

VI.1. Kriteria Kemurnian Sediaan Radioaktif

Pemeriksaan kualitas produk merupakan tahapan yang harus dilakukan untuk membuktikan bahwa produk yang dihasilkan mempunyai spesifikasi yang disyaratkan. Metoda pemeriksaan kualitas harus dinyatakan atau diakui sebagai metoda yang diberlakukan untuk tujuan pemeriksaan kualitas tersebut. Secara umum, kecuali pemeriksaan kualitas fisis, terhadap suatu sediaan radioisotop/ radiofarmaka juga harus dilakukan pemeriksaan kualitas kemurnian radionuklida, kemurnian radiokimia dan kemurnian kimia serta pemeriksaan kualitas mikrobiologis bila diperlukan.

Yang dimaksud dengan kemurnian radionuklida adalah kualitas sediaan yang dinyatakan dalam kandungan radionuklida utama dalam sediaan radioisotop produk. Sebagai contoh, dalam larutan radioisotop ^{99m}Tc sangat mungkin terdapat pengotoran radionuklida ^{99}Mo . Pengotoran radionuklida berarti juga pengotoran radioisotopik apabila spesi radionuklida pengotor merupakan isotop sejenis dengan radionuklida utama. Misalnya bila dalam sediaan radioisotop ^{201}Tl didapati adanya pengotoran dalam bentuk radioisotop ^{202}Tl , maka dikatakan bahwa sediaan radioisotop tersebut mengandung pengotoran radioisotopik. Pengotoran radioisotopik tidak dapat dipisahkan dan hanya dapat berkurang bersama waktu apabila waktu paruh pengotor lebih pendek dari waktu paruh radioisotop utama. Apabila waktu paruh radioisotop pengotor lebih panjang dari waktu paruh radioisotop utama, maka dari waktu ke waktu kandungan pengotoran radioisotopik akan bertambah besar.

Yang dimaksud dengan kemurnian radiokimia adalah kualitas sediaan yang dinyatakan sebagai kandungan radioisotop utama dalam bentuk kimiawi yang diinginkan. Sediaan radioisotop Na^{131}I (radioiodida), misalnya, mengandung pengotoran radiokimia dalam bentuk $\text{Na}^{131}\text{IO}_3$ (radioiodat), sediaan radiokromat ($^{51}\text{CrO}_4^-$) mengandung pengotor spesi radiokrom(III)- $^{51}\text{Cr}^{3+}$.

Kemurnian kimia suatu sediaan radioisotop adalah kualitas sediaan radioisotop yang menunjukkan bahwa sediaan tersebut tidak mengandung bahan kimia selain yang memang diperlukan. Keberadaan sistem pelarut, atau bahan pengisi seperti larutan buffer, yang

memang diperlukan dalam larutan radioisotop, tidak dianggap sebagai pengotoran kimia.

Kemurnian mikrobiologis merupakan kriteria kualitas yang menunjukkan bahwa sediaan adalah steril dan bebas pirogen. Secara sederhana suatu sediaan yang steril berarti tidak terdapat kehidupan bakteri atau kapang di dalam sediaan tersebut. Sedangkan bebas pirogen dimaksudkan untuk menyatakan bahwa sediaan tersebut tidak mengandung zat endotoksin atau sejenisnya, yang merupakan produk metabolisme mikroba patogen. Kriteria steril dan bebas pirogen ini harus dipenuhi untuk sediaan radiofarmaka berupa larutan injeksi dan tidak diperlukan untuk sediaan radioisotop yang digunakan untuk tujuan non-medis atau untuk pemakaian secara oral.

Setiap jenis produk radioaktif, baik sediaan radioisotop maupun sediaan radiofarmaka harus terdefinisi dengan baik dan jelas batasan tingkat kemurnian yang disyaratkan agar sediaan tersebut dapat digunakan sesuai dengan peruntukannya. Di dalam institusi produksi radioisotop dan radiofarmaka harus terdapat unit kerja kendali kualitas yang terpisah dari unit kerja produksinya. Unit kerja kendali kualitas ini bertugas antara lain melaksanakan kegiatan pemeriksaan kualitas dan berwenang menyatakan apakah suatu produk dapat digunakan lebih lanjut atau tidak berdasarkan hasil pemeriksaan kualitas dan kriteria peruntukannya.

