperidin-1-yl)pyridine

GC Chromatogram of the standard residual solvents

<i>Headspace Parameter</i>	<i>Settings</i>	
	<i>Eur.Ph. method</i>	<i>Optimised method</i>
Equilibration temperature	90 ⁰ C	105 ⁰ C
Transfer line temperature	105 ⁰ C	110 ⁰ C
Loop temperature	110 ⁰ C	
Vial equilibration time	45 min	2 min
Injection Duration	0.2 min	0.2 min
GC Cycle	30 min	10 min
Volume Injection	1 µL	
<i>GC Parameter</i>		
Inlet temperature	150 ⁰ C	
Carrier (He) flow rate	36 mL/min	82.1 mL/min
Pressure	2.3 psi	3.65 psi
Inlet split ratio	10:1	15:1
Oven temperature gradient	40 ⁰ C–240 ⁰ C	40 ⁰ C–100 ⁰ C
Ramping to	30 ⁰ C / min	15 ⁰ C / min.
FID temperature	250 ⁰ C	
Detector gas flow	30 mL/min.	

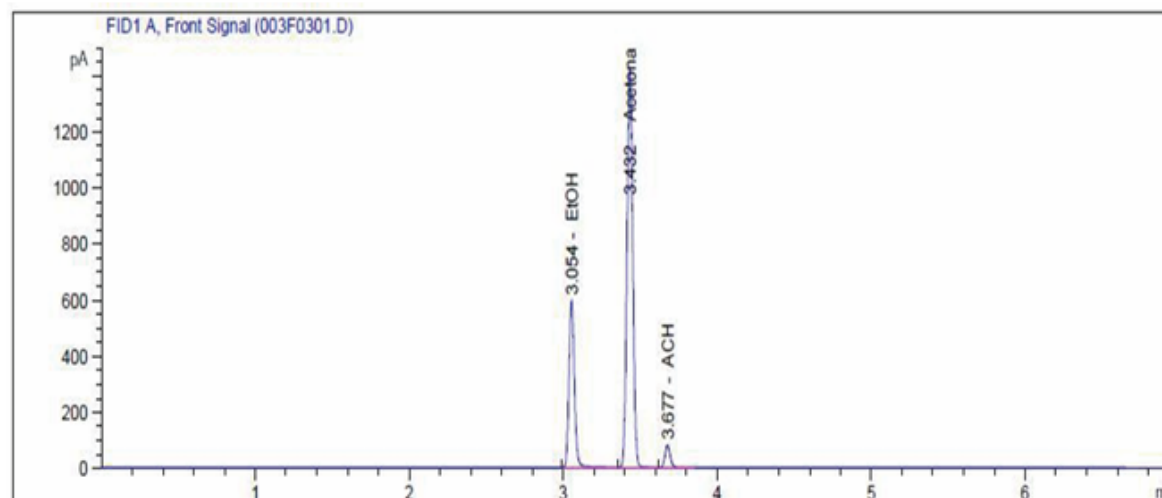


Fig. 2. The chromatogram of the standard residual solvents

Mihon, M., Tuta, C., Leonte, R., Ion, A. C., Lavric, V., & Niculae, D. (2015). An improved methodology for determination of radiochemical and chemical impurities in the synthesis process of 18F-FDG (2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose). *Environmental Engineering and Management Journal*, 14(2), 289–296.
<http://omicron.ch.tuiasi.ro/EEMJ/>

HPLC Chromatogram of FDG Standard

Chromatographic parameters	Settings
Flow	Isocratic at 1,2 mL/min
Column	Thermo Scientific Dionex Carbopac: PA1, 4x250 mm, 1.0 μ m i.d.
Temperature	35 $^{\circ}$ C
Injection volume	5 μ L loop
Mobile phase	0.1M Sodium hydroxide (NaOH)
EC parameters (PAD)	Working potential +200 mV vs. Ag/AgCl reference electrode
Range	50 μ A

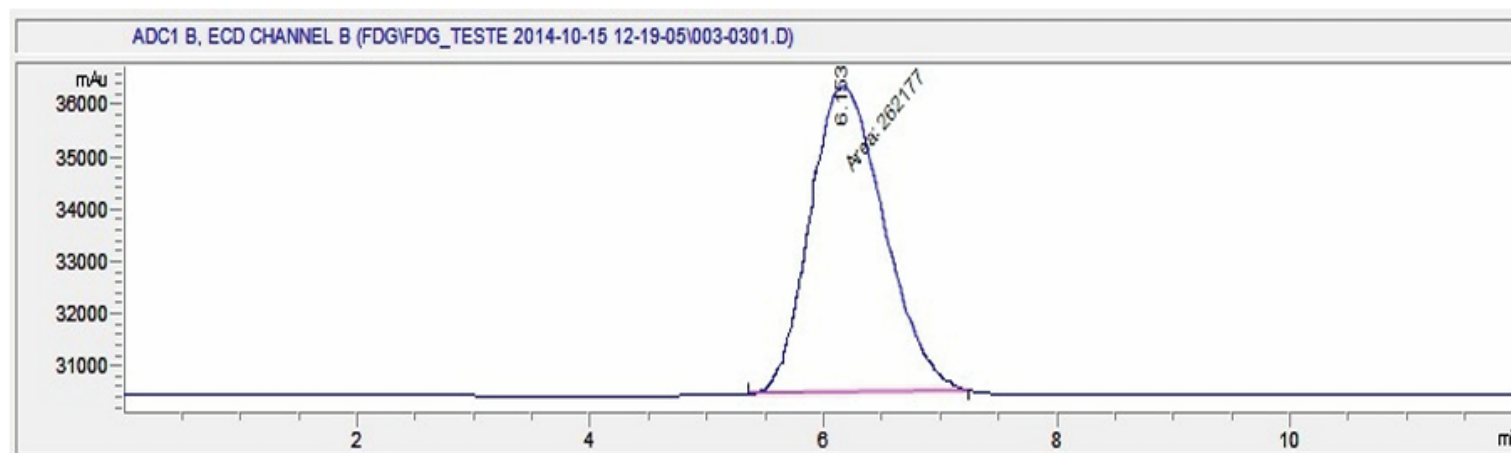


Fig. 4. The HPLC report for the FDG Standard

Mihon, M., Tuta, C., Leonte, R., Ion, A. C., Lavric, V., & Niculae, D. (2015). An improved methodology for determination of radiochemical and chemical impurities in the synthesis process of ^{18}F -FDG (2-[^{18}F] fluoro-2-deoxy-D-glucose). *Environmental Engineering and Management Journal*, 14(2), 289–296.

