(12) PATEN INDONESIA

(19) DIREKTORAT JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL

(11) IDP000089158 B

(45) 21 Agustus 2023

(51) Klasifikasi IPC[8] : A 61K 47/69(202101), A 61K 103/10(202101)

(21) No. Permohonan Paten : P00202005528

(22) Tanggal Penerimaan: 28 Juli 2020

(30) Data Prioritas :
(31) Nomor (32) Tanggal (33) Negara

(43) Tanggal Pengumuman: 31 Januari 2022

(56) Dokumen Pembanding:
Anna R dkk,"Validasi Proses Pembuatan Kit Etambutol Kemasan Tunggal Untuk Radiofarmaka Deteksi Tuberkulosis", Prosiding Seminar Nasional Kimia dan Pendidikan Kimia IX. ISSN ISBN: 978-602-7315 -8, 2017.
WO2012/175702 (A1).
US2013149249(A1).

(71) Nama dan Alamat yang Mengajukan Permohonan Paten :
Badan Tenaga Nuklir Nasional
Jl. Kuningan Barat, Mampang Prapatan,
Jakarta Selatan

(72) Nama Inventor :
Dra. Widyastuti Widjaksana, M. Farm., ID
Drs. Agus Ariyanto, M.Farm., ID
Dr. Rohadi Awaludin, ID
Wening Lestari, M.Farm, ID
Chairuman, S.Si., ID
Enny Lestari, ID
Sri Setiyowati, ID
Amal Rezka Putra, S.Si., ID
Arni Aries, S.Si. , ID
Ilma Darojatin, S.Farm., ID
Sumandi Juliyanto, S.Si., ID
Ahsanal Fikri, S.Farm., ID

(74) Nama dan Alamat Konsultan Paten :

Pemeriksa Paten : Drs. Abdi Saputra Sembiring.,M.Si.

Jumlah Klaim : 4

(54) Judul Invensi : PROSES PEMBUATAN KIT RADIOFARMAKA ETAMBUTOL KEMASAN TUNGGAL DENGAN TEKNIK PENGERINGAN BEKU

(57) Abstrak :
Penanganan kasus TB ekstra paru masih terbilang rendah karena diagnosisnya sangat sulit dilakukan. Namun, lokasi infeksi TB ekstra paru dapat dideteksi secara non-invasif melalui aplikasi teknologi nuklir dengan menggunakan *technetium-99m-etambutol* (*[^{99}mTc]Tc-etambutol*). Invensi ini berkaitan dengan proses pembuatan kit radiofarmaka etambutol kemasan tunggal dengan teknik pengeringan beku yang proses formulasinya dibuat sedemikian rupa sehingga meningkatkan stabilitas etambutol selama penyiapan larutan sebelum dibeku-keringkan, proses pengeringan bekunya lebih efisien, yaitu selama 24 jam, dan hasil kit beku keringnya memiliki stabilitas dan keseragaman fisik yang baik. Kit etambutol kemasan tunggal berupa kit beku kering steril non-radioaktif yang berbentuk serbuk mengandung senyawa aktif etambutol dan bahan tambahan, seperti *D-mannitol* (pengisi), *tetrasodium diphosphate decahydrate* (pengompleks), dan *stannous chloride dehydrate* (pereduksi). Proses pembuatan dilakukan dengan teknik aseptik di fasilitas ruang bersih yang memenuhi standar (Cara Pembuatan Obat yang Baik). Kit yang dihasilkan telah melalui serangkaian uji kualitas untuk memastikan pemenuhan persyaratannya sebagai sediaan radiofarmaka, seperti uji sterilitas, batas kadar endotoksin, dan kemurnian radiokimia. Kit ini memiliki kemurnian radiokimia rata-rata 85,85% ± 1,63% yang stabil selama 6 jam setelah pelarutan dengan larutan perunut radioaktif 99mTc pada suhu ruang dan stabil selama 12 bulan dalam lemari pendingin.