VI.2. Teknik Pemeriksaan Kualitas Radioisotop dan Radiofarmaka

Berikut ini disajikan garis besar teknik pemeriksaan kualitas produk radioisotop dan radiofarmaka secara umum :

1. Pemeriksaan fisis, meliputi antara lain :
 - a. Kejernihan larutan, dilakukan dengan pemeriksaan visual sediaan di dalam wadah jernih transparan, di bawah sumber cahaya yang cukup terang, di depan latar berwarna putih dan latar berwarna hitam.
 - b. Konsentrasi keradioaktifan dan/atau keradioaktifan total, diukur secara langsung dengan menggunakan alat ukur keradioaktifan yang sesuai, misalnya detektor kamar pengionan, *dose calibrator*, kalorimeter, alat cacah proporsional dan sejenisnya.
 - c. Ukuran partikel (bila produk berupa koloid), ditentukan dengan menggunakan mikroskop atau alat pembesar lainnya yang sesuai. Teknik ini juga menunjukkan kehomogenan partikel koloid dalam sediaan.

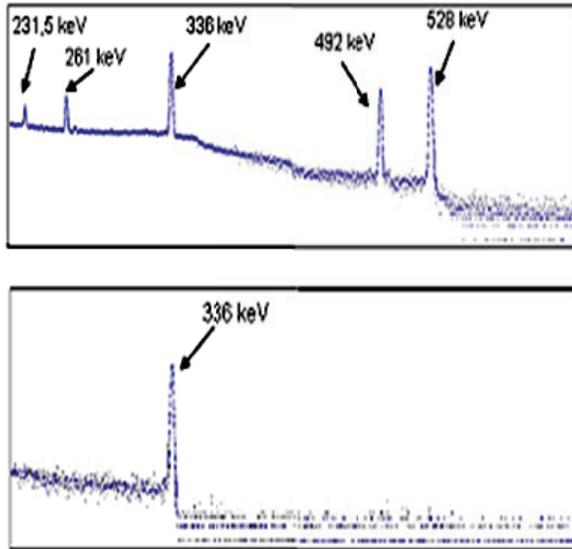
2. Pemeriksaan kualitas kimia

Pemeriksaan kualitas kimia ini antara lain adalah pemeriksaan pH larutan produk (dilakukan dengan menggunakan kertas indikator pH atau dengan pH-meter), kandungan kimiawi pengemban (dengan HPLC atau spektrofotometri UV/Visibel atau uji tetes), kandungan bahan kimia asing (HPLC atau spektrofotometri UV/Visibel atau uji tetes). Pada dasarnya metode pemeriksaan kualitas kimia dapat saja disesuaikan dengan sarana dan fasilitas yang ada. Teknik yang secara simultan dapat digunakan untuk penentuan kandungan berbagai macam zat dalam cuplikan akan merupakan pilihan yang lebih baik.

3. Pemeriksaan kemurnian radionuklida

Dilakukan dengan jalan menentukan kandungan pengotoran radionuklida yang ada dalam sediaan produk. Untuk pengotoran radionuklida pemancar α digunakan alat cacah α (α -counter), untuk pengotoran radionuklida pemancar β digunakan alat cacah pendar (*scintillation counter*), dan untuk pengotoran radionuklida pemancar γ digunakan alat cacah saluran ganda (*multi channel analyzer*) atau spektrometri- γ .

Pada Gambar VI.1 ditunjukkan contoh kurva spektrometri- γ dari sediaan radioisotop ^{115m}In hasil peluruhan ^{115}Cd , dibandingkan dengan spektrum- γ dari larutan radioisotop induknya sebelum diisikan ke dalam kolom generator radioisotop ^{115}Cd - ^{115m}In . Pada kurva spektrum- γ dari larutan ^{115}Cd terlihat beberapa puncak bersesuaian dengan energi radiasi γ ^{115}Cd yaitu 528 keV (27,45 %), 492 keV (8,03 %), 261 keV (1,94 %) dan 231,5 keV (0,74 %). Puncak pada energi 336 keV merupakan puncak tunggal dari ^{115m}In yang tentu saja selalu muncul menyertai puncak energy γ dari ^{115}Cd . Pada kurva spektrum- γ dari ^{115m}In hanya terlihat puncak tunggal pada 336 keV, menunjukkan bahwa larutan ^{115m}In yang dihasilkan mempunyai tingkat kemurnian radionuklida yang tinggi.