<http://omicron.ch.tuiasi.ro/EEMJ/>

KEMURNIAN RADIOKIMIA

- “Radiochemical purity (RCP) is Proportion of the total radioactivity in the sample which is present as the desired radiolabelled species.” (IAEA)
- **Kemurnian radiokimia (radiochemical purity/RCP).** %RCP adalah persentase aktivitas **radioaktif total** dalam sampel yang memang berada dalam bentuk kimia yang ditargetkan (molekul radiofarmaka yang siap digunakan), dibanding **total aktivitas radioaktif dalam seluruh spesies** radioaktif yang ada.

Mengapa kemurnian radiokimia penting??



Kemurnian radiokimia sangat menentukan apakah sebuah radiofarmaka dapat menuju organ target atau tidak, semakin tinggi kemurnian radiokimia maka semakin besar prosentase radiofarmaka yang menuju organ target.

Instrument for Radiochemical purity



HPLC Breeze-2



TLC tank glass



RadioTLC scanner

- Uji Kemurnian Radiokimia dapat dilakukan menggunakan TLC dan kemudian dibaca dengan **TLC Scanner**
- Selain itu dapat menggunakan **HPLC yang dilengkapi detector radioaktif.**
- Pada prinsipnya, pengujian dapat dilakukan dengan metode apapun yang penting dapat memisahkan antara senyawa radiokimia produk dan pengotor.

Radio TLC Chromatogram of [^{18}F]F-FDG

$R_F \sim 0$	Free [^{18}F] fluorine ions – $^{18}\text{F}^-$
$R_F \sim 0.65$	2-[^{18}F] fluoro -2-deoxy-D-glucose – [^{18}F]FDG
$R_F \sim 0.9$	Incompletely hydrolyzed sugar derivations – Ac-[^{18}F]FDG

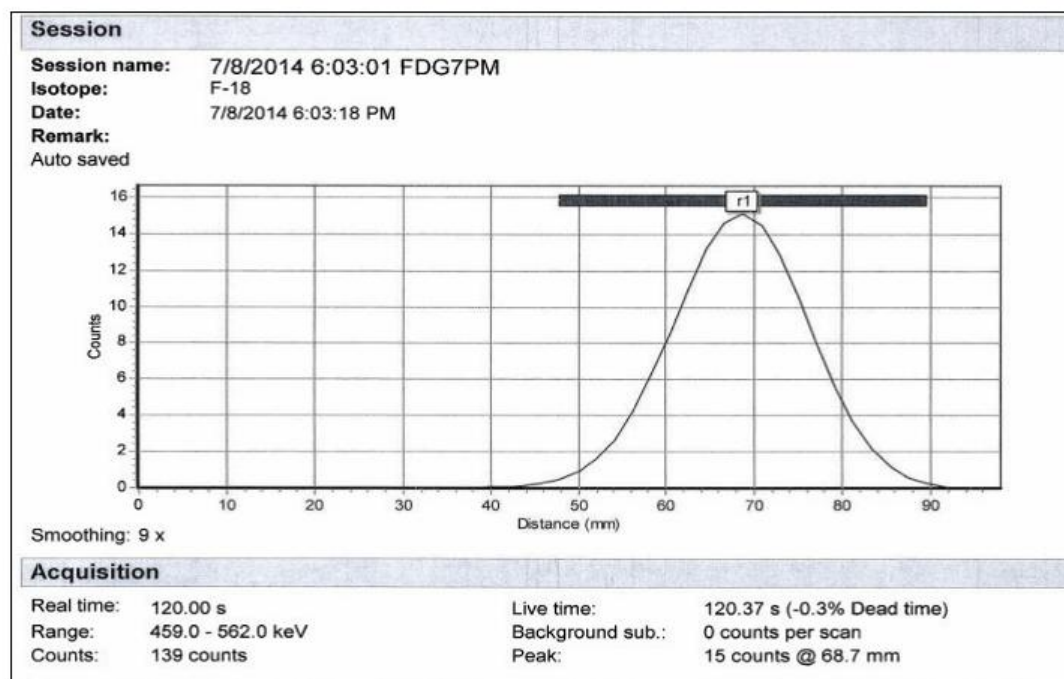


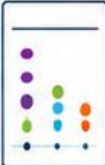
Fig. 6. The TLC report for the synthesized ^{18}F -FDG

Reference

Mihon, M., Tuta, C., Leonte, R., Ion, A. C., Lavric, V., & Niculae, D. (2015). An improved methodology for determination of radiochemical and chemical impurities in the synthesis process of ^{18}F -FDG (2-[^{18}F] fluoro-2-deoxy-D-glucose). *Environmental Engineering and Management Journal*, 14(2), 289–296.
<http://omicron.ch.tuiasi.ro/EEMJ/>

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) <chem>OP(=O)(O)CCCP(=O)(O)O</chem>	 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) <chem>OC(=O)N(CC(=O)O)CCN(CC(=O)O)CC(=O)O</chem>	 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%.

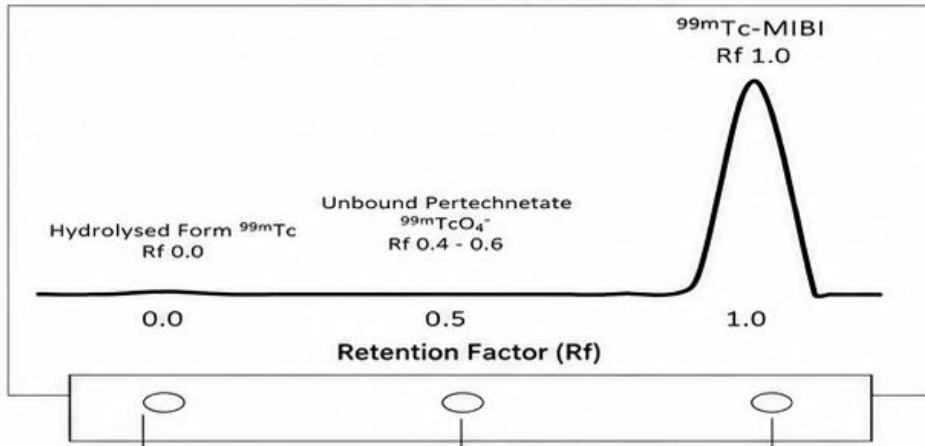
Uji Kemurnian Radiokimia [^{99m}Tc]Tc-MIBI

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



1. Metode TLC

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

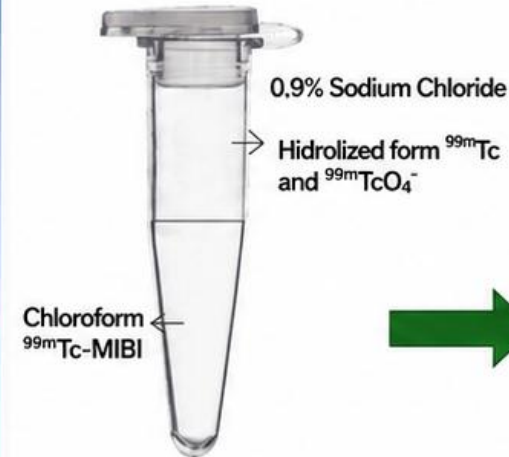


Chromatogram of [^{99m}Tc]Tc-MIBI (TLC: Aluminium cellulose strip/ethanol absolute as eluent)

- 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.

