

## KAJIAN PENGENDALIAN STERILITAS PADA PEMBUATAN SENYAWA BERTANDA

Lindawati N

*Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka, (PTRR) BATAN  
Kawasan Puspiptek Serpong, Tangerang Banten Indonesia 15314*

Untuk Korespondensi : Tel/Fax : (021) 7563141, email : [lindawati@batan.go.id](mailto:lindawati@batan.go.id)

### ABSTRAK

Senyawa bertanda merupakan salah satu sediaan radiofarmaka injeksi steril. Proses pembuatan senyawa bertanda harus mengikuti pedoman umum cara pembuatan obat yang baik (CPOB) untuk sediaan injeksi steril, pedoman pembuatan radiofarmaka dan memenuhi standar keselamatan radiasi. Untuk memperoleh sediaan injeksi steril dilakukan pengendalian bangunan dan fasilitas, personil, proses, pengawasan mutu dan keselamatan radiasi. Penerapan CPOB secara ketat harus dilakukan karena beberapa radiofarmaka mempunyai waktu paruh yang pendek sehingga produk diluluskan dan digunakan oleh pasien segera setelah produksi sebelum selesai pengujian sterilitas.

**Kata kunci:** *senyawa bertanda, cara pembuatan obat yang baik, injeksi steril dan keselamatan radiasi*

### ABSTRACT

Labeled compound is a sterile radiopharmaceutical injection. The manufacture of radiopharmaceuticals shall be undertaken in accordance with the principles of Good Manufacturing Practice for sterile injection, guidelines for manufacture of radiopharmaceuticals and should comply to radiation protection regulations. To obtained sterile product for injection, premises and equipment, personels, process, quality control and radiation protection should be controlled. The strict implementation of GMP in radiopharmaceuticals production is mandatory because some radiopharmaceuticals have short half-life, certain radiopharmaceuticals are released and administered to patients immediately after production before completion of sterility test.

**Key word:** *labeled compound, good manufacturing practice, sterile injection, radiation protection*

### PENDAHULUAN

Pembuatan dan penanganan (CPOB) dan memenuhi persyaratan radiofarmaka berpotensi berbahaya keselamatan radiasi. [1] apabila dilakukan tidak secara benar, Beberapa pertimbangan dalam sehingga produk harus dibuat sesuai prinsip pembangunan fasilitas produksi dasar Cara Pembuatan Obat yang Baik radiofarmaka :



SEMINAR NASIONAL KIMIA DAN PENDIDIKAN KIMIA IX (SN-KPK IX)

1. Area radioaktif mempunyai tekanan negatif dibanding sekitar dan terpisah dari tempat produksi/pengawasan mutu non radioaktif. Pekerjaan radioaktif dilakukan dalam *glove box /hotcell* yang dilengkapi perisai yang sesuai. Area radioaktif juga dilengkapi dengan monitor yang dapat mendeteksi kontaminasi di sekitarnya.
2. Pencegahan kontaminasi silang, cemaran dari radionuklida sisa, dan pembuangan limbah radioaktif.
3. Penilaian berkelanjutan terhadap efektivitas sistem Pemastian Mutu dan penerapan CPOB secara ketat menjadi sangat penting dalam produksi radiofarmaka karena beberapa radiofarmaka memiliki waktu paruh pendek, sehingga produk diluluskan (dan diberikan pada pasien segera setelah produksi) sebelum menyelesaikan parameter pengujian tertentu karena waktu paruhnya pendek. Oleh karena itu pengawasan mutu adakalanya dilakukan secara retrospektif. [1]

Peningkatan penggunaan radiofarmaka yang pesat di dalam pengobatan memberikan dampak terhadap fasilitas untuk produksi radiofarmaka yang dituntut untuk memenuhi persyaratan regulasi di bidang ketenaga nukliran selain dari harus memenuhi persyaratan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB). Penerapan prinsip-prinsip CPOB pada fasilitas produksi radiofarmaka diintegrasikan dalam proses penyediaan *hotcell* yang dilengkapi dengan *HEPA (High efficiency particulate air)* filter dan sistem *HVAC (Heating, Ventilation, and Air Conditioning*