Deskripsi

PROSES PEMBUATAN KIT RADIOFARMAKA ETAMBUTOL KEMASAN TUNGGAL DENGAN TEKNIK PENGERINGAN BEKU

Bidang Teknik Invensi

Invensi ini berkaitan dengan proses pembuatan kit radiofarmaka etambutol kemasan tunggal dengan teknik pengeringan beku.

Latar Belakang Invensi

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang masih menjadi prioritas utama di dunia. TB disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang pada umumnya menyerang organ paru, yang dikenal TB Paru. Bila menginfeksi organ lain, seperti tulang, kelenjar getah bening, persendian, dan otak, dinamakan TB ekstra paru. Penanganan kasus TB ekstra paru masih terbilang rendah karena diagnosis sulit dilakukan. Pemeriksaan penunjang, seperti tes Mantoux, pemeriksaan foto Rontgen, dan analisis mikrobiologi masih belum andal dalam memberikan informasi akurat untuk mendeteksi infeksi TB. Selain itu, metode ini hanya dapat mendeteksi TB pada tahap lanjut dan ketepatannya sangat bergantung pada teknik pengambilan cuplikan jaringan terinfeksi yang sulit diakses.

Diagnosis TB non-invasif menggunakan teknologi nuklir merupakan modalitas yang potensial untuk mendeteksi lokasi infeksi secara cepat, sensitif, dan spesifik. Beberapa paten telah menginformasikan pengembangan dan penggunaan radiofarmaka berbasis obat anti TB untuk tujuan tersebut. Dari US Patent No. 2013/0149249 A1 tentang *Imaging Tuberculosis with Pyrazinamide Contrast Agents*, mengembangkan kit radiofarmaka pirazinamida, metode sintesis senyawa turunan pirazinamid, metode penandaan kit dengan Tc-99m, dan metode penggunaan radiofarmaka tersebut secara *in-vivo* untuk pencitraan dan diagnosis TB. WO Patent No. 2012/175702 A1 mengenai *Rifampicin Analogue Useful for Infection Imaging* tentang

pengembangan kit radiofarmaka rifampisin, metode sintesis senyawa turunan rifampisin, metode pelabelan kit rifampisin dengan Tc-99m, dan metode pencitraan dan diagnosis TB secara *in-vivo*.

Obat anti TB lain yang sangat berpotensi dikembangkan sebagai agen diagnosis adalah etambutol. Etambutol memiliki mekanisme kerja yang berbeda dengan rifampisin dan pirazinamida. Pirazinamid berpotensi mematikan *Mycobacterium tuberculosis* dengan mekanisme yang belum diketahui secara jelas, namun dari percobaan diduga pirazinamid berdifusi ke dalam sel bakteri dan diubah menjadi asam pirazinoat oleh enzim pirazinamidase sehingga terjadi ketidakseimbangan pH yang mengakibatkan kerusakan dinding sel bakteri (Zhang & Mitchison 2003 Int J Tuberc Lung Dis; 7(1):6-21). Mekanisme kerja rifampisin sebagai anti *Mycobacterium tuberculosis* adalah dengan menghambat sintesis ribonucleic acid (RNA) bakteri dengan cara mengikat enzim RNA polimerase pada bagian β-subunit dari deoxyribonucleic acid-dependent (Drapeau *et. al.* 2010 Int J Antimicrob Agents; 35: 39-44). Etambutol berinteraksi secara spesifik dengan dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* pada organ yang terinfeksi. Mekanisme interaksi etambutol dengan bakteri belum diketahui dengan pasti, namun terdapat bukti bahwa efek bakteriostatik terjadi melalui penghambatan enzim arabinosyltransferase sehingga menghambat sintesis arabinogalaktan, salah satu konstituen sel *Mycobacterium tuberculosis* (Belanger *et al* 1996 Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93(21):11919).