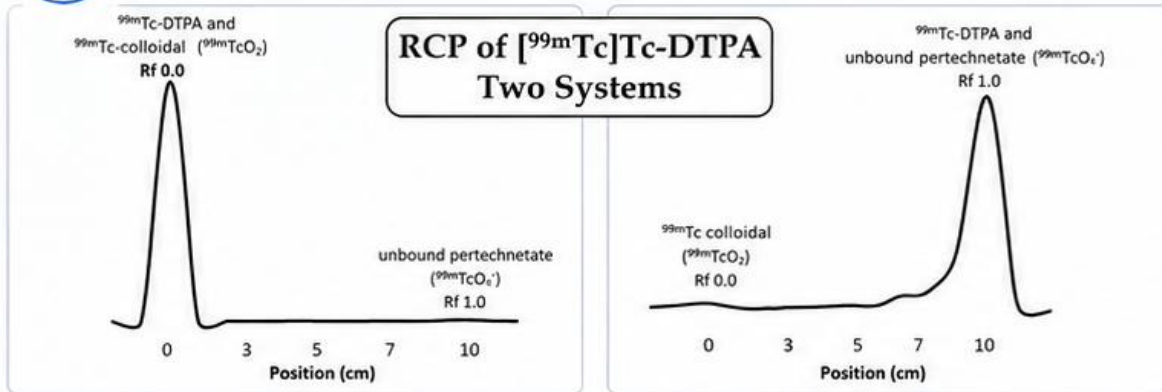


Uji Kemurnian Radiokimia [^{99m}Tc]Tc-DTPA



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)

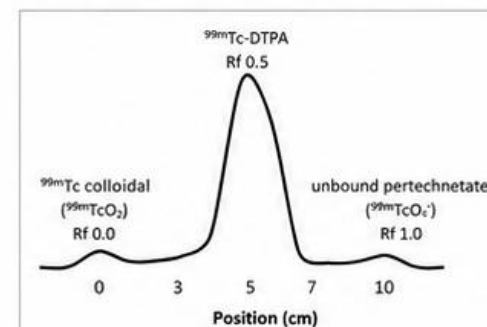
$$Rf = \frac{\text{jarak yang ditempuh komponen}}{\text{jarak yang ditempuh front pelarut}} \quad (\text{Pers. 1})$$

- 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.



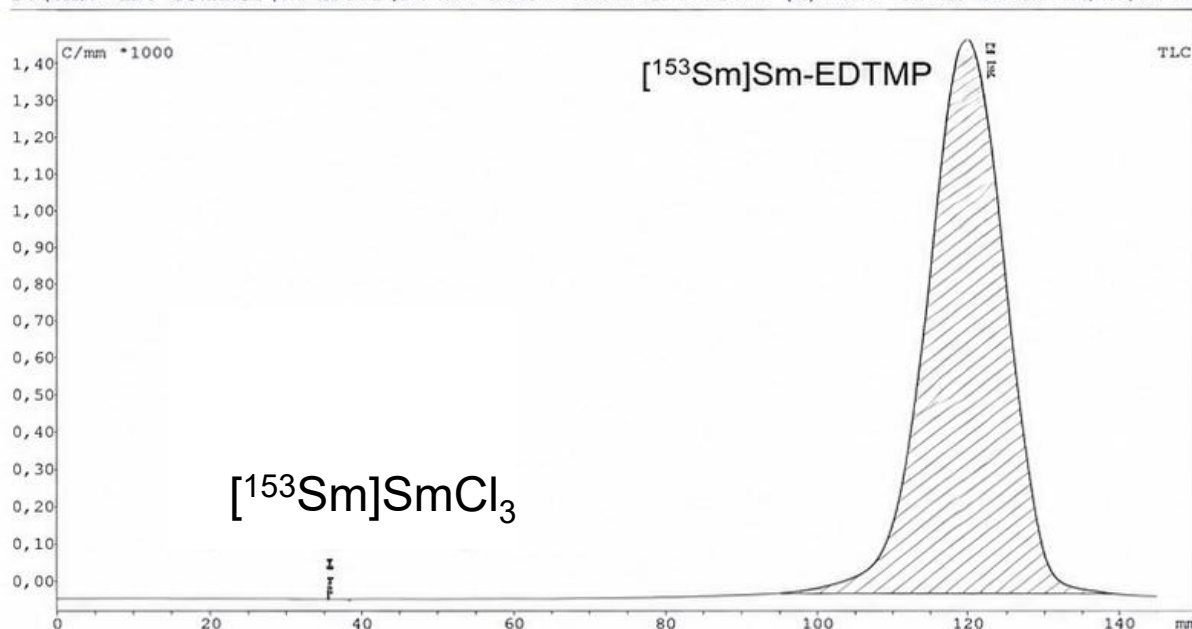
Uji Kemurnian Radiokimia [^{153}Sm]Sm-EDTMP