*system)*. Namun demikian penerapan sistem pembersihan pada fasilitas tersebut bukanlah hal yang mudah. Perlu dikembangkan upaya yang terus menerus agar didapatkan teknik pembersihan yang baik dan aman secara radiasi. [2]

Dalam, menangani proses pembuatan senyawa bertanda dibutuhkan fasilitas khusus yaitu fasilitas CPOB yang dirancang untuk melindungi pekerja terhadap radiasi dan untuk mencegah kontaminasi bahan-bahan radioaktif yang dilepaskan selama proses produksi ke lingkungan. Disamping itu fasilitas produksi juga harus dapat menghasilkan produk radiofarmaka yang memenuhi persyaratan mutu produk sebagai obat. [2]

Pada studi ini dilakukan pengkajian tentang pengendalian sterilitas pada produksi senyawa bertanda sehingga memenuhi persyaratan CPOB dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (Badan POM) dan memenuhi persyaratan keselamatan radiasi dari Badan Pengawas Tenaga Nuklir (BAPETEN).

## METODE

Pada studi ini dilakukan kajian terhadap fasilitas produksi senyawa bertanda Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka untuk menilai apakah pengendalian bangunan, fasilitas, personil, proses, pengawasan mutu dan keselamatan radiasi yang telah ada cukup memadai untuk mengendalikan sterilitas produk sehingga proses sertifikasi CPOB fasilitas produksi senyawa bertanda PTRR yang dilaksanakan oleh Badan POM dapat berjalan dengan baik.

## HASIL DAN PEMBAHASAN



## SEMINAR NASIONAL KIMIA DAN PENDIDIKAN KIMIA IX (SN-KPK IX)

*hotcell* harus dikendalikan dan disaring. *Hotcell* dilengkapi dengan *double door air locks*, terhubung dengan *disinfector* seperti hydrogen peroksida dan mempunyai dinding vertikal depan atau belakang yang dapat di lepas (bongkar pasang) untuk keperluan pembersihan dan pergantian material di dalam *hotcell*.

Penggunaan *minicell* dengan sistem tertutup yang dilengkapi dengan *manipulator*, aliran udara yang dikendalikan, dengan latar belakang kelas D. [1,2-3].

#### *Pengendalian Proses Pembuatan Senyawa Bertanda*

Pembuatan senyawa bertanda dapat dilakukan secara aseptis dan sterilisasi akhir.

#### *Pembuatan Secara Aseptis*

Komponen setelah dicuci ditangani di lingkungan kelas D. Penanganan bahan awal dan komponen steril, kecuali pada proses selanjutnya dilakukan sterilisasi atau disaring menggunakan filter mikroba, dilakukan di lingkungan kelas A dengan latar belakang kelas B[3-5]

Proses pembuatan larutan yang akan disterilisasi secara filtrasi dilakukan di lingkungan kelas C, bila tidak dilakukan filtrasi, penyiapan bahan dan produk dilakukan di lingkungan kelas A dengan latar belakang kelas B[3]

Penanganan dan pengisian produk yang dibuat secara aseptis dilakukan di lingkungan kelas A dengan latar belakang kelas B. Transfer wadah setengah-tertutup, yang akan digunakan dalam proses beku-kering (*freeze drying*), sebelum proses penutupan dengan *stopper* selesai,

dilakukan di lingkungan kelas A dengan latar belakang kelas B atau dalam nampan transfer yang tertutup di lingkungan kelas B[3]

#### *Produk dengan Sterilisasi Akhir*

Untuk mengurangi risiko cemaran mikroba dan partikulat, penyiapan komponen dan sebagian besar produk, yang memungkinkan untuk disaring dan disterilisasi, dilakukan di lingkungan minimal kelas D. Bila ada risiko terhadap produk yang di luar kebiasaan yaitu karena cemaran mikroba misal produk yang secara aktif mendukung pertumbuhan mikroba atau harus didiamkan selama beberapa saat sebelum sterilisasi atau terpaksa diproses dalam tangki tidak tertutup, maka penyiapan dilakukan di lingkungan kelas C. [3]