Kedua paten mengenai pirazinamid dan rifampisin maupun invensi paten yang diusulkan yaitu etambutol, merupakan senyawa kimia yang digunakan sebagai obat TB dengan mekanisme kerja yang berbeda terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Ketiga senyawa ini dapat digunakan untuk diagnosis TB karena memiliki gugus fungsi yang dapat berikatan dengan radionuklida Tc-99m melalui ikatan kompleks koordinasi atau membentuk khelat, dan disamping itu memiliki kemampuan untuk berikatan dengan sel *Mycobacterium tuberculosis*. Kemampuan untuk berikatan dengan radionuklida pemancar gamma (Tc-99m) dan *Mycobacterium tuberculosis*

memungkinkan ketiga prekursor ini dapat digunakan sebagai radiofarmaka pendeteksi TB secara *in-vivo*.

Etambutol memiliki banyak gugus donor elektron untuk berikatan dengan perunut radioaktif ^{99m}Tc membentuk *technetium-99m-etambutol* (*[^{99m}Tc]Tc-etambutol*). ^{99m}Tc merupakan *agen* perunut yang memancarkan sinar gamma 140 keV sehingga dapat memberikan citra jaringan terinfeksi pada kamera gamma. Oleh karena itu, *[^{99m}Tc]Tc-etambutol* dapat menjadi radiofarmaka alternatif yang secara spesifik dan sensitif menghasilkan citra morfologis lesi TB dari organ paru maupun organ ekstra paru yang terinfeksi. Radiofarmaka *[^{99m}Tc]Tc-etambutol* disiapkan dengan cara melarutkan kit etambutol menggunakan larutan *[^{99m}Tc]Tc-pertechnetate*. Sediaan ini kemudian disuntikkan ke dalam tubuh pasien secara intravena. Kit etambutol berupa kit beku kering steril non-radioaktif berbentuk serbuk putih hingga hampir putih serta mengandung senyawa aktif etambutol dan bahan tambahan, seperti *D-mannitol* (pengisi), *tetrasodium diphosphate decahydrate* (pengompleks), dan *stannous chloride dehydrate* (pereduksi).

Penelitian terhadap proses pembuatan kit etambutol telah dilakukan (Roselliana et. al. 2017 Prosiding Seminar Nasional Kimia dan Pendidikan Kimia IX; Makalah Paralel C; ISBN: 978-602-73159-8). Proses tersebut meliputi pembuatan larutan kit yang mengandung 3,5 mg/ml etambutol, 5 mg mannitol, 17,5 mg *tetrasodium diphosphate decahydrate*, dan 1 mg *stannous chloride dehydrate*. Penelitian ini menggunakan proses pengeringan beku dengan durasi selama 48 jam, tetapi tidak mencantumkan rincian proses pengeringan beku kit tersebut. Pada invensi ini, telah dilakukan modifikasi terhadap jumlah etambutol yang digunakan dalam setiap kemasan kit, yaitu 2,85 mg – 3,15 mg. Etambutol dengan jumlah ini memberikan kit beku kering yang secara fisik lebih stabil dan seragam. Invensi inipun memodifikasi beberapa parameter kritis proses formulasi, seperti pengaturan pH untuk meningkatkan stabilitas etambutol selama penyiapan larutan sebelum dibeku-keringkan. Selain itu, proses pengeringan bekunya pun telah dimodifikasi, sehingga lebih efisien, yaitu selama 24 jam. Kit

etambutol dengan jumlah etambutol dan proses pengeringan beku yang dimodifikasi memiliki kestabilan dan keseragaman fisik yang lebih baik dibandingkan penelitian yang sebelumnya dilakukan oleh Roselliana et.al.

Proses pembuatan kit etambutol pada invensi ini dilakukan melalui teknik aseptis di fasilitas ruang bersih yang memenuhi standar CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik). Formula kit etambutol yang dikemas dalam vial tunggal lebih efisien, aman, dan ekonomis. Kit ini telah melalui serangkaian uji kualitas untuk memastikan pemenuhan persyaratannya sebagai sediaan radiofarmaka, seperti uji sterilitas, batas kadar endotoksin, dan kemurnian radiokimia. Kit ini memiliki kemurnian radiokimia rata-rata 85,85% ± 1,63% yang stabil selama 6 jam setelah pelarutan dengan larutan perunut radioaktif ^{99m}Tc pada suhu ruang dan stabil selama 12 bulan dalam lemari pendingin.

