(12) PATEN INDONESIA

(19) DIREKTORAT JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL

(11) IDP000098864 B

(45) 30 April 2025

(51) Klasifikasi IPC[8]: A 61B 90/000(2021.01), A 61N 7/02(2021.01), A 61N 7/00(2021.01), C 07B 37/04(2021.01), G 01N 21/000(2021.01), G 01N 23/00(2021.01)

(21) No. Permohonan Paten: P00202205156

(22) Tanggal Penerimaan: 27 April 2022

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

(43) Tanggal Pengumuman: 10 November 2022

(56) Dokumen Pembanding:
https://www.kimiafarma.co.id/id/detail/kit-mibi
RU 2578179 C1

(71) Nama dan Alamat yang Mengajukan Permohonan Paten:
Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN)
Gedung B.J. Habibie,
Jalan M.H. Thamrin Nomor 8
Menteng, Jakarta Pusat 10340

(72) Nama Inventor:
Dra. Widyastuti Widjaksana, M.Farm., ID
Dr. Rohadi Awaludin, ID
Drs. Agus Ariyanto, M.Farm., ID
Veronika Yulianti Susilo, M.Farm., ID
Chairuman, S.Si, ID
Sri Setiyowati, ID
Ilma Darojatin, S.Farm., ID
Ahsanal Fikri, S.Farm., ID
Sumandi Juliyanto, S.Si., ID
Khoirunnisa Fauziah Asyikin, A.Md.T., ID

(74) Nama dan Alamat Konsultan Paten:

Pemeriksa Paten: Dra. Ita Yukimartati, M.Si

Jumlah Klaim: 3

(54) Judul Invensi: KIT RADIOFARMAKA METOKSIISOBUTILISONITRIL DAN PROSES PEMBUATANNYA

(57) Abstrak:

Invensi ini bertujuan untuk mengungkapkan proses pembuatan suatu kit radiofarmaka metoksiisobutilisonitril yang per vialnya terdiri dari 1,04-4,93% tembaga-metoksiisobutilisonitril, 77,29- 85,00% D-manitol, 3,27-5,07% L-sistein hidroklorida monohidrat, 9,80-13,18% trisodium sitrat dihidrat, dan 0,32-0,51% timah (II) klorida dihidrat. Proses pengeringan beku kit metoksiisobutilisonitril didesain sedemikian rupa sehingga diperoleh kit dengan stabilitas visual yang baik pada masa simpan. Kit radiofarmaka metoksiisobutilisonitril hasil pengeringan beku berbentuk padatan putih non-radioaktif yang dikemas dalam vial tunggal. Kit ini telah melalui serangkaian uji kualitas untuk memastikan pemenuhan persyaratannya sebagai sediaan radiofarmaka, seperti kemurnian radiokimia. Kit metoksiisobutilisonitril digunakan untuk menilai perfusi otot jantung dan sebagai sintimamografi setelah dilarutkan dengan larutan [^{99}mTc]Tc-*pertechnetate*.

Deskripsi

KIT RADIOFARMAKA METOKSIISOBUTILISONITRIL DAN PROSES PEMBUATANNYA

Bidang Teknik Invensi

Invensi ini berkaitan dengan kit radiofarmaka metoksiisobutilisonitril dan proses pembuatannya.

Latar Belakang Invensi

Penyakit jantung koroner merupakan salah satu penyebab kematian terbesar di dunia. Gangguan fungsi jantung tersebut ditimbulkan oleh penyumbatan atau penyempitan arteri koroner (pembuluh darah jantung). Penyakit jantung koroner (PJK) dapat dideteksi secara cepat dan tepat melalui pemindaian/pencitraan aliran darah pada otot jantung menggunakan radiofarmaka *Technetium-99m-2-* metoksiisobutilisonitril (*[^{99m}Tc]Tc-MIBI)*.

Metoksiisobutilisonitril atau sesta-metoksiisobutilisonitril adalah senyawa kimia dengan nama generik *hexakis* (2-metoksi-2-metilpropillisonitril) atau 2-metoksiisobutilisonitril. Metoksiisobutilisonitril tersedia dalam bentuk senyawa kompleks tetrakis (*2*-metoksiisobutilisonitril) tembaga (I) tetrafluoroborat ($[Cu(MIBI)_4]BF_4$) berupa kristal putih dan tidak berbau. Pembentukan kompleks dengan tembaga bertujuan untuk menstabilkan metoksiisobutilisonitril selama penyimpanan dengan mengubah bentuk dari cair ke padat serta mengurangi bau yang menyengat dan toksik. Metoksiisobutilisonitril dapat berikatan dengan *Technetium-99m* membentuk senyawa kompleks *[^{99m}Tc]Tc-* metoksiisobutilisonitril yang terdiri dari satu atom *Technetium-99m* enam molekul metoksiisobutilisonitril.