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%**

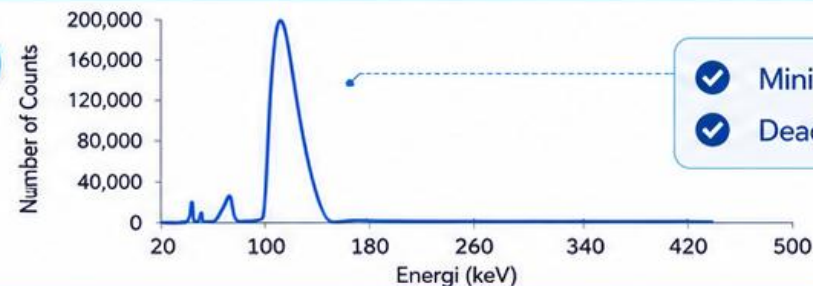


Standar keberterimaan F-18

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

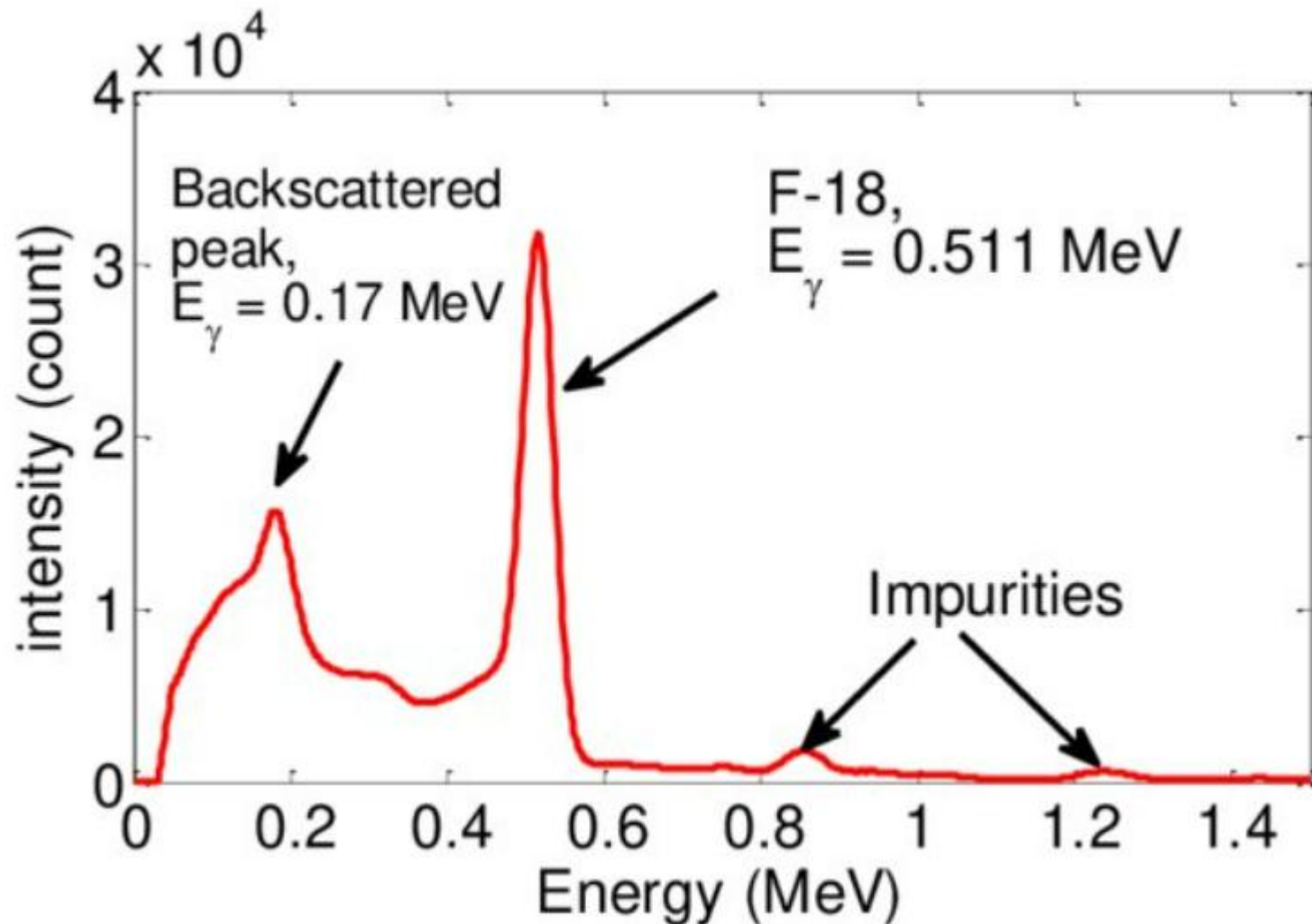


Kemurnian radionuklida menunjukkan persentase radionuklida yang diinginkan dibandingkan pengotor radionuklida lain.



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

Spectrum of the F-18 radionuclide observed shortly after the end of proton irradiation



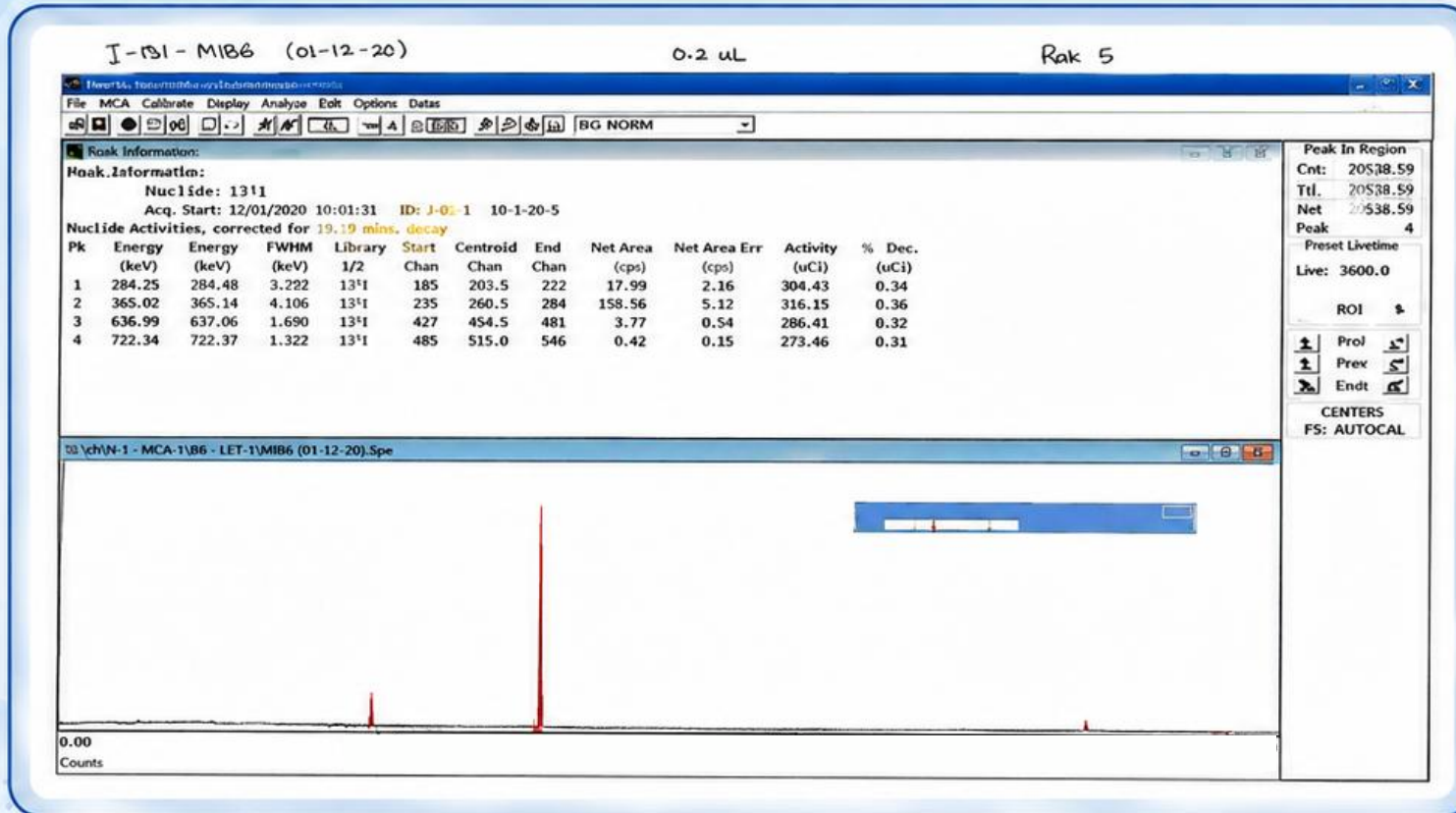
Impurity

Impurity Radionuclide	Waktu Paruh	Energi Gamma Utama (keV)
V-48	16 hari	984, 1312
Cr-51	27.7 hari	320
Mn-52	5.59 hari	744, 935, 1434
Mn-54	312.3 hari	835
Co-56	77.3 hari	846, 1037, 1238, 1771
Co-57	271.8 hari	122, 136
Co-58	70.8 hari	810, 863, 1674
Tc-95m	61 hari	204
Tc-96	4.28 hari	778, 812, 1127
Re-183	70 hari	530, 625, 862
Re-184	38 hari	155, 217, 792

Kambali, I., et.al. 2019



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**.