Invensi proses pembuatan kit etambutol kemasan tunggal diharapkan dapat menghasilkan sediaan kit etambutol sebagai radiofarmaka diagnosis TB yang dapat digunakan secara aman dan efektif. Hingga saat ini, kit etambutol kemasan tunggal dengan formula yang telah dimodifikasi belum pernah dikomersialisasikan. Selain itu, proses pembuatannya yang telah dimodifikasi belum pernah dipublikasikan baik di Indonesia maupun luar negeri.

Uraian Singkat Invensi

Tujuan dari invensi ini adalah proses pembuatan kit radiofarmaka etambutol kemasan tunggal dengan teknik pengeringan beku, sebagai sediaan untuk diagnosis infeksi *Mycobacterium tuberculosis* setelah dilarutkan dengan larutan *[^{99m}Tc]Tc-pertechnetate*. Tujuan dari invensi ini adalah proses pembuatan kit etambutol kemasan tunggal yang dibuat dengan tahapan-tahapan berikut, melakukan pembuatan larutan etambutol dan larutan *timah fosfat*; melakukan pembuatan larutan ruahan dengan mencampurkan larutan etambutol dengan larutan *timah fosfat*; melakukan pengisian larutan ruahan ke dalam vial; melakukan pengeringan beku (liofilisasi) dengan *alat pengering beku* selama 24 jam.

Proses pembuatan kit radiofarmaka etambutol kemasan tunggal menghasilkan setiap vial kit yang mengandung:

- *Etambutol hidroklorida* 2,85-3,15 mg;
- *D-mannitol* 4,75-5,25 mg;
- *Tetrasodium diphosphate decahydrate* 16,62-18,37 mg;
- *Stannous chloride dehydrate* 0,95-1,05 mg;
- Aqua pro injeksi 0,5 ml.

Sediaan kit etambutol kemasan tunggal yang dihasilkan berbentuk serbuk padatan berwarna putih kekuningan.

Uraian Singkat Gambar

Gambar 1, memperlihatkan proses pembuatan larutan etambutol dengan sebutan larutan A.

Gambar 2, menunjukkan proses pembuatan larutan *timah fosfat* dengan sebutan larutan B

Gambar 3, menunjukkan proses pembuatan larutan ruahan, dimana dilakukan pencampuran larutan A dengan larutan B dalam kondisi lingkungan yang dikendalikan terutama dengan mengalirkan gas nitrogen dan proses *dispensing* (proses membagi/mengemas larutan ruahan ke dalam vial).

Gambar 4, memperlihatkan tahap pengeringan beku (liofilisasi) kit etambutol.

Uraian Lengkap Invensi

Perwujudan invensi ini lebih lanjut akan dijelaskan dengan mengacu pada gambar-gambar di bawah ini.

Dari Gambar 1, menunjukkan pembuatan larutan A berupa *Etambutol hidroklorida* dilarutkan dengan aqua pro injeksi yang dijenuhkan dengan gas nitrogen (1), ditambahkan *D-mannitol* lalu diaduk homogen dengan pengaduk magnetik (2) dan diatur pH larutan 4-4,5 (3).

Dari Gambar 2, menunjukkan pembuatan larutan B berupa *Tetrasodium diphosphate decahydrate* dilarutkan dengan aqua pro injeksi yang dijenuhkan dengan gas nitrogen (4), ditambahkan *stannous chloride dihydrate* sambil dialiri gas nitrogen (5),

larutan diaduk hingga homogen dengan pengaduk magnetik (6) dan diatur pH larutan 9-10 (7).

