
PEMBUATAN $^{186}\text{Re-Sn}$ KOLOID UNTUK TERAPI RADIOSINOVEKTOMI

Cecep T. Rustendi, Martalena Ramli dan M. Subur
Pusat Radioisotop dan Radiofarmaka – Badan Tenaga Nuklir Nasional
Kawasan PUSPIPTEK, Tangerang, Banten 15314

ABSTRAK

PEMBUATAN $^{186}\text{Re-Sn}$ KOLOID UNTUK TERAPI RADIOSINOVEKTOMI.

Radiosinovektomi adalah suatu alternatif terapi selain pembedahan dimana radiofarmaka pemancar beta disuntikkan ke dalam lapisan dalam bungkus sendi untuk mengobati reumatoid arthritis. Salah satu sediaan radiofarmaka yang dapat digunakan dalam radiosinovektomi adalah $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid. Pembuatan $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid dilakukan dengan mencari kondisi reaksi terbaik untuk memperoleh efisiensi pelabelan yang tinggi (>95%), ukuran partikel yang sesuai dan kestabilan yang baik saat disimpan pada suhu kamar. Pembuatan $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid telah berhasil dilakukan dengan menggunakan rasio mol $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ terhadap Re senilai 1000:1 (~ 50 mg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) dan waktu pemanasan 90 menit dengan presentase efisiensi penandaan > 95%. $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid cukup stabil saat disimpan selama 24 jam pada suhu kamar dan mempunyai ukuran partikel yang sesuai untuk digunakan sebagai radiofarmaka untuk terapi radiosinovektomi.

Kata kunci: $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid, radiosinovektomi, reumatoid arthritis

ABSTRACT

PREPARATION OF RHENIUM-186 TIN COLLOID AS RADIOSYNOVECTOMY AGENT.

Radiosynovectomy is an alternative therapy besides surgery whereby a beta-emitting radiopharmaceutical is delivered into the affected synovial compartment in order to treat rheumatoid arthritis. One of radiopharmaceuticals that could be applied as radiosynovectomy agent is $^{186}\text{Re-Sn}$ colloid. Preparation of $^{186}\text{Re-Sn}$ colloid has been carried out by searching the best condition of the reaction to obtain a high labeling efficiency (>95%), appropriate particle size and stable at room temperature. Preparation of $^{186}\text{Re-Sn}$ colloid has been done successfully using a mol ratio of Sn to Re with value 1000:1 (~ 50 mg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) by heating for 90 minutes and resulting >95% labeling efficiency. Stability of $^{186}\text{Re-Sn}$ colloid was found to be good enough when it was stored at room temperature for 24 hours. The $^{186}\text{Re-Sn}$ colloid was also found to have an appropriate particle size for radiopharmaceutical agent for radiosynovectomy.

Keywords : $^{186}\text{Re-Sn}$ colloid, radiosynovectomy, rheumatoid arthritis

PENDAHULUAN

Radang sendi (reumatoid arthritis) adalah suatu penyakit akibat kegagalan sistem autoimun yang kronis, tepatnya di lapisan dalam bungkus sendi (sinovitis) dan kebanyakan menyebabkan inflamasi dan kerusakan jaringan pada persendian (arthritis) dan otot bersamaan dengan anemia. Hal ini menyebabkan kondisi kesakitan pada sendi tangan, kaki, leher, panggul pergelangan kaki dan organ internal lainnya sehingga mengganggu fungsinya dalam bergerak[1,2]. Wanita tiga kali lebih sering menderita radang sendi dibanding dengan laki-laki. Penyakit ini menyerang semua etnis dengan kejadian pada orang berusia 18 tahun berkisar 0,1 - 0,3%. Walaupun prevalensi penyakit ini relatif rendah, akan tetapi penyakit ini sangat progresif dan sering menyebabkan kecacatan. Akibat dari sinovitis yang menahun, akan terjadi kerusakan pada tulang rawan sendi, tulang, tendon dan ligamen. Hal ini membuat penderita reumatoid arthritis merasa nyeri, sendi kaku dan bengkak, bahkan apabila sendinya rusak penderita tidak bisa melakukan aktivitas sehari-hari dan kualitas hidup menurun. Terapi yang ada pada saat ini bertujuan untuk mengurangi nyeri, inflamasi, kerusakan sendi, memperbaiki fungsi sendi dan membuat pasien merasa nyaman.