SPEKIFIKASI KEMURNIAN RADIONUKLIDA GENERATOR $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

No	Radionuklida Pengotor	Syarat ($\mu\text{Ci}/\text{mCi}$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$) setelah 8 jam elusi	No	Radionuklida Pengotor lain	Syarat ($\mu\text{Ci}/\text{mCi}$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$) setelah 8 jam elusi
1	^{99}Mo	$<0,15$	6	^{105}Rh	Jumlah keseluruhan $<0,1 \mu\text{Ci}/\text{mCi}$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$
2	^{103}Ru	$<0,05$	7	^{140}Ba	
3	^{131}I	$<0,05$	8	^{132}I	
4	^{89}Sr	$<0,0006$	9	^{132}Te	
5	^{90}Sr	$<0,00006$	10	^{82}Br	
			11	^{133}I	

KONSENTRASI RADIOAKTIVITAS

- ❑ **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 RADIOAKTIVITAS

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

PERBEDAAN KONSENTRASI RADIOAKTIVITAS DAN RADIOAKTIVITAS JENIS

	Konsentrasi radioaktivitas	Radioaktivitas jenis
Radioisotop bebas pengemban	Mengalami penurunan seiring bertambahnya waktu	TIDAK mengalami penurunan seiring bertambahnya waktu
Radioisotop dengan pengemban	Mengalami penurunan seiring bertambahnya waktu	Mengalami penurunan seiring bertambahnya waktu
Satuan	Aktivitas per volume	Aktivitas per massa
Kegunaan informasi	Perhitungan dispensing dosis	Perhitungan mol untuk 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.



Particle size



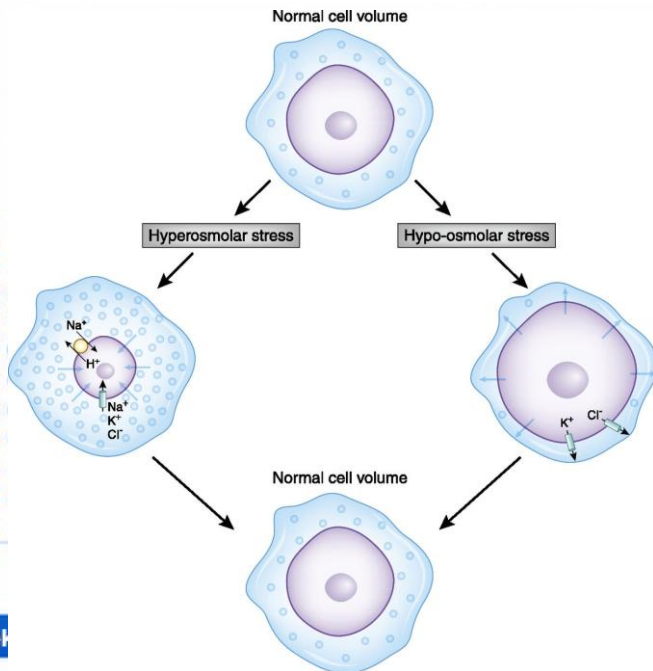
Pengukuran
ukuran partikel
dilakukan untuk
**mikro albumin
(MAA)**

- **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)

Osmolality



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

Water /moisture content test



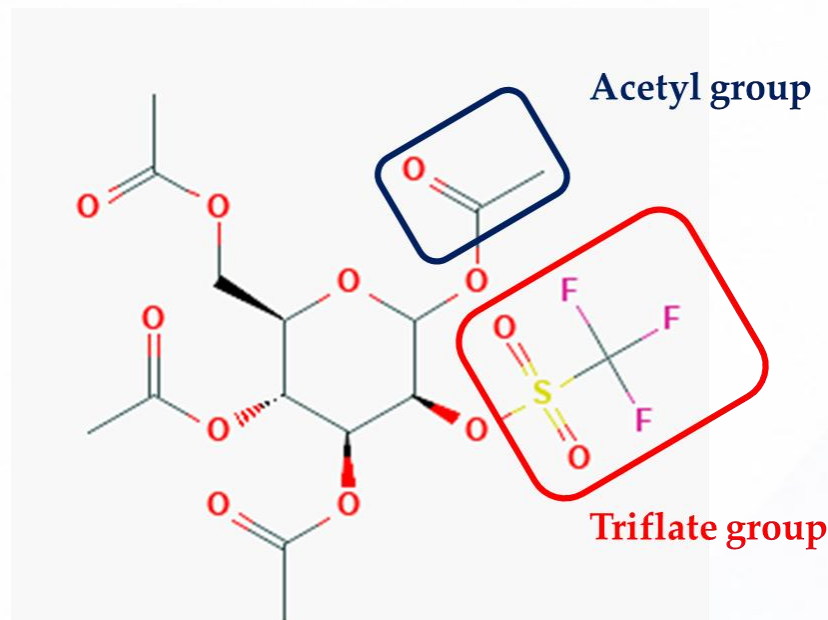
Moisture content for lyophilized preparation
< 1% (w/w)



TitroLine KF Trace; Coulometric Karl Fisher Titrator

Melting point apparatus

Untuk karakterisasi dan QC Bahan baku



MP: 119-122 °C

1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-O-
trifluoromethanesulfonyl-D-
mannopyranose