Pada Gambar 3, memperlihatkan proses pencampuran larutan A dengan Larutan B yang berupa pencampuran larutan etambutol dengan larutan *timah fosfat* lalu diaduk homogen dengan pengaduk magnetik sambil dialiri gas nitrogen (8), dicek pH larutan ruahan 8-9 (9), ditambahkan aqua pro injeksi hingga volume tepat 50 mL (10), dijenuhkan larutan ruahan dengan gas nitrogen (11), dimasukkan sebanyak 0,5 mL larutan ruahan ke dalam vial (12), larutan di-beku-kering-kan menggunakan *alat pengering beku* (13).

Dari Gambar 4, menunjukkan proses pengeringan beku (liofilisasi), dengan mengatur suhu sistem *alat pengering beku* -40 ^{0}C dan mengalirkan gas nitrogen ke dalam *chamber alat pengering beku* selama 15 menit (14), memasukkan vial-vial setelah suhu rak mencapai -20 ± 2^{0}C (15), mengatur tekanan *chamber* hingga mencapai 10 mBar (16), mengalirkan gas nitrogen hingga tekanan 1 atm (17), membiarkan larutan dalam vial hingga membeku (18), mengatur tekanan chamber menjadi 0,02 – 0,04 mBar dan membiarkan kondisi ini selama 6,0 jam (19), menaikkan suhu sistem menjadi 0^{0}C dan membiarkan kondisi ini selama 3,5 jam (20), menaikkan suhu sistem menjadi +20 ^{0}C dan membiarkan kondisi ini selama 3 jam (21), menutup vial-vial dalam *chamber* (*stoppering*) dengan kondisi gas nitrogen pada tekanan ±10 mBar (22). Dengan demikian diperoleh kit radiofarmaka etambutol kemasan tunggal berbentuk padatan serbuk berwarna putih kekuningan.

Klaim

1. Suatu proses pembuatan kit radiofarmaka etambutol kemasan tunggal dengan teknik pengeringan beku dengan tahapan-tahapan proses, sebagai berikut:

membuat larutan etambutol, yang terdiri dari,

melarutkan 285 mg hingga 315 mg *etambutol hidroklorida* dengan aqua pro injeksi yang telah dijenuhkan dengan gas nitrogen,

menambahkan D-mannitol,

mengaduk larutan sampai homogen dan mengatur hingga pH 4,0-4,5 (Larutan A);

membuat larutan *timah fosfat*, yang terdiri dari,

melarutkan *tetrasodium diphosphate decahydrate* dan *stannous chloride dihydrate* dengan aqua pro injeksi yang telah dijenuhkan dengan gas nitrogen,

mengaduk sampai homogen dan mengatur pH hingga pH 9,1-10,0 (Larutan B);

membuat larutan ruahan, yang terdiri dari,

mencampurkan Larutan A dan Larutan B sampai homogen disertai mengalirkan gas nitrogen, hingga pH 8-9,

membuat volume larutan ruahan tepat 50 mL dengan menambahkan aqua pro injeksi,

membuat larutan ruahan menjadi jenuh dengan gas nitrogen yang ditunjukkan dengan terbentuknya embun pada permukaan wadah gelas,

melakukan pengisian larutan ruahan ke dalam vial sebanyak 0,5 mL;

melakukan pengeringan beku (liofilisasi) selama 24 jam yang terdiri dari,

mengatur suhu sistem *alat pengering beku* -40^0C dan mengalirkan gas nitrogen ke dalam *chamber alat pengering beku* selama 15 menit,

memasukkan vial-vial setelah suhu rak -20 ± 2^0C,

mengatur tekanan *chamber* hingga mencapai 10 mBar,

mengalirkan gas nitrogen hingga tekanan 1 atm,

membiarkan larutan dalam vial hingga membeku,

mengatur tekanan chamber menjadi 0,02 – 0,04 mBar dan membiarkan kondisi ini selama 6,0 jam,

menaikkan suhu sistem menjadi 0^0C dan membiarkan kondisi ini selama 3,5 jam,

menaikkan suhu sistem menjadi +20^0C dan membiarkan kondisi ini selama 3,0 jam,

menutup vial-vial dalam *chamber* (*stoppering*) dengan kondisi gas nitrogen pada tekanan ±10 mBar.