Pengisian produk yang akan disterilisasi akhir dilakukan minimal di kelas C. Bila ada risiko terhadap produk yang di luar kebiasaan yaitu karena cemaran dari lingkungan, misal karena kegiatan pengisian berjalan lambat atau wadah berleher-lebar atau terpaksa terpapar lebih dari beberapa detik sebelum ditutup, pengisian dilakukan di zona kelas A dengan latar belakang minimal kelas C. [3]

Untuk pembuatan senyawa bertanda disamping memenuhi persyaratan proses sediaan steril juga harus memenuhi persyaratan keselamatan radiasi [2, 4-5] Untuk memenuhi kebutuhan ini dapat digunakan teknologi isolator seperti *minicell* yang dilengkapi dengan *manipulator* (tangan robot). Penggunaan teknologi isolator dimaksudkan untuk memperkecil intervensi manusia pada produk dan area produksi

sehingga dapat menurunkan risiko pencemaran mikroba terhadap produk dan juga melindungi pekerja dari radiasi. *Minicell* (kelas A) ditempatkan di dalam *clean room* dengan latar belakang kelas D.

Faktor-faktor kritis yang mempengaruhi sterilitas produk yang dibuat secara aseptis dengan teknologi isolator adalah :

1. Mutu udara di dalam dan di luar (latar belakang) isolator.
  2. Sanitasi isolator
  3. Proses transfer dan kedekatan isolator
- Isolator dapat digunakan setelah dilakukan validasi terhadap semua faktor kritis tersebut. [1,2].

#### *Pengawasan Mutu (Quality Control)*

Pengambilan sampel yang digunakan untuk pengujian mutu dimodifikasi dengan mempertimbangkan waktu paruh dari sediaan. Sedangkan untuk uji sterilitas dilakukan setelah radioaktivitas dari produk diluruhkan sampai batas aktivitas yang diijinkan [1],[3]

Penggunaan bahan awal dilakukan setelah dikarakterisasi dan diuji. Untuk radionuklida dilakukan uji kemurnian radionuklida, penentuan konsentrasi radioaktif dan uji kemurnian radiokimia. [3]

Kalibrasi energi dari instrument yang digunakan untuk uji radionuklida yaitu spectrometer gamma dilakukan dengan menggunakan sumber radioaktif standar berumur paruh panjang yang telah terkalibrasi [3]

Pengawasan mutu untuk produk senyawa bertanda meliputi :

1. Uji kemurniaan radionuklida

2. Uji kemurnian radiokimia
3. Konsentrasi radioaktif
4. pH
5. Uji biodistribusi
6. Uji Stabilitas setelah penandaan

Senyawa bertanda yang memiliki waktu paruh pendek digunakan sebelum seluruh pengujian parameter uji kualitas selesai dilakukan. Untuk itu implementasi dan kepatuhan terhadap sistem pemastian mutu mutlak dilaksanakan. [1, 3-5]

#### *Pengendalian keselamatan radiasi*

Untuk mengungkung radiasi digunakan teknologi isolator yang dilengkapi dengan perisai yang memadai, *manipulator*, akses keluar masuk material termasuk limbah, sistem ventilasi dengan *inlet* dan *outlet HEPA filter* untuk melindungi personil dan lingkungan dari radiasi. [3]

#### *Keselamatan radiasi personil*

Untuk mengetahui paparan radiasi yang diterima oleh personil, digunakan *pen-dose* atau *film badge TLD (thermoluminiscence Dosemeter)*. Jika paparan radiasi melebihi 20 mSv/tahun maka personil tidak diperkenankan bekerja di daerah radiasi. Untuk melindungi keselamatan personil pekerja, dilakukan pemeriksaan menggunakan *hand and foot monitor* sebelum meninggalkan daerah kerja. [2]

#### *Keselamatan lingkungan*

*Radiation monitoring system* adalah sistem monitor radiasi yang terdiri dari monitor paparan radiasi daerah kerja (*Area Monitor*) dan monitor lepasan udara pada cerobong (*stack monitor*). Sistem ini

## SEMINAR NASIONAL KIMIA DAN PENDIDIKAN KIMIA IX (SN-KPK IX)

dirangkai secara terintegrasi ke satu jaringan dan dapat dimonitor secara terpusat.