The requirement CR in Indonesia

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	-

Environment Monitoring using Particle Counter



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

Microbiology Monitoring in Clean Room



Microbial air sampler
Minicapt^R



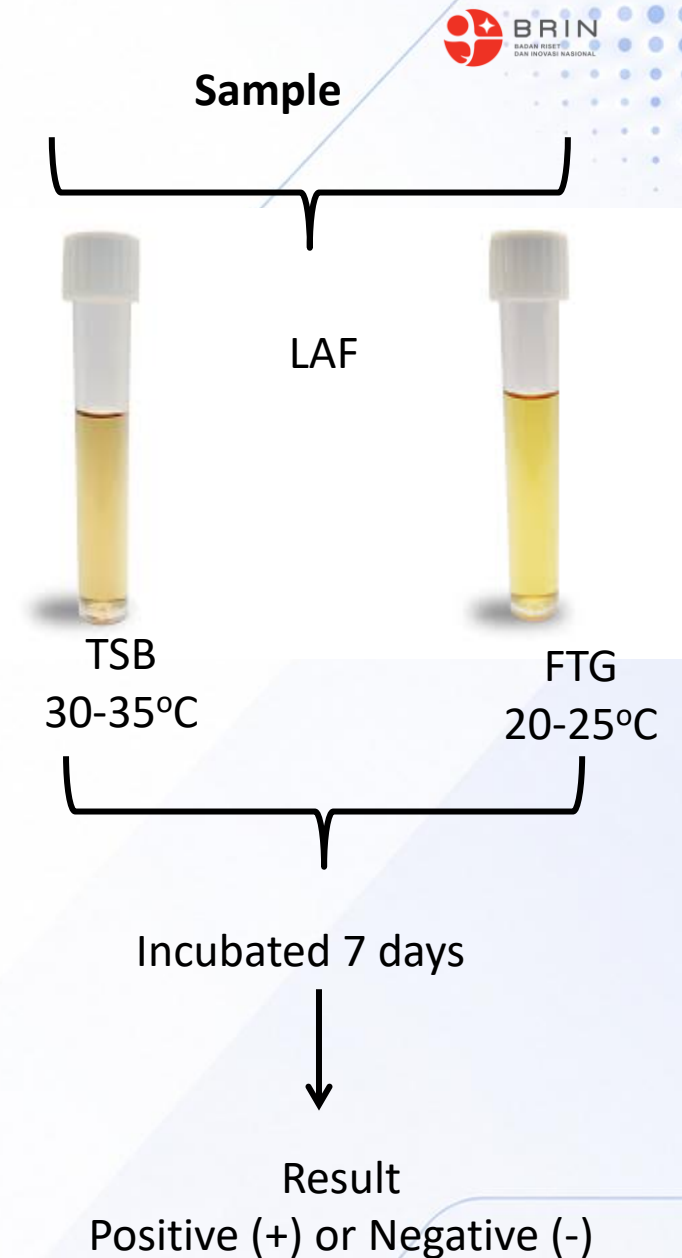
Contact plate
Dim. 60x15mm



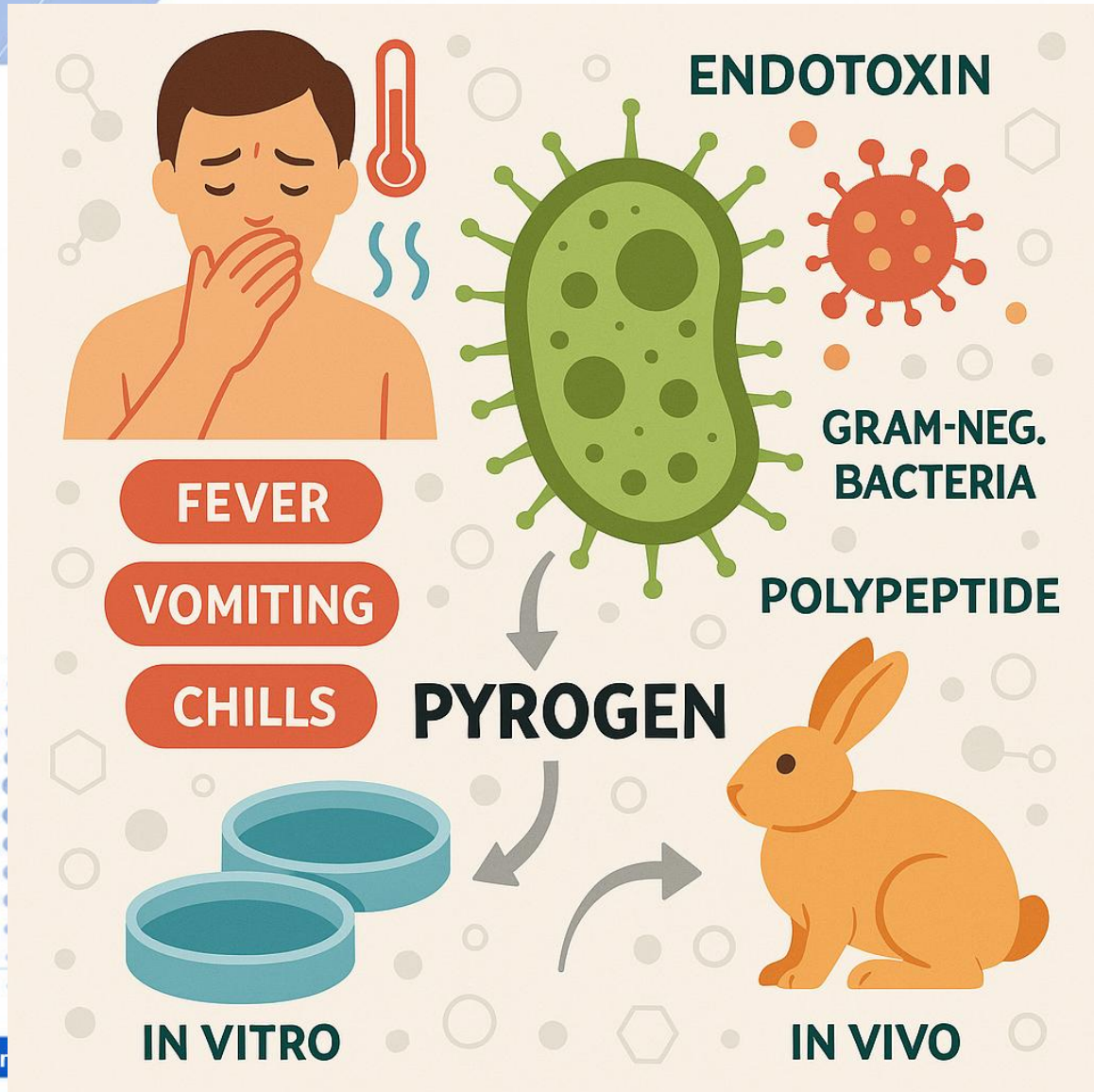
Settle plate
Dim. 98x15mm

Sterility test