2.Proses pembuatan kit radiofarmaka etambutol kemasan tunggal dengan teknik pengeringan beku dan menurut klaim 1, dimana pembuatan larutan A menggunakan *etambutol hidroklorida sebanyak 285 mg hingga 315 mg, disukai 300,0 mg*

3. Suatu sediaan kit radiofarmaka untuk diagnosis infeksi *Mycobacterium tuberculosis* setelah dilarutkan dengan larutan *[^{99m}Tc]Tc-pertechnetate* dari proses pembuatan kit radiofarmaka etambutol kemasan tunggal dengan teknik pengeringan beku yang setiap vial mengandung:

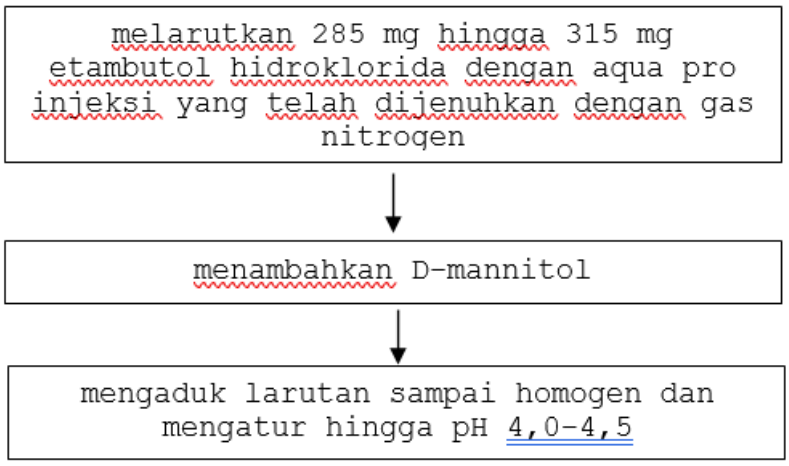
Etambutol hidroklorida	2,85-3,15 mg;
D-mannitol	4,75-5,25 mg;
Tetrasodium diphosphate decahydrate	16,62-18,37 mg;
Stannous chloride dihydrate	0,95-1,05 mg;
Aqua pro injeksi	0,5 mL.

4. Sediaan kit radiofarmaka dari proses pembuatan kit radiofarmaka etambutol kemasan tunggal dengan teknik pengeringan beku sebagaimana klaim 3, memiliki bentuk sediaan berupa serbuk beku kering berwarna putih kekuningan.

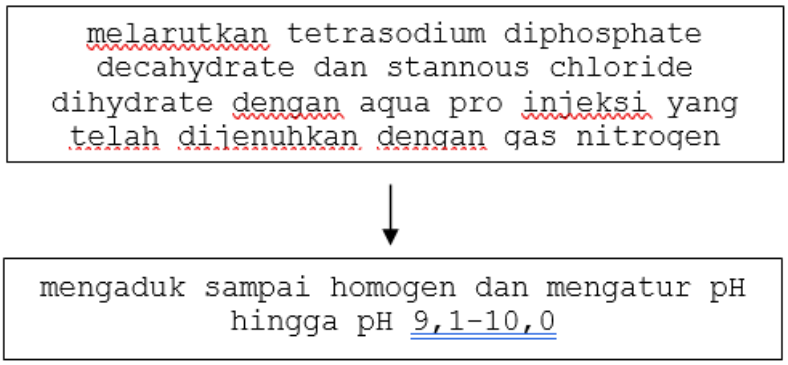
Abstrak

PROSES PEMBUATAN KIT RADIOFARMAKA ETAMBUTOL KEMASAN TUNGGAL DENGAN TEKNIK PENGERINGAN BEKU

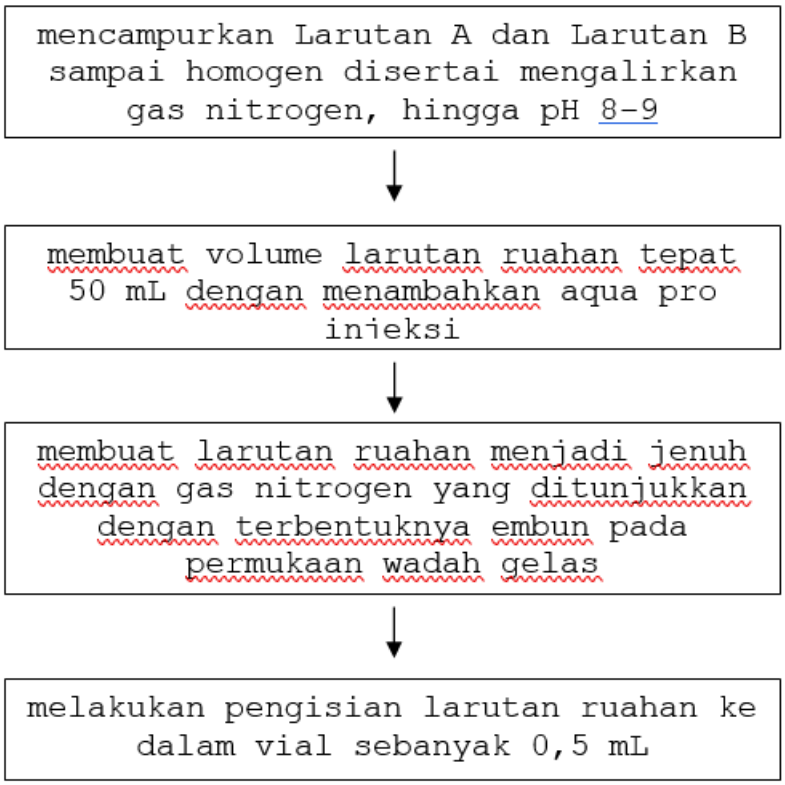
Penanganan kasus TB ekstra paru masih terbilang rendah karena diagnosisnya sangat sulit dilakukan. Namun, lokasi infeksi TB ekstra paru dapat dideteksi secara non-invasif melalui aplikasi teknologi nuklir dengan menggunakan *technetium-99m-etambutol* (*[^{99m}Tc]Tc-etambutol*). Invensi ini berkaitan dengan proses pembuatan kit radiofarmaka etambutol kemasan tunggal dengan teknik pengeringan beku yang proses formulasinya dibuat sedemikian rupa sehingga meningkatkan stabilitas etambutol selama penyiapan larutan sebelum dibeku-keringkan, proses pengeringan bekunya lebih efisien, yaitu selama 24 jam, dan hasil kit beku keringnya memiliki stabilitas dan keseragaman fisik yang baik. Kit etambutol kemasan tunggal berupa kit beku kering steril non-radioaktif yang berbentuk serbuk mengandung senyawa aktif etambutol dan bahan tambahan, seperti *D-mannitol* (pengisi), *tetrasodium diphosphate decahydrate* (pengompleks), dan *stannous chloride dehydrate* (pereduksi). Proses pembuatan dilakukan dengan teknik aseptik di fasilitas ruang bersih yang memenuhi standar (Cara Pembuatan Obat yang Baik). Kit yang dihasilkan telah melalui serangkaian uji kualitas untuk memastikan pemenuhan persyaratannya sebagai sediaan radiofarmaka, seperti uji sterilitas, batas kadar endotoksin, dan kemurnian radiokimia. Kit ini memiliki kemurnian radiokimia rata-rata 85,85% ± 1,63% yang stabil selama 6 jam setelah pelarutan dengan larutan perunut radioaktif ^{99m}Tc pada suhu ruang dan stabil selama 12 bulan dalam lemari pendingin.