- *Area monitor* berfungsi untuk mengukur dan memonitor paparan radiasi daerah kerja. Nilai paparan radiasi yang terukur dapat dilihat pada lokasi dimana alat ditempatkan dan monitor komputer jaringan yang terdapat di ruang instrumen keselamatan.
- *Stack Monitor* berfungsi untuk mengukur/memantau lepasan radioaktif yang keluar melalui cerobong setelah melewati sistem filtrasi. Pemonitoran dilakukan secara kontinyu.

Fasilitas produksi senyawa bertanda Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka (PTRR) BATAN, merupakan bagian Laboratorium Radioisotop dan Radiofarmaka. Fasilitas ini merupakan fasilitas pendukung agar hasil penelitian dan pengembangan yang dilakukan di PTRR dapat dihilirisasi.

Sebelum digunakan untuk proses hilirisasi produk, fasilitas tersebut harus mendapatkan sertifikasi CPOB dari Badan POM dan izin operasi dari Badan Pengawas Tenaga Nuklir.

Untuk mengendalikan sterilisasi produk dan untuk tujuan keselamatan radiasi fasilitas produksi senyawa bertanda di PTRR dibangun berdampingan dengan laboratorium uji sterilitas senyawa bertanda, ruang *glove box* dan *hotcell* yang berfungsi untuk pengelolaan bahan radioaktif aktifitas sedang dan tinggi. Proses utama senyawa bertanda dilakukan di dalam *minicell*.

Perbedaan tekanan antar ruang/antar kelas, layout tata udara dibangun sesuai dengan perencanaan pembangunan

yang sudah disetujui oleh Badan POM. Sistem *AHU* untuk proses dan uji sterilitas masing masing menggunakan sistem *AHU* yang berbeda. Dinding sebagian terbuat dari dinding bata yang diplester serta di-*finishing* dengan cat *epoxy* dan sebagian lagi terbuat dari *polyurethane* (PU), demikian juga plafon terbuat dari PU. Karena di dalam *minicell* digunakan untuk material aktif padat maupun gas, maka *minicell* dilengkapi dengan sistem *exhaust* udara yang udaranya sebelum dibuang ke lingkungan melalui cerobong, dilewatkan terlebih dahulu melalui sistem filter *HEPA* dan filter karbon aktif. Untuk kemudahan dalam mengelola kebersihan, fasilitas ini juga dilengkapi dengan *vacuum cleaner* sentral.

*Pengendalian Personil*

Personil yang bekerja di area radioaktif untuk proses aseptis diseleksi dan dilatih untuk memastikan bahwa CPOB diterapkan secara konsisten. Kesehatan personil selalu dipantau melalui cek kesehatan yang wajib dilakukan setiap tahun.

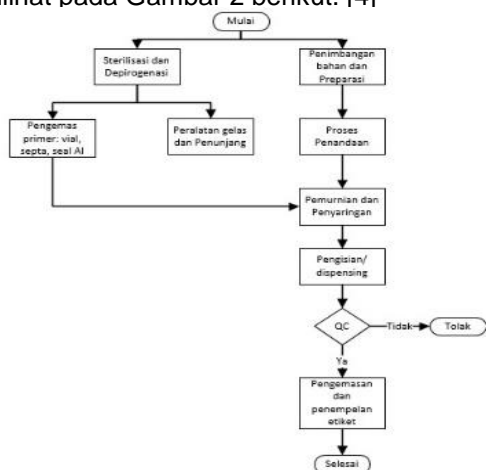
Jumlah personil yang bekerja di ruang aseptis harus dibatasi. Untuk dapat memasuki fasilitas produksi senyawa bertanda yang merupakan daerah aseptis dan daerah kerja radioaktif maka personil harus mengikuti peraturan keselamatan radiasi.

Akses keluar masuk personil, barang atau material yang digunakan untuk produksi dilakukan melalui jalur yang terpisah dan dipastikan bahwa prosedur ini menjamin sterilisasi produk yang akan dihasilkan dan aman dari radiasi. Untuk itu fasilitas

dilengkapi dengan prosedur kerja dan sistem keselamatan radiasi yang handal.

#### Pengendalian proses

Proses pembuatan senyawa bertanda dapat dilihat pada Gambar 2 berikut. [4]



Gambar 2. Alur proses pembuatan senyawa bertanda

Semua persiapan proses atau preparasi sebelum produksi, dilakukan di ruangan preparasi kelas B (dibawah *Laminer Air Flow*) dengan latar belakang kelas C.