- 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 .**

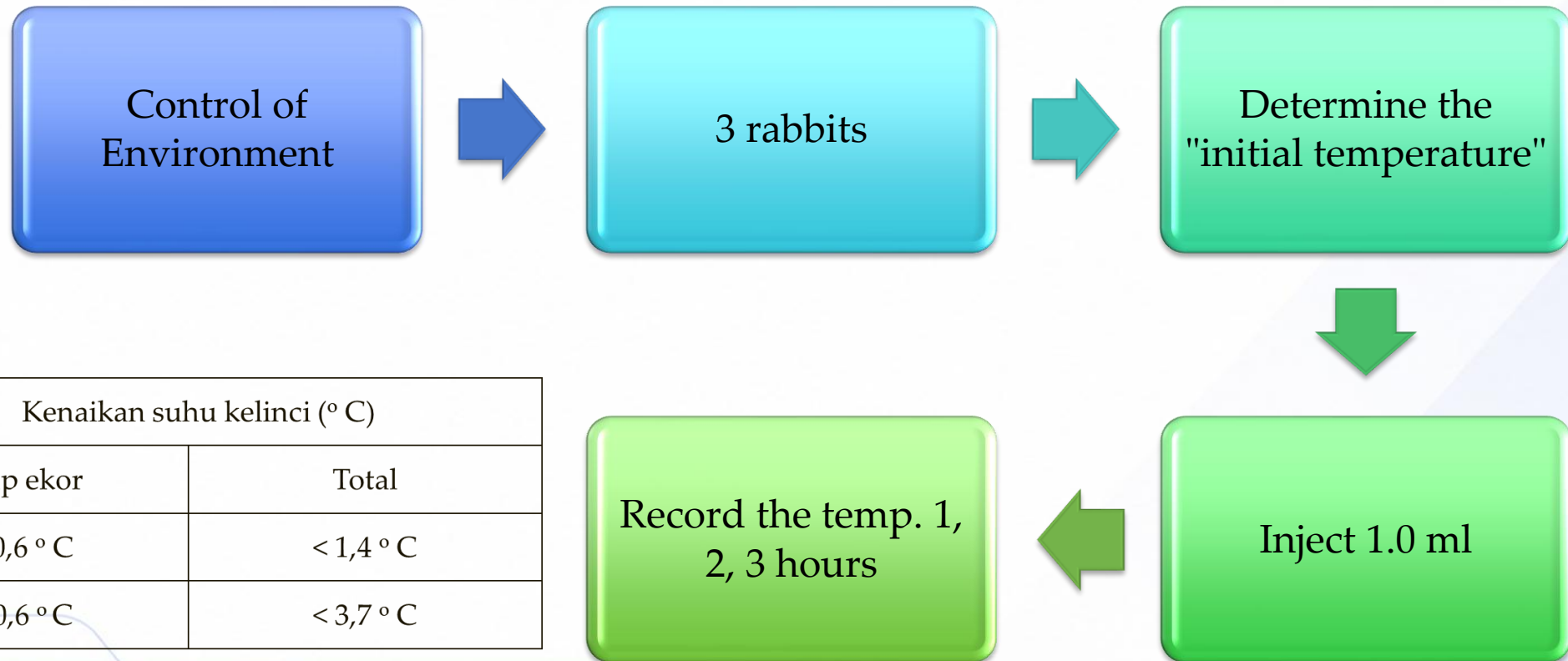


UJI PIROGENITAS



- ❑ 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**)

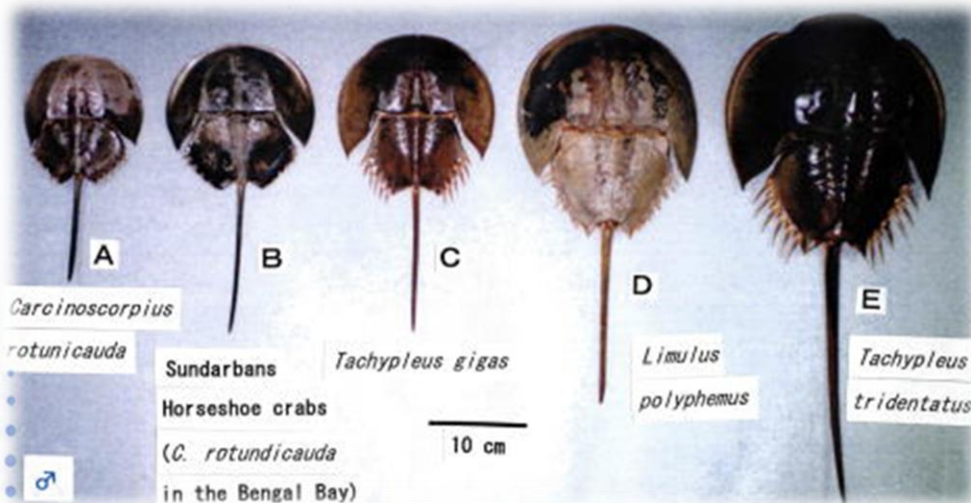
Pyrogenicity Test



Jumlah kelinci	Kenaikan suhu kelinci (° C)	
	Tiap ekor	Total
3 ekor	< 0,6 ° C	< 1,4 ° C
8 ekor	< 0,6 ° C	< 3,7 ° C

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.