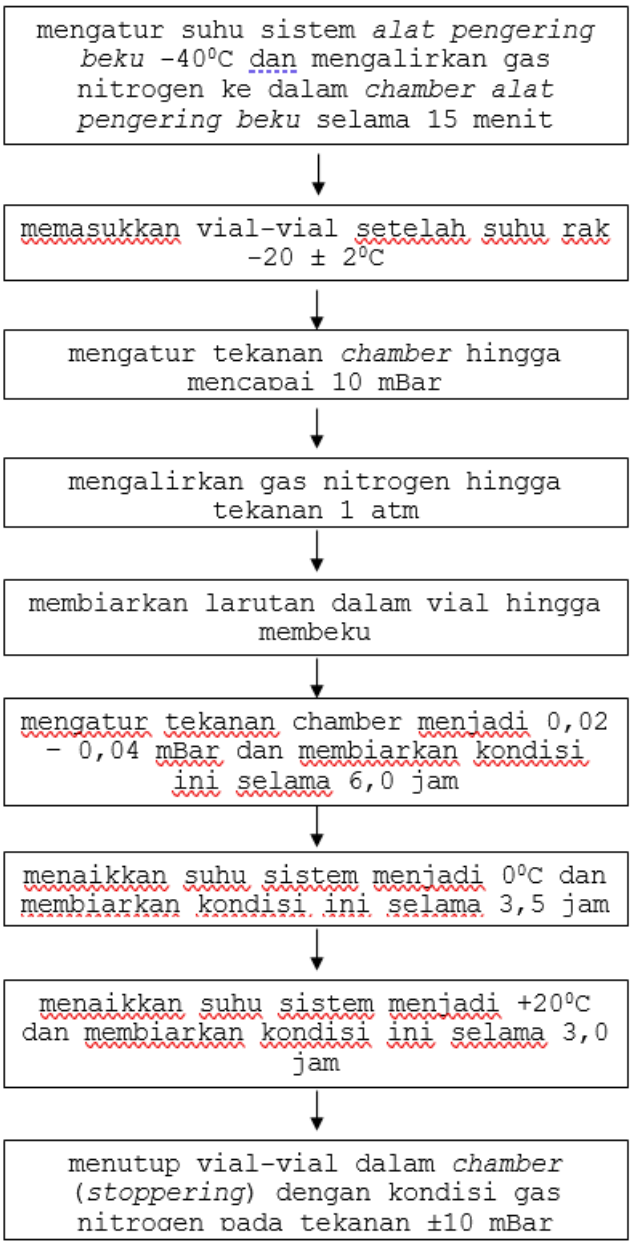
GAMBAR 1



GAMBAR 2


mencampurkan Larutan A dan Larutan B sampai homogen disertai mengalirkan gas nitrogen, hingga pH 8-9
membuat volume larutan ruahan tepat 50 mL dengan menambahkan aqua pro injeksi
membuat larutan ruahan menjadi jenuh dengan gas nitrogen yang ditunjukkan dengan terbentuknya embun pada permukaan wadah gelas
melakukan pengisian larutan ruahan ke dalam vial sebanyak 0,5 mL

GAMBAR 3


mengatur suhu sistem *alat pengering beku* -40°C dan mengalirkan gas nitrogen ke dalam *chamber alat pengering beku* selama 15 menit
memasukkan vial-vial setelah suhu rak -20 ± 2°C
mengatur tekanan *chamber* hingga mencapai 10 mBar
mengalirkan gas nitrogen hingga tekanan 1 atm
membiarkan larutan dalam vial hingga membeku
mengatur tekanan chamber menjadi 0,02 – 0,04 mBar dan membiarkan kondisi ini selama 6,0 jam
menaikkan suhu sistem menjadi 0°C dan membiarkan kondisi ini selama 3,5 jam
menaikkan suhu sistem menjadi +20°C dan membiarkan kondisi ini selama 3,0 jam
menutup vial-vial dalam *chamber* (*stoppering*) dengan kondisi gas nitrogen pada tekanan ±10 mBar

GAMBAR 4