[^{99m}Tc]Tc- metoksiisobutilisonitril bersifat kationik lipofilik, sehingga apabila disuntikkan ke dalam tubuh melalui intravena akan terdistribusi ke otot jantung. Radiasi gamma yang dipancarkan Technetium-99m dari kompleks tersebut kemudian ditangkap oleh detektor kamera gamma pada instrumen *single photon emission tomography* (SPECT). *[^{99m}Tc]Tc*-metoksiisobutilisonitril

pun kini mulai dikembangkan ke arah diagnosis tumor/kanker payudara atau dikenal dengan sintimamografi. *[^{99m}Tc]Tc*-metoksiisobutilisonitril terakumulasi lebih banyak pada jaringan tumor ganas dibandingkan jinak, sehingga sintimamografi memberikan spesifisitas yang tinggi dalam mendeteksi kanker payudara. Selain itu, berdasarkan hasil biopsi positif, sensitivitas metode ini adalah 66%. Nilai ini lebih besar dibandingkan sensitivitas metode ultrasonografi atau mamografi konvensional dengan nilai 29%.

Analisis paten telah dilakukan pada paten Amerika nomor 8703987B2 yang berjudul *Methods for preparing 2-methoxyisobutylisonitrile and tetra (2-methoxyisobutyl isonitrile-copper(I)) tetrafluoroborate.* Paten tersebut mengungkapkan formula kit metoksiisobutilisonitril dalam vial 10 ml yang mengandung tembaga-metoksiisobutilisonitril (sebagai bahan aktif), sodium sitrat dihidrat (sebagai dapar), L-sistein hidroklorid monohidrat (sebagai stabilisator), manitol (untuk membantu proses liofilisasi), dan timah (II) klorida dihidrat (ion timah yang dilepaskan dari bahan ini berperan sebagai pereduksi). Yang membedakan invensi ini dengan paten tersebut adalah jumlah tembaga-metoksiisobutilisonitril yang lebih sedikit sehingga menghemat bahan baku tembaga-metoksiisobutilisonitril yang harganya mahal.

Perbandingan telah dilakukan terhadap paten Amerika nomor 10202892A yang berjudul *^{99m}Tc-MIBI labeled lyophilized product medicine box and preparation method thereof*. Paten tersebut mengungkapkan pengembangan *medicine box ^{99m}Tc-MIBI* dengan formula kit metoksiisobutilisonitril yang mengandung tembaga-metoksiisobutilisonitril, timah (II) klorida dihidrat, manitol, Natrium Hidroksida, asam klorida dan glutation (GSH). Glutation berfungsi untuk memperlambat oksidasi ion timah (II) yang terlalu cepat selama pelabelan metoksiisobutilisonitril. Paten tersebut mencantumkan lamanya pengeringan beku tanpa menerangkan teknik yang digunakan. Perbedaan invensi ini dengan paten tersebut terdapat pada komposisi formula dan desain teknik pengeringan bekunya.

Berdasarkan analisis paten-paten tersebut, tidak ditemukan suatu invensi yang berkaitan dengan suatu kit radiofarmaka metoksiisobutilisonitril yang per vialnya terdiri dari 1,04-4,93% tembaga-metoksiisobutilisonitril, 77,29-85,00% D-manitol, 3,27-5,07% L-sistein klorida monohidrat, 9,80-13,18% trisodium sitrat dihidrat, dan 0,32-0,51% timah (II) klorida dihidrat serta cara pembuatan dan siklus pengeringan bekunya yang menghasilkan visual kit yang stabil selama masa simpan.