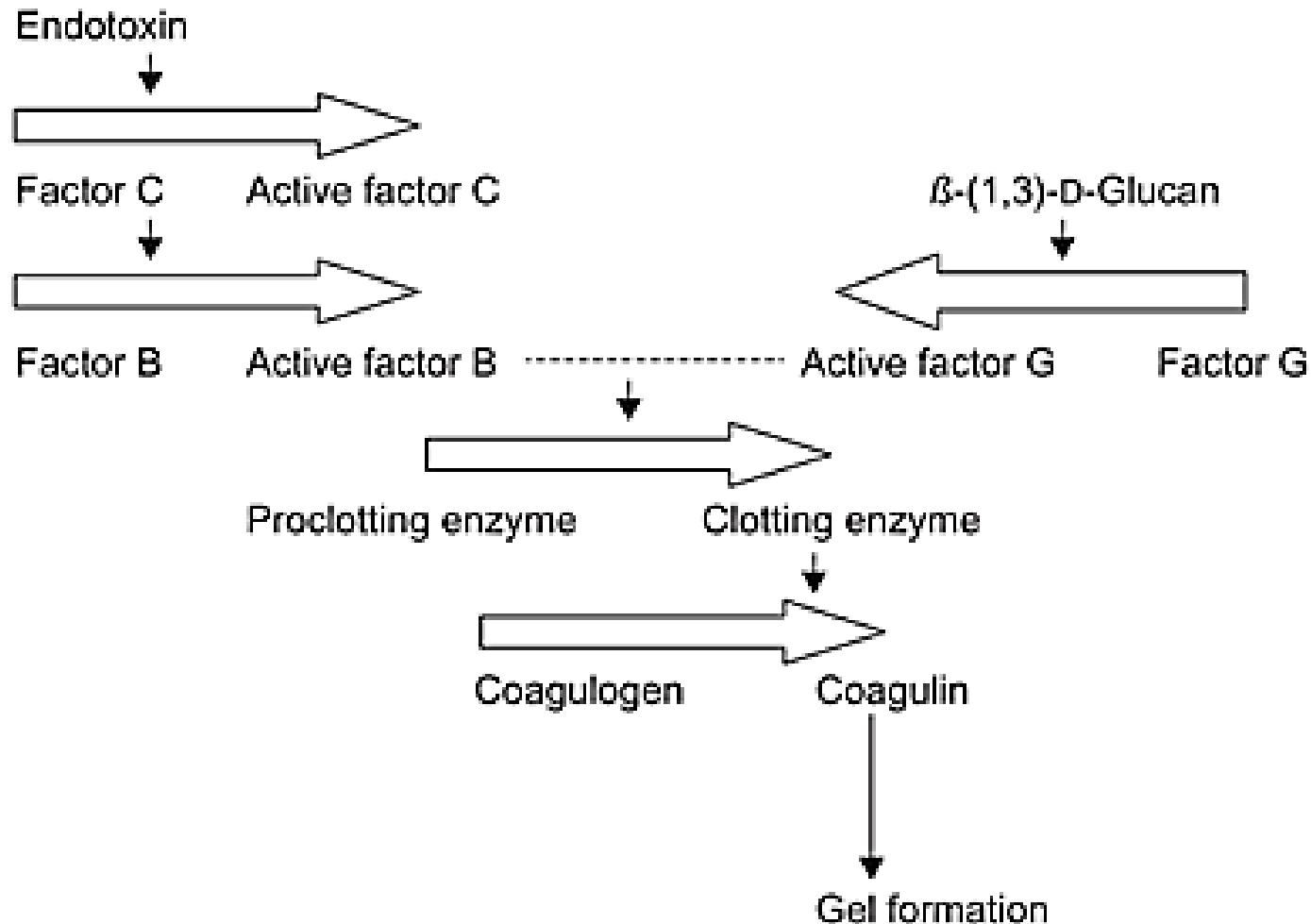


Kepiting Tapal Kuda (Shoehorse)



Alat Uji Endotoksin

The reaction of gel formation in testing of endotoxin bacteria



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**).

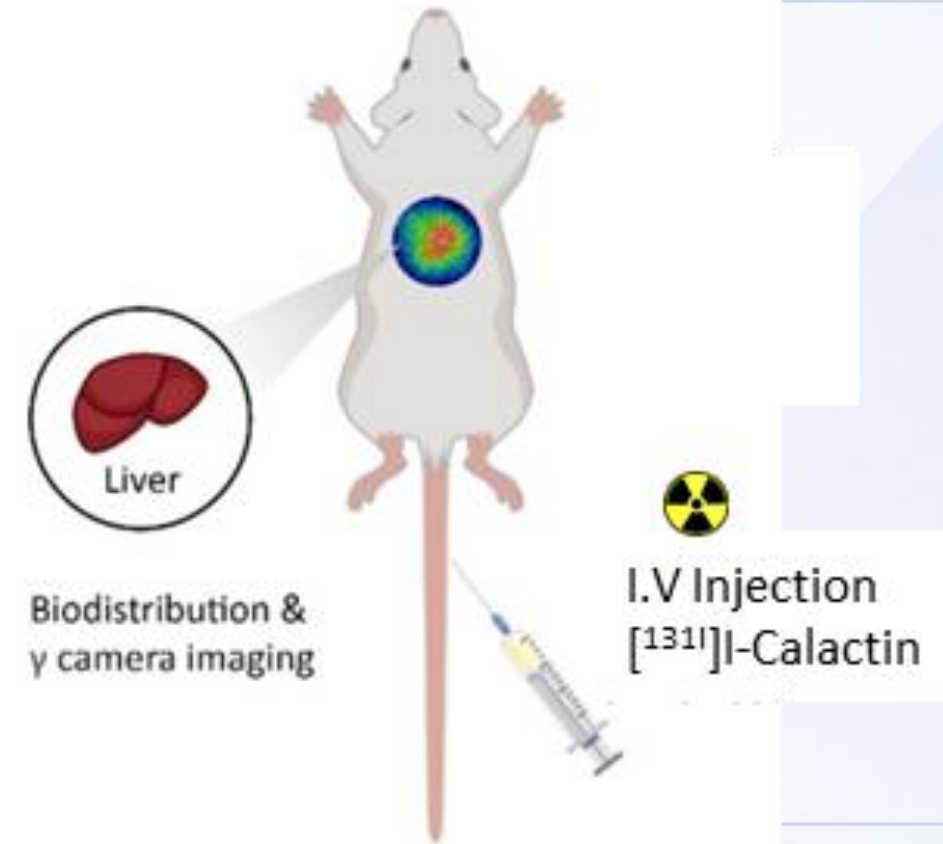
Biodistribution



Autoradiography



Gamma Camera



RANGKUMAN

- **Pengukuran parameter fisika, kimia, dan biologi** dari produk radiofarmaka sangat penting untuk memastikan kualitas dan keselamatan penggunaan klinis.
- Parameter seperti **kemurnian radionuklida, radiokimia, kimia, aktivitas spesifik, pH, visual, osmolalitas, konsentrasi radioaktif, endotoksin, dan sterilisasi** harus diuji dengan metode yang tepat dan sesuai standar.
- Pemahaman mendalam terhadap setiap metode pengujian dan spesifikasi yang ditetapkan akan memperkuat **sistem jaminan mutu dalam produksi radiofarmaka**, sekaligus mendukung keberhasilan terapi pasien.

Daftar Pustaka

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 injection. 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

Metode yang digunakan untuk menguji keberadaan pengotor Impuritas B (aminopolyether) adalah:

- A. HPLC dengan detektor UV 254 nm
- B. Uji spot pada TLC dibanding referensi visual
- C. Spektrofotometri UV pada 263 nm
- D. ICP-MS

Berapakah rentang waktu paruh yang dapat diterima untuk radionuklida [^{18}F] dalam pengujian identitas?

- A. 60–70 menit
- B. 90–100 menit
- C. 105–115 menit
- D. 120–130 menit

Parameter endotoksin bakteri untuk [^{18}F]fluoride solution memiliki batas maksimal sebesar:

- A. $\leq 2.2 \text{ mg/V}$
- B. $\leq 175 \text{ IU/V}$
- C. $< 20 \text{ IU/mL}$
- D. $\geq 95\%$

Metode yang digunakan untuk menentukan kadar pelarut sisa seperti asetonitril, eter, dan alkohol adalah:

- A. HPLC
- B. GC (Gas Chromatography)
- C. ICP-MS
- D. TLC spot test

Uji endotoksin bakteri secara *in vitro* menggunakan metode ...

- A. Uji kelinci
- B. Uji inokulasi sterilitas
- C. Gel Clot
- D. ELISA

HPLC digunakan untuk...

- A. Mengetahui aktivitas total
- B. Menilai kemurnian radiokimia & kimia
- C. Mengukur pH
- D. Deteksi mikroba

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