Penanganan zat radioaktif dilakukan di dalam *minicell* atau *glove box* yang sudah dilengkapi perisai. Pemindahan dan penanganan zat radioaktif di luar *minicell* atau *glove box* menggunakan perisai yang memadai dan menggunakan *remote handling* untuk meminimalkan paparan radiasi kepada personil.

Sesuai dengan persyaratan pembuatan sediaan injeksi steril, maka ruangan proses senyawa bertanda dilakukan di dalam ruangan kelas A dengan latar belakang kelas B, perbedaan tekanan udara 10 s/d 15 Pa dan udara mengalir dari ruangan kelas kebersihan yang lebih tinggi ke ruangan dengan kelas kebersihan yang lebih rendah. Untuk proses pembuatan

senyawa bertanda harus memenuhi persyaratan keselamatan radiasi yaitu proses produksi senyawa dilakukan di daerah dengan perbedaan tekanan udara negatif yaitu udara mengalir dari daerah dengan tingkat kontaminasi radiasi yang lebih rendah ke daerah dengan tingkat kontaminasi yang lebih tinggi dengan perbedaan tekanan negatif mencapai -50 Pa.

Untuk mengatasi dua hal yang berlawanan ini, faktor keselamatan radiasi harus menjadi prioritas. IAEA (*International Atomic Energy Agency*) dalam *tecdoc 1430* [2] memberi solusi bahwa proses produksi senyawa bertanda dilakukan di daerah dengan perbedaan bertekanan udara negatif. Untuk pengendalian sterilitas fasilitas dilengkapi dengan sistem filter *HEPA* dan *HVAC* yang sudah terqualifikasi sehingga disamping aman secara radiasi, sediaan yang dihasilkan juga memenuhi persyaratan sediaan injeksi steril.

#### Pengawasan Mutu Produk Senyawa Bertanda

Pengawasan mutu dilakukan terhadap bahan awal yang digunakan meliputi bahan baku, radioisotop yang dihasilkan dari iradiasi di Pusat Reaktor Serba Guna Batan. Pengawasan mutu terhadap produk akhir meliputi pemeriksaan: kemurnian radionuklida, kemurnian radiokimia, konsentrasi radioaktif, pH, pirogenitas dan uji sterilitas.

Dari hasil kajian pustaka yang telah dilakukan diperoleh informasi aspek-aspek yang berpengaruh terhadap sterilitas senyawa bertanda. Beberapa radiofarmaka memiliki waktu paruh yang pendek sehingga



## SEMINAR NASIONAL KIMIA DAN PENDIDIKAN KIMIA IX (SN-KPK IX)

informasi ini sangat penting dalam proses pembuatan senyawa bertanda steril karena produk didistribusikan kepada pasien sebelum semua pengujian mutu selesai

**KESIMPULAN**

Dari studi pustaka mengenai pengendalian sterilitas produksi senyawa bertanda dapat disimpulkan bahwa pengendalian bangunan, fasilitas, personil, proses, pengawasan mutu dan keselamatan radiasi merupakan faktor utama yang mempengaruhi sterilitas produk senyawa bertanda.

**DAFTAR RUJUKAN**

- [1] Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor: HK.03.1.33.12.12.8195 tahun 2012 tentang Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik., Aneks 1 dan Aneks 9.
- [2] IAEA Tecdoc 1430, "Radioisotope handling facilities and automation of radioisotope production", December 2014.

- [3] Eudralex, The Rules Governing Medicinal Products in The European Union, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 3, *Manufacture of Radiopharmaceuticals*.
- [4] The International Pharmacopoeia, sixth Edition, 2016, Iobenguane (131I) injection;
- [5] World Health Organization, QAS/07, 243, September 2007, *Monographs for Individual Radiopharmaceutical preparations*.

**TANYA JAWAB**

**PEMAKALAH** : Lindawati

**PENANYA** : Wisnu Broto.

**PERTANYAAN**: Apa yang dimaksud dengan senyawa bertanda?

**JAWABAN**: Senyawa bertanda adalah senyawa kimia yang ditandai dengan radionuklida, merupakan sediaan steril, bebas pirogen