Gambar VI.1. Spektrum- γ larutan ^{115m}In (bawah) dan larutan radioisotop induknya, ^{115}Cd (atas).

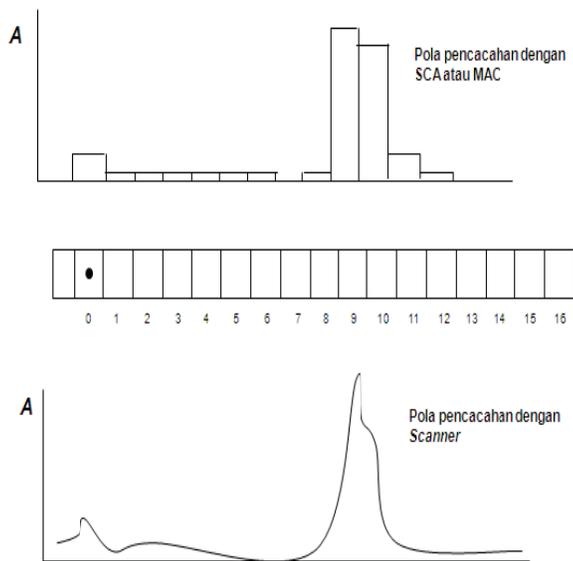
4. Pemeriksaan kemurnian radiokimia

Dilakukan dengan teknik berbasis kromatografi atau elektroforesis diikuti dengan teknik pencacahan menggunakan alat cacah saluran tunggal (*single channel analyzer, SCA*), alat pencacah mini (*mini assay counter, MAC*), atau *scanner*. Bila menggunakan SCA atau MAC, media kromatogram atau media elektroforesis terlebih dahulu dipotong-potong (digunting) menjadi potongan-potongan selebar kira-kira 1 cm, dan kemudian tiap potongan dicacah satu per satu. Selanjutnya cacahan atau keradioaktifan masing-masing potongan diplot terhadap nomor potongan yang mewakili jarak migrasi spesi radiokimia yang tertentu. Sedang bila digunakan alat *scanner*, media kromatogram atau media elektroforesis tidak perlu dipotong-potong karena pola keradioaktifan sepanjang media dapat diplot langsung dengan *scanner* tersebut.

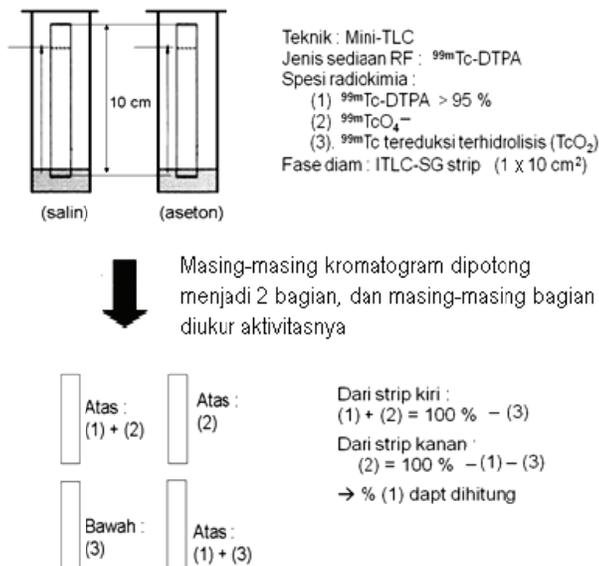
Pada gambar VI.2 ditunjukkan contoh hasil pemeriksaan kemurnian radiokimia sediaan yang bermigrasi pada media kromatogram sampai jarak 9 – 11 cm.

Teknik lain yang juga cukup populer untuk pemeriksaan kemurnian radiokimia beberapa macam sediaan radiofarmaka bertanda ^{99m}Tc adalah kromatografi mini menggunakan fase diam lapisan ITLC (*instant thin layer chromatography*). Sebagai contoh sederhana, pada Gambar

VI.3 diperlihatkan teknik kromatografi mini untuk pemeriksaan kualitas radiokimia sediaan radiofarmaka ^{99m}Tc -DTPA.