Uraian Singkat Invensi

Tujuan invensi ini adalah kit radiofarmaka metoksiisobutilisonitril dan proses pembuatannya, sebagai sediaan untuk menilai aliran darah di jantung setelah dilarutkan dengan *[^{99m}Tc]Tc-pertechnetate*. Kit radiofarmaka metoksiisobutilisonitril yang per vialnya terdiri dari:

- 1,04-4,93% tembaga-metoksiisobutilisonitril
- 77,29-85,00% D-manitol;
- 3,27-5,07% *mg* L-sistein hidroklorida monohidrat;
- 9,80-13,18% mg trisodium sitrat dihidrat;
- 0,32-0,51% *mg* tembaga klorida dihidrat.

Tujuan lain dari invensi ini adalah pembuatan kit radiofarmaka metoksiisobutilisonitril yang terdiri dari:

a. membuat larutan ruahan dengan cara melarutkan tembaga-metoksiisobutilisonitril, D-manitol, L-sistein hidroklorida monohidrat, trisodium sitrat dihidrat, timah (II) klorida dihidrat dalam aqua pro injeksi yang telah jenuh dengan gas nitrogen;
b. mengatur pH larutan ruahan;
c. menggenapkan volume larutan ruahan hingga 125 mL;
d. menjenuhkan larutan ruahan dengan gas nitrogen;
e. melakukan liofilisasi dengan alat pengeringan beku.

Uraian Singkat Gambar

Gambar 1, memperlihatkan proses formulasi larutan ruahan kit metoksiisobutilisonitril, dimana dilakukan pelarutan dan

pencampuran bahan, pengaturan pH, penjenuhan larutan ruahan dengan gas nitrogen, dan pengisian larutan ruahan ke dalam vial,

Gambar 2, memperlihatkan tahap pengeringan beku (liofilisasi) kit metoksiisobutilisonitril.

Uraian Lengkap Invensi

Kit radiofarmaka metoksiisobutilisonitril pada invensi ini berupa sediaan steril non-radioaktif berbentuk padatan putih yang dikemas dalam vial yang dikondisikan dengan gas nitrogen. Kit radiofarmaka metoksiisobutilisonitril mengandung senyawa *tetra(2-*metoksiisobutilisonitril*)*tembaga(I)) tetrafluoroborat, timah (II) klorida dihidrat, D-manitol, sodium sitrat dihidrat dan L-sistein hidroklorid monohidrat. Kit tersebut diformulasikan dalam bentuk larutan melalui teknik aseptis di fasilitas ruang bersih (*cleanroom*) yang memenuhi standar Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB). Metode formulasi didesain sedemikian rupa untuk memastikan tidak adanya penurunan kualitas bahan selama formulasi.

Larutan hasil formulasi dibeku-keringkan menggunakan alat pengeringan beku (*freeze dryer*) dengan kombinasi pengaturan suhu, kevakuman dan waktu pengeringan yang menghasilkan kinerja proses yang optimal. Keuntungan teknik pengeringan beku ini, yaitu dapat meningkatkan stabilitas sediaan selama masa penyimpanan dan meningkatkan kualitas penampakan fisik sediaan. Selain itu, bentuk sediaan yang dihasilkan dapat memudahkan dalam penyimpanan dan transportasi serta mempercepat pelarutan padatan kembali sehingga akan mempermudah proses penandaan kit dengan larutan *[^{99m}Tc]Tc-pertechnetate* saat akan digunakan di rumah sakit. Sediaan ini telah memenuhi kriteria keberterimaan uji kualitas radiofarmaka, seperti kemurnian radiokimia.

Invensi kit radiofarmaka metoksiisobutilisonitril dan proses pembuatannya diharapkan dapat menjadikan radiofarmaka yang dihasilkan aman, efektif, dan bermutu sebagai agen diagnosis PJK maupun sintimamografi. Kit radiofarmaka metoksiisobutilisonitril dan proses pembuatannya pada invensi ini belum pernah dipublikasikan baik di Indonesia maupun luar negeri.

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

Dari Gambar 1, menunjukkan pembuatan larutan ruahan berupa [Cu(MIBI)$_4$] BF_4 {[Tetrakis (2-metoksiisobutilisonitril) tembaga(I)]tetrafluoroborate} dilarutkan dengan aqua pro injeksi yang telah dijenuhkan dengan gas nitrogen (1), ditambahkan D-manitol, L-sistein hidroklorida monohidrat dan tri sodium sitrat dihidrat satu per satu lalu diaduk hingga larut sambil dijenuhkan dengan gas nitrogen (2), ditambahkan larutan timah (II) klorida dihidrat ke dalam larutan ruahan sambil diaduk hingga larut (3), diatur pH larutan menjadi 5-6 dengan menambahkan larutan natrium hidroksida 1N atau larutan asam klorida 1N (4), ditambahkan aqua pro injeksi hingga volume tepat 125 mL (5), dijenuhkan larutan ruahan dengan gas nitrogen (6), dan sebanyak 1 mL larutan ruahan dimasukkan ke dalam vial (7).

Dari Gambar 2, menunjukkan proses pengeringan beku (liofilisasi), diawali dengan memasukkan vial-vial berisi larutan kit metoksiisobutilisonitril ke dalam *dryer chamber* pada suhu ruang (8), menjenuhkan *dryer chamber* dengan gas nitrogen (9), melakukan ekuilibrasi dengan mengatur suhu sistem *freeze dryer* menjadi 5^0C dan setelah suhu sistem tercapai, kondisi tersebut dibiarkan selama 1 jam (10), melakukan kristalisasi air dengan cara menurunkan suhu sistem menjadi -15^0C dan setelah suhu sistem tercapai, kondisi ini ditahan selama 3-4 jam (11), melakukan *annealing* (untuk kristalisasi manitol) dengan cara menaikkan suhu sistem menjadi -5°C dan setelah suhu sistem tercapai, kondisi ini ditahan selama 5 jam (12), melakukan kristalisasi air dan komponen terlarut lain dengan cara menurunkan suhu sistem dalam rentang -45°C hingga -40°C dan setelah suhu sistem tercapai, kondisi ini ditahan selama 1-2 jam (13), melakukan pengeringan primer dengan cara menaikkan suhu sistem dalam rentang -5°C hingga 0°C dan mengatur tekanan *dryer chamber* serendah-rendahnya hingga kurang dari 0,500 mBar serta menahan kondisi ini selama 13 jam setelah suhu dan tekanan sistem yang diinginkan tercapai(14), melakukan pengeringan sekunder dengan menaikkan suhu sistem pada 24^0C dan

mengatur tekanan *dryer chamber* serendah-rendahnya hingga kurang dari 0,500 mBar serta menahan kondisi ini selama 9 jam setelah suhu dan tekanan sistem yang diinginkan tercapai(15), menjenuhkan *dryer chamber* dengan gas nitrogen (16), menutup vial-vial dalam *chamber* (*stoppering*) pada saat tekanan *dryer chamber* ±5 mBar (17). Dengan demikian diperoleh kit radiofarmaka metoksiisobutilisonitril berbentuk padatan putih.

Klaim

1. Suatu proses pembuatan kit radiofarmaka metoksiisobutilisonitril yang per 125 mL larutan ruahannya terdiri dari:
   a. melarutkan 31,25 mg hingga 125 mg $[Cu(MIBI)_4]BF_4$ {[Tetrakis (2-metoksiisobutilisonitril) tembaga(I)]tetrafluoroborate} dengan aqua pro injeksi yang telah dijenuhkan dengan gas nitrogen;
   b. menambahkan 2000 – 2500 mg D-manitol diaduk dengan pengaduk magnetik hingga larut;
   c. menambahkan 100 - 125 mg L-sistein sambil diaduk dengan pengaduk magnetik hingga larut;
   d. menambahkan 300 - 325 mg trisodium sitrat dihidrat sambil diaduk dengan pengaduk magnetik hingga larut;
   e. mengalirkan gas nitrogen terus menerus kedalam larutan;
   f. menambahkan 10 - 12,5 mg timah (II) klorida dihidrat sambil diaduk dengan pengaduk magnetik hingga larut;
   g. mengatur pH larutan dengan menambahkan larutan natrium hidroksida 1 N atau asam klorida 1 N hingga pH 5,0-6,0;
   h. membuat volume larutan ruahan tepat 125 mL dengan menambahkan aqua pro injeksi;
   i. membuat larutan ruahan menjadi jenuh dengan gas nitrogen yang ditunjukkan dengan terbentuknya embun pada permukaan wadah gelas;
   j. melakukan pengisian larutan ruahan ke dalam vial sebanyak 1,0 mL;
   k. memasukkan vial (j) ke dalam pengering beku dan mengatur suhu menjadi 5^0C sambil dijenuhkan dengan nitrogen;
   l. menurunkan suhu menjadi -15^0C dan setelah suhu sistem tercapai, kondisi ini ditahan selama 3-4 jam;
   m. menaikkan suhu menjadi -5^0C dan setelah tercapai, kondisi ini ditahan selama 5 jam;
   n. menurunkan suhu dalam rentang -45°C hingga -40°C setelah suhu tercapai, kondisi ini ditahan selama 1-2 jam;

o. menaikkan suhu dalam rentang -5°C hingga 0°C dan mengatur tekanan *dryer chamber* serendah-rendahnya hingga kurang dari 0,500 mBar serta menahan kondisi ini selama 13 jam setelah suhu dan tekanan yang diinginkan tercapai;

p. menaikkan suhu sistem pada 24^0C dan mengatur tekanan *dryer chamber* serendah-rendahnya hingga kurang dari 0,500 mBar serta menahan kondisi ini selama 9 jam setelah suhu dan tekanan yang diinginkan tercapai;

q. menjenuhkan *dryer chamber* dengan gas nitrogen;

r. menutup vial-vial dalam *chamber* (*stoppering*) pada saat tekanan *dryer chamber* tekanan 4,5-5,0 mBar.

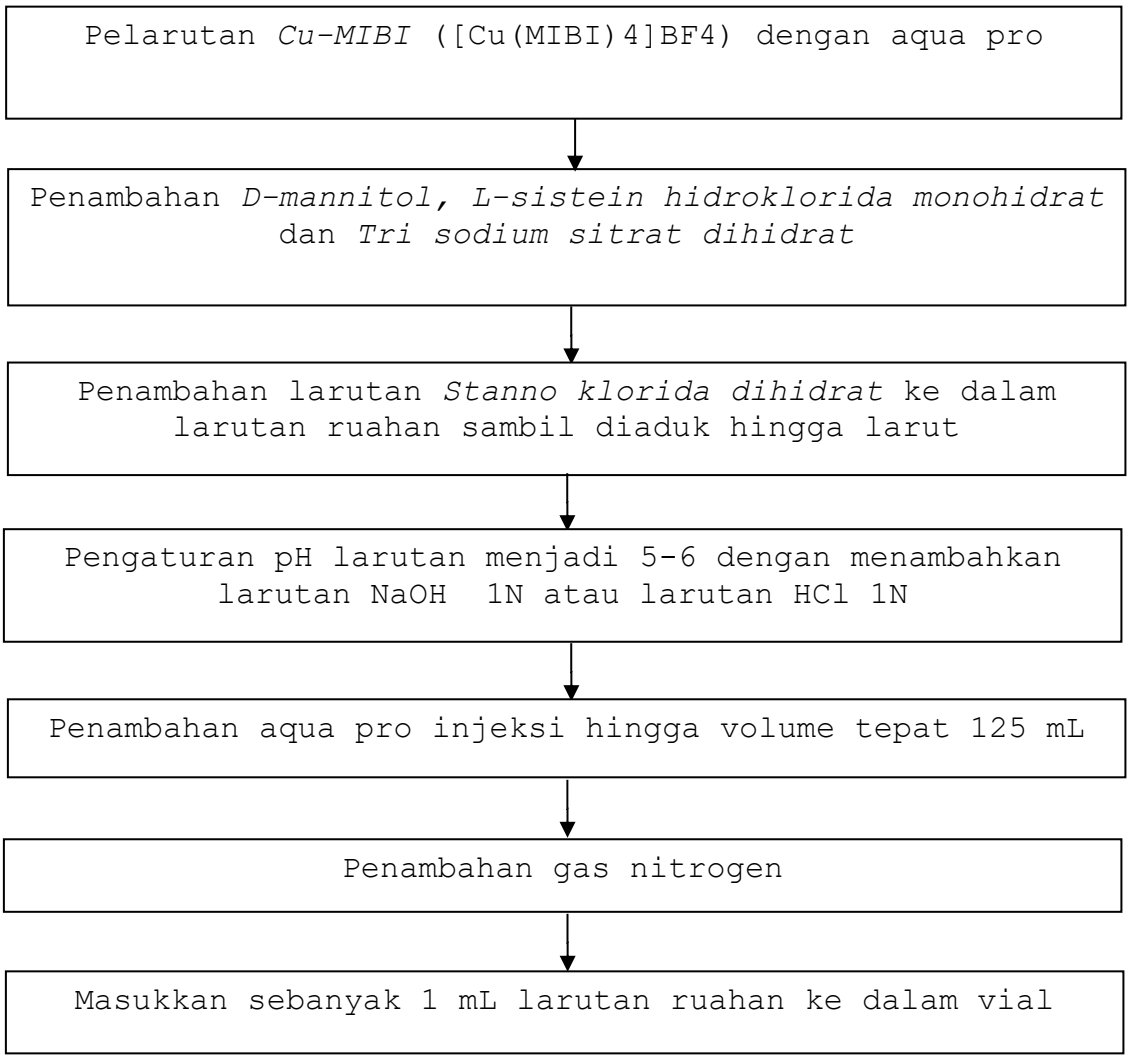
2. Suatu kit radiofarmaka metoksiisobutilisonitril yang memiliki komposisi:
   - tembaga-metoksiisobutilisonitril, sebanyak 1,04-4,93%,
   - D-manitol, sebanyak 77,29-85,00%;
   - L-sistein, sebanyak 3,27-5,07%;
   - Trisodium sitrat dihidrat, sebanyak 9,80-13,18%;
   - Timah (II) klorida dihidrat, sebanyak 0,32-0,51%;

3. Kit radiofarmaka metoksiisobutilisonitril sebagaimana pada klaim 2, di mana kit berbentuk padatan putih kering dalam vial vakum yang siap direkonstitusi dengan larutan *[^{99m}Tc]Tc-pertechnetate*.

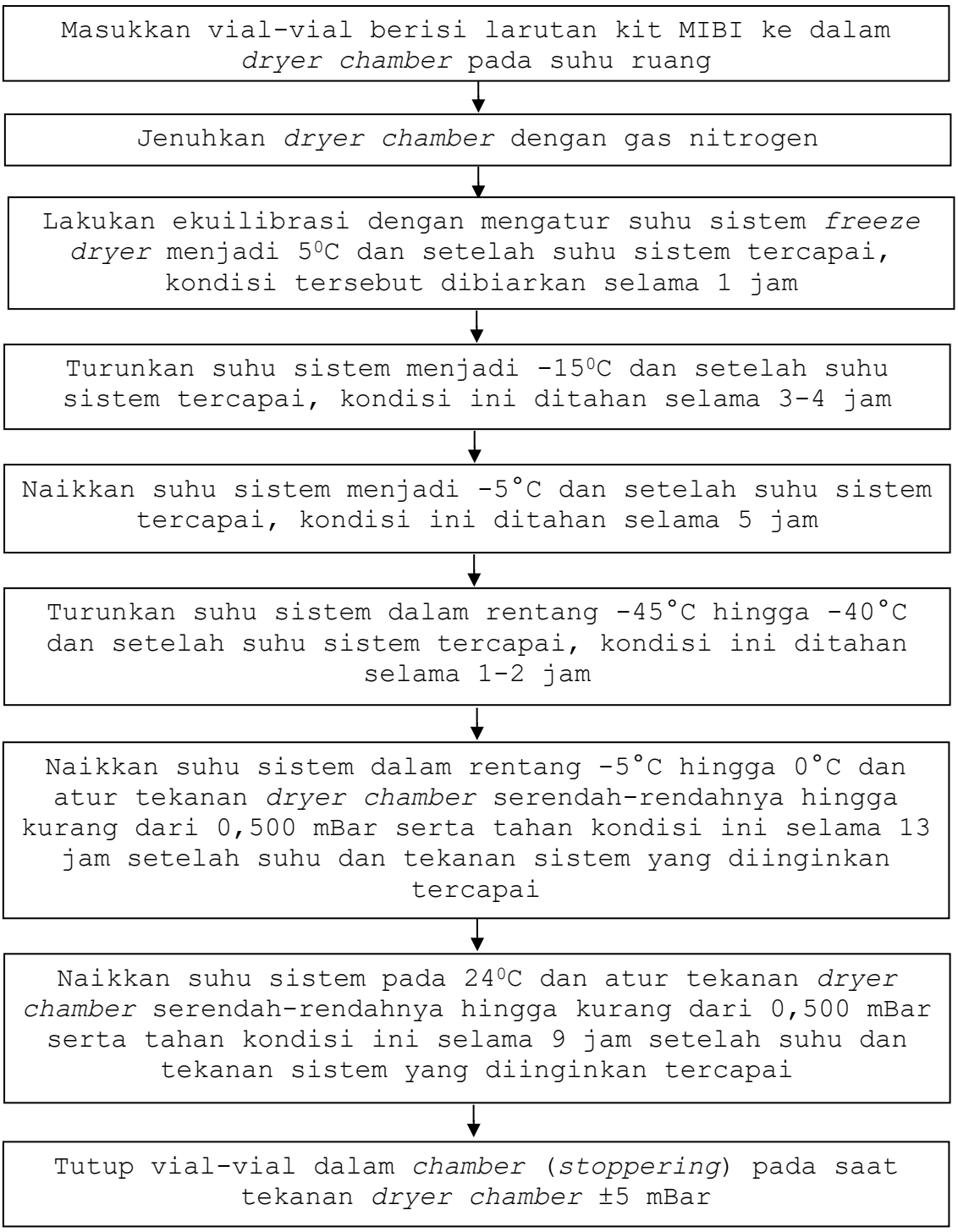
Abstrak

KIT RADIOFARMAKA METOKSIISOBUTILISONITRIL DAN PROSES PEMBUATANNYA

Invensi ini bertujuan untuk mengungkapkan proses pembuatan suatu kit radiofarmaka metoksiisobutilisonitril yang per vialnya terdiri dari 1,04-4,93% tembaga-metoksiisobutilisonitril, 77,29-85,00% D-manitol, 3,27-5,07% L-sistein hidroklorida monohidrat, 9,80-13,18% trisodium sitrat dihidrat, dan 0,32-0,51% timah (II) klorida dihidrat. Proses pengeringan beku kit metoksiisobutilisonitril didesain sedemikian rupa sehingga diperoleh kit dengan stabilitas visual yang baik pada masa simpan. Kit radiofarmaka metoksiisobutilisonitril hasil pengeringan beku berbentuk padatan putih non-radioaktif yang dikemas dalam vial tunggal. Kit ini telah melalui serangkaian uji kualitas untuk memastikan pemenuhan persyaratannya sebagai sediaan radiofarmaka, seperti kemurnian radiokimia. Kit metoksiisobutilisonitril digunakan untuk menilai perfusi otot jantung dan sebagai sintimamografi setelah dilarutkan dengan larutan *[^{99m}Tc]Tc-pertechnetate*.


Pelarutan *Cu-MIBI* ([Cu(MIBI)4]BF4) dengan aqua pro
Penambahan *D-mannitol, L-sistein hidroklorida monohidrat* dan *Tri sodium sitrat dihidrat*
Penambahan larutan *Stanno klorida dihidrat* ke dalam larutan ruahan sambil diaduk hingga larut
Pengaturan pH larutan menjadi 5-6 dengan menambahkan larutan NaOH 1N atau larutan HCl 1N
Penambahan aqua pro injeksi hingga volume tepat 125 mL
Penambahan gas nitrogen
Masukkan sebanyak 1 mL larutan ruahan ke dalam vial

Gambar 1


Masukkan vial-vial berisi larutan kit MIBI ke dalam *dryer chamber* pada suhu ruang
Jenuhkan *dryer chamber* dengan gas nitrogen
Lakukan ekuilibrasi dengan mengatur suhu sistem *freeze dryer* menjadi 5^{0}C dan setelah suhu sistem tercapai, kondisi tersebut dibiarkan selama 1 jam
Turunkan suhu sistem menjadi -15^{0}C dan setelah suhu sistem tercapai, kondisi ini ditahan selama 3-4 jam
Naikkan suhu sistem menjadi -5°C dan setelah suhu sistem tercapai, kondisi ini ditahan selama 5 jam
Turunkan suhu sistem dalam rentang -45°C hingga -40°C dan setelah suhu sistem tercapai, kondisi ini ditahan selama 1-2 jam
Naikkan suhu sistem dalam rentang -5°C hingga 0°C dan atur tekanan *dryer chamber* serendah-rendahnya hingga kurang dari 0,500 mBar serta tahan kondisi ini selama 13 jam setelah suhu dan tekanan sistem yang diinginkan tercapai
Naikkan suhu sistem pada 24^{0}C dan atur tekanan *dryer chamber* serendah-rendahnya hingga kurang dari 0,500 mBar serta tahan kondisi ini selama 9 jam setelah suhu dan tekanan sistem yang diinginkan tercapai
Tutup vial-vial dalam *chamber* (*stoppering*) pada saat tekanan *dryer chamber* ±5 mBar

Gambar 2