Ada dua metode yang dapat digunakan untuk terapi penyakit ini, yaitu dengan obat (farmakologi) dan tanpa obat (non farmakologi). Salah satu terapi non farmakologi untuk tingkat penyakit yang sudah parah adalah pembedahan (operasi) [3]. Radiosinovektomi adalah suatu alternatif terapi selain pembedahan dimana radiofarmaka pemancar beta disuntikkan ke dalam

lapisan dalam bungkus sendi untuk mengobati rheumatoid arthritis[4]. Teknik terapi dengan radiosinovektomi dilakukan dengan cara penyuntikan sediaan radiofarmaka pemancar sinar β secara *intra artikular* ke daerah *sinovial*. Radiasi sinar β tersebut akan menghancurkan atau merusak membran yang meradang. Bila jaringan yang meradang telah hilang, jaringan baru yang sehat dan normal akan terbentuk. Keuntungan radiasi menggunakan sinar β adalah daya tembusnya di dalam jaringan hanya beberapa milimeter saja, sehingga tingkat kerusakan akibat radiasi pada jaringan yang sehat di sekitarnya dapat ditekan seminimal mungkin[2]. Radiosinovektomi sebagai alternatif pembedahan memerlukan suatu radiofarmaka pemancar beta dalam bentuk radiokoloid.

Radiokoloid yang ideal untuk tujuan ini adalah pemancar beta dengan energi yang cukup untuk menembus jaringan setebal 5 – 10 mm dan memancarkan gamma sehingga cocok untuk pencitraan kamera gamma, waktu paruh yang pendek dan mudah diperoleh [4]. Pembawa radionuklida untuk terapi harus memenuhi dua persyaratan yaitu harus efektif menempatkan radionuklida pada lingkungan selular dan harus mencapai sel target *in-vivo* dalam jumlah optimal. Selain syarat tersebut di atas, kualitas fisik lainnya yang penting dari radiofarmaka intra-artikular adalah harus mempunyai ukuran partikel yang cukup dan tetap stabil untuk tinggal dalam ruang persendian selama waktu paruh radionuklida. Radiofarmaka dalam bentuk koloid biasanya memiliki ukuran partikel antara 0,5 – 10 μm [2].

Koloid ¹⁹⁸Au adalah radiokoloid pertama yang digunakan untuk radiosinovektomi, ternyata memberikan radiasi yang tidak perlu dan ukuran partikel terlalu kecil sehingga banyak terlepas dari sasaran (sendi), selain itu harganya pun mahal sehingga sulit diperoleh. Radiokoloid lain yang dikembangkan adalah ³²P dan ⁹⁰Y sebagai alternatif dari ¹⁹⁸Au dan menunjukkan pengurangan hilangnya koloid dari sasaran. Perkembangan terkini dari

radiokoloid adalah dikembangkannya radiokoloid dari ¹⁸⁶Re dan ¹⁸⁸Re yang merupakan radionuklida pemancar beta dan gamma, di antaranya ¹⁸⁶Re-sulfur koloid, ¹⁸⁸Re hidroksi apatit, ¹⁸⁸Re mikrosfer dan sebagainya [5]. Karakteristik dan dosis yang direkomendasikan untuk radionuklida yang digunakan dalam radiosinovektomi dapat dilihat pada tabel 1 di bawah ini [2]:

Tabel 1. Karakteristik fisik dan dosis radionuklida yang direkomendasikan untuk radionuklida yang digunakan dalam radiosinovektomi.

Radionuklida	Waktu paruh (hari)	Daya tembus dalam jaringan (mm)	Pancaran sinar gamma	Sendi/ Dosis (mCi)
¹⁹⁸ Au	2,7	3,6	Ya	Lutut/ 2,0
³² P	14,3	3,7	Tidak	Lutut/ 2,0
⁹⁰ Y	2,7	11,0	Tidak	Lutut/ 4,0
¹⁸⁶ Re	3,8	3,7	Ya	Tulang paha; siku / 2,5
¹⁶⁶ Ho	1,1	8,5	Ya	Lutut/ 10,0
¹⁶⁵ Dy	0,1	5,7	Ya	Lutut/ 270,0

Radioisotop ^{186}Re mempunyai energi beta sebesar 1,00 MeV dan energi gamma sebesar 137 keV serta waktu paruh yang cukup panjang yaitu 90 jam sehingga cukup ideal untuk digunakan sebagai radionuklida pada sediaan radiofarmaka untuk radiosinovektomi. Penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid yang memenuhi persyaratan efisiensi pelabelan yang tinggi (> 95%) serta ukuran partikel yang sesuai sehingga dapat digunakan untuk terapi radiosinovektomi. Untuk mencapai tujuan ini, dua parameter yang berhubungan langsung dengan pembentukan Re-Sn koloid yaitu perbandingan mol Re terhadap Sn dan lamanya pemanasan reaksi akan dioptimasi. Re-Sn koloid yang terbentuk kemudian diuji efisiensi pelabelannya dengan kromatografi. $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid yang mempunyai efisiensi pelabelan > 95% kemudian diuji distribusi ukuran partikel dan stabilitasnya.

BAHAN DAN TATA KERJA

Bahan dan Peralatan

Bahan-bahan yang digunakan adalah $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Sigma, Aldrich), $^{186}\text{ReO}_4^-$ (PRR), HCl 0,1N (Merck), Gas N_2 , Salin (IPHA), ITLC-SG dan bahan pendukung lainnya.

Peralatan yang digunakan adalah blok pemanas radioaktif, Single Channel Analyzer (Merk), Gamma Counter (Gammatec Nucleus II), *nano particle counter* (Jasco), pipet mikro, krimper dan peralatan pendukung lainnya.

Penyiapan $^{186}\text{ReO}_4^-$

Target Re yang telah diiradiasi di reaktor G.A Siwabessy diproses dengan cara memotong

ampul kuarsa dengan pemotong khusus, lalu dilarutkan dengan 2 mL HNO_3 dan direndam selama 15 menit. Larutan yang terbentuk lalu dipanaskan hingga kering dan dilarutkan kembali dengan aquabidest sebanyak 5 mL. Pengkisan dilakukan sebanyak lima kali sehingga pH larutan $^{186}\text{ReO}_4^- > 2$.

Pembuatan Re-Sn koloid

Sejumlah $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ bervariasi (5 – 50) mg dicampurkan dengan 10 mCi $^{186}\text{ReO}_4^-$, kemudian dipanaskan pada suhu 100 °C menggunakan blok pemanas radioaktif selama waktu tertentu. $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid yang terbentuk kemudian diuji efisiensi pelabelannya dengan metode kromatografi kertas menggunakan pelarut salin dan kertas ITLC SG.

Optimasi rasio mol $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ terhadap Re.

Larutan $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dibuat dengan konsentrasi (10, 20, 40, 60 dan 100 mg/mL) disiapkan dengan melarutkan berturut-turut 5, 10, 20, 30 dan 50 mg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dengan 0,5 mL HCl 0,1 N (jenuh N_2). Larutan kemudian dimasukkan ke dalam vial (10 mL) lalu ditutup dengan septa dan aluminium *crimp*. Setiap vial kemudian dialiri N_2 selama 5 menit dan disimpan pada suhu 4 °C sampai dengan saat digunakan.

Optimasi waktu pemanasan reaksi

Optimasi waktu pemanasan dilakukan pada suhu 100 °C dengan waktu pemanasan 30, 60, 90 dan 120 menit.

Uji efisiensi pelabelan

¹⁸⁶Re-Sn koloid yang terbentuk pada percobaan di atas diuji efisiensi pelabelannya menggunakan metode kromatografi lapisan tipis (KLT, fasa diam= ITLC-SG dan fasa gerak= larutan salin). Uji efisiensi penandaan dilakukan dengan menotolkan 5 µL koloid pada bagian bawah (1 cm dari batas bawah) strip kertas ITLC-SG (1 x 10 cm). Strip ITLC-SG kemudian dielusi dengan pelarut salin hingga batas atas (0,5 cm dari batas atas kertas, Rf ¹⁸⁶Re-Sn koloid ≥ 0, Rf ¹⁸⁶ReO₄⁻ ≥ 1). Kertas ITLC-SG kemudian dikeringkan dan dicacah dengan menggunakan SCA dan Gamma Counter. Persentase efisiensi pelabelan ¹⁸⁶Re-Sn koloid dihitung sesuai persamaan 1 berikut ini.

$$\text{Efisiensi pelabelan} = \frac{\text{Cacah pada daerah } R_f > 0}{\text{Cacah total}} \times 100\%$$

Uji stabilitas ¹⁸⁶Re-Sn koloid

Uji stabilitas ¹⁸⁶Re-Sn koloid dilakukan dengan cara menyimpan ¹⁸⁶Re-Sn koloid (efisiensi pelabelan > 95%) pada suhu kamar. Cuplikan kemudian diambil pada 1, 3 dan 24 jam, lalu masing-masing sediaan diuji efisiensi pelabelannya dengan KLT (fasa diam= ITLC-SG dan fasa gerak= larutan salin). Efisiensi pelabelan kemudian dihitung sesuai dengan persamaan 1.

Distribusi ukuran partikel ¹⁸⁶Re-Sn koloid

Distribusi ukuran partikel ¹⁸⁶Re-Sn koloid dilakukan dengan *Nano particle counter*. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan Re-Sn koloid non radioaktif yang prosedur pembuatannya sama dengan prosedur pembuatan ¹⁸⁶Re-Sn koloid.

Hal ini dilakukan karena alat ini hanya diperbolehkan digunakan untuk pengukuran partikel non radioaktif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Radiosinovektomi adalah satu jenis radioterapi yang telah digunakan selama lebih dari 40 tahun untuk mengurangi sakit akibat inflamasi dari reumatoid arthritis. Radiosinovektomi dikembangkan sebagai alternatif pembedahan pada penanganan reumatoid arthritis. Salah satu karakteristik yang paling penting dari radiofarmaka untuk sinovektomi adalah dapat mengantarkan dosis radiasi yang tepat ke dalam jaringan yang sakit dan bila ada kebocoran dari sendi, maka jumlahnya haruslah tidak signifikan. Secara teknis radiofarmaka untuk sinovektomi harus mempunyai efisiensi pelabelan ≥ 95% dan distribusi ukuran partikel antara 2 – 30 µm. Selain itu radiofarmaka untuk sinovektomi juga harus mempunyai kestabilan yang baik dan harga yang terjangkau. Dalam rangka memperoleh karakteristik yang diinginkan maka diperlukan kondisi yang optimal seperti rasio mol Sn terhadap Re, waktu reaksi, ukuran partikel dan stabilitas dari radiofarmaka sinovektomi.

Optimasi rasio mol SnCl₂.2H₂O terhadap Re.

Hasil optimasi rasio mol Sn:Re terhadap pembentukan ¹⁸⁶Re-Sn koloid dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Pengaruh optimasi rasio mol Sn:Re terhadap pembentukan Presentase Efisiensi pelabelan $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid

No.	Jumlah $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (mg)	Rasio mol Re:Sn	Efisiensi pelabelan (%)
1.	5	100 : 1	$39,9 \pm 3,0$
2.	10	200 : 1	$50,0 \pm 1,1$
3.	20	400 : 1	$61,9 \pm 1,3$
4.	30	600 : 1	$79,3 \pm 8,0$
5.	50	1000 : 1	$95,0 \pm 1,1$

Dari Tabel 2 dapat dilihat bahwa rasio mol Sn terhadap Re yang semakin tinggi memberikan $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid dengan presentase efisiensi pelabelan yang semakin tinggi. Untuk terbentuknya $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid, $^{186}\text{ReO}_4^-$ terlebih dahulu akan direduksi oleh Sn (II) untuk membentuk ReO_2 . Dalam optimasi pembuatan $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid ini didapatkan bahwa setidaknya diperlukan rasio mol Sn terhadap Re senilai 1000 : 1 (~50 mg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) untuk mendapatkan $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid dengan efisiensi pelabelan $\geq 95\%$. Namun, tingginya rasio mol Sn terhadap Re akan mempertinggi potensi racun (toksisitas) dari Sn. Untuk memperkecil penggunaan Sn dalam pembuatan $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid, penggunaan ^{188}Re akan jauh lebih potensial. Tidak seperti ^{186}Re yang diproduksi dengan cara aktivasi neutron di reaktor sehingga $^{186}\text{ReO}_4^-$ adalah produk berpengemban dengan aktifitas spesifik yang lebih rendah, ^{188}Re dihasilkan dari generator $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ merupakan radioisotop tanpa pengemban. Oleh sebab itu pembentukan $^{188}\text{Re-Sn}$ koloid akan membutuhkan pereduksi Sn dengan jumlah yang lebih kecil.

Optimasi waktu pemanasan reaksi

Hasil optimasi waktu pemanasan pada pembentukan $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Pengaruh optimasi waktu pemanasan terhadap presentase efisiensi pelabelan $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid

No.	Waktu pemanasan (menit)	Efisiensi pelabelan (%)
1.	30	$86,3 \pm 2,1$
2.	60	$94,5 \pm 0,9$
3.	90	$96,7 \pm 0,5$
4.	120	$95,0 \pm 0,6$

Dari tabel 3 dapat dilihat bahwa lama pemanasan mempengaruhi pembentukan $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid. Semakin lama waktu pemanasan, maka semakin tinggi presentase efisiensi pelabelan $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid yang diperoleh. Dari tabel 3 di atas dapat dilihat bahwa pemanasan selama 30 menit hanya memberikan $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid dengan efisiensi pelabelan $< 95\%$. Setelah pemanasan selama 60 menit $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid yang terbentuk memberikan efisiensi pelabelan $\geq 95\%$. Namun, setelah 90 menit pemanasan, perubahan yang terjadi tidak terlalu signifikan. Hal ini disebabkan oleh kondisi koloid yang semakin pekat dan sebagian menjadi rusak akibat pemanasan yang lama.

Uji stabilitas $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid

Hasil uji stabilitas $^{186}\text{Re-Sn}$ koloid setelah penyimpanan pada suhu kamar dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Presentase Efisiensi pelabelan ¹⁸⁶Re-Sn koloid setelah disimpan selama 24 jam pada suhu kamar

No.	Waktu penyimpanan (jam)	Efisiensi pelabelan (%)
1.	0	96,9 ± 2,2
2.	1	98,1 ± 0,6
3.	3	96,8 ± 0,6
4.	24	93,5 ± 0,9

Dari tabel 4 dapat dilihat bahwa ¹⁸⁶Re-Sn koloid memiliki kestabilan yang cukup baik bila disimpan pada suhu kamar. Hal ini dapat dilihat baik secara visual maupun dari presentase efisiensi pelabelan ¹⁸⁶Re-Sn koloid setelah penyimpanan. Efisiensi pelabelan ¹⁸⁶Re-Sn koloid baru mengalami penurunan yang signifikan setelah disimpan selama 24 jam. Penurunan efisiensi pelabelan ini diperkirakan karena adanya kontak ¹⁸⁶Re-Sn koloid dengan udara luar selama pengambilan sampel.

Distribusi ukuran partikel ¹⁸⁶Re-Sn koloid

Hasil pengukuran distribusi ukuran partikel ¹⁸⁶Re-Sn koloid dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Data hasil pengukuran distribusi ukuran partikel menggunakan alat *Nano Particle Counter*

No	Ukuran partikel (µm)	Jumlah partikel (%)
1.	0 - 1	0
2.	1 - 6	100

Dari Tabel 5 dapat dilihat bahwa distribusi ukuran partikel ¹⁸⁶Re-Sn koloid dengan jumlah terbanyak adalah pada rentang ukuran partikel 1 - 6 µm (100%) dan tidak ditemukan sama sekali partikel dengan ukuran <1 µm. Hal ini menunjukkan bahwa ¹⁸⁶Re-Sn koloid mempunyai ukuran partikel yang

ideal untuk digunakan sebagai radiofarmaka pada radiosinovektomi. Untuk radiosinovektomi, ukuran partikel radiokoloid yang baik adalah antara 2-30 µm. Jika ukuran partikel < 1 µm, kebocoran dari ruang sinovial dapat terjadi dan tidak dapat dikeluarkan dari dalam tubuh. Sementara itu jika radiokoloid lebih besar dari diameter kapiler, maka partikel akan terakumulasi di dalam paru-paru setelah penyuntikan intra vena.

KESIMPULAN

Pembuatan ¹⁸⁶Re-Sn koloid telah berhasil dilakukan dengan menggunakan SnCl₂.2H₂O sebanyak 50 mg (rasio mol Sn terhadap Re sama dengan 1000:1) dan waktu pemanasan 90 menit dengan presentase efisiensi pelabelan > 95%. ¹⁸⁶Re-Sn koloid yang dihasilkan dalam penelitian ini juga mempunyai stabilitas yang baik dan ukuran partikel yang sesuai untuk sediaan radiofarmaka untuk terapi radiosinovektomi sehingga berpotensi untuk digunakan pada pasien yang terkena reumatoid arthritis yang terdapat di beberapa rumah sakit di Indonesia.

Untuk mengurangi penggunaan jumlah SnCl₂.2H₂O pada penyiapan ¹⁸⁶Re-Sn koloid, perlu dilakukan penelitian untuk penyiapan Re-Sn koloid menggunakan ¹⁸⁸Re. Hal ini disebabkan ¹⁸⁸Re mempunyai aktivitas jenis yang lebih tinggi (bebas pengemban) sehingga SnCl₂.2H₂O yang dibutuhkan untuk mereduksi ¹⁸⁸Re jumlahnya akan jauh lebih kecil sehingga potensi toksik dapat dihindari.

DAFTAR PUSTAKA

1. [http:// en.wikipedia.org/wiki/ Rheumatoid arthritis](http://en.wikipedia.org/wiki/Rheumatoid_arthritis).
2. DARLINA DAN SRI WAHYUNI, Radiosinovectomi sebagai alternatif pengobatan radang sendi tanpa operasi, Buletin ALARA, volume 5 nomor 2 & 3, April 2004, 129 – 134.
3. [http:// www.suara pembaruan.com](http://www.suara_pembaruan.com), 14 Februari 2006.
4. DOMOKOS M., *et.al*, Preliminary studies with ¹⁸⁸Rhenium-tin colloid for radiation synovectomy, preparation, size determination, in-vivo distribution, effects and dosimetry studies, *Nuclear Medicine Review*, 2002.
5. JEONG, J.M, *et.al*, Preparation of rhenium-188-tin colloid as a radiation synovectomy agent and comparison with rhenium-188-sulfur colloid, *Applied Radiation and Isotopes*, 2000
6. SHIN, C.Y., *et.al*, ¹⁸⁸Rhenium-tin Colloid, as a New Therapeutic Agent of Rheumatoid Arthritis, *Archives of Pharmaceutical Research*, 2003.