Gambar VI.2. Contoh hasil pemeriksaan kemurnian radiokimia.



Gambar VI.3. Pemeriksaan kemurnian radiokimia dengan Mini ITLC.

5. Pemeriksaan apirogenitas dan sterilitas

Pemeriksaan apirogenitas (bebas pirogen) banyak dilakukan dengan injeksi sediaan pada vena di belakang telinga sejumlah tertentu kelinci (biasanya 3 ekor). Kemudian dilakukan pengamatan kenaikan suhu badan kelinci percobaan tersebut. Gabungan data kenaikan suhu individual masing-masing kelinci dan kenaikan suhu total seluruh kelinci akan memberikan gambaran kesimpulan apakah sediaan yang diuji bebas pirogen (apirogen) atau tidak. Apabila dihasilkan data yang memberikan keraguan kesimpulan, maka pengujian diulangi lagi dengan menggunakan 3 ekor kelinci yang baru, hingga dihasilkan kesimpulan kepastian apakah sediaan bebas pirogen atau tidak.

Teknik lain untuk uji pirogen adalah teknik *in-vitro* menggunakan *Lymulus Amaebocyte Lysate* (LAL). Dengan teknik ini, cuplikan sediaan diperlakukan dengan LAL dan diinkubasikan pada suhu 37°C. Bila kemudian terjadi pembentukan gel yang stabil sampai 1 jam masa inkubasi, berarti cuplikan tidak bebas pirogen. Teknik ini sederhana dan sensitif, tetapi jarang menjadi pilihan, sebab LAL relatif sangat mahal dan mempunyai umur simpan yang pendek. Di sisi lain, metode kelinci secara umum lebih banyak menjadi pilihan, dengan kelemahan dan keunggulannya sendiri seperti ditunjukkan pada Tabel VI.1.

Tabel VI.1. Kelemahan dan keunggulan metode kelinci untuk uji pirogenitas.

NO.	KEUNGGULAN	KELEMAHAN
1	Telah lama dikenal dan umumnya memberikan hasil memuaskan	Memerlukan perawatan hewan secara insentif dan cermat
2	Kelinci dan manusia mempunyai kemiripan sensitivitas terhadap substansi pirogenik	Berat badan perlu dijaga relatif konstan selama seminggu sebelum percobaan
3	Mampu mendeteksi semua jenis pirogen	Sensitivitas dipengaruhi oleh musim, kegaduhan, kegelisahan, makanan

Sterilitas sediaan diperiksa dengan menggunakan media pembiakan kapang dan media pembiakan bakteri yang sesuai. Hasil uji sterilitas ini memerlukan waktu sekitar 7 hari (untuk menyimpulkan apakah terjadi pertumbuhan kapang atau bakteri pada media biakan yang digunakan). Akan tetapi, produk-produk radioisotop atau radiofarmaka yang harus tersedia dalam keadaan steril memang harus sudah disterilkan terlebih dahulu. Kecuali dengan melakukan proses secara aseptis, produk akhir harus disaring melalui penyaring bakteri yang mempunyai porositas

sekitar 0,20 μm . Seringkali proses sterilisasi juga dilakukan dengan pemanasan di dalam *autoclave*.

Di samping metoda pemeriksaan kualitas yang disebutkan di atas, untuk sistem generator radioisotop perlu dilakukan pemeriksaan karakteristik generator, antara lain penentuan *yield* (rendemen) dan profil elusi radionuklida anak. Pemeriksaan *yield* elusi memberikan informasi persen keradioaktifan radionuklida anak yang terelusi, dibandingkan dengan keradioaktifan teoritis berdasarkan perhitungan pada keadaan kesetimbangan transien. Sedangkan pemeriksaan profil elusi memberikan informasi berapa banyak volume pelarut pengelusi yang sebaiknya digunakan pada setiap kali elusi. Kedua karakteristik generator tersebut sangat penting untuk memberikan jaminan bahwa proses elusi radioisotop anak yang dilakukan sendiri oleh pihak pengguna akan memberikan hasil elusi sebagaimana yang seharusnya.

---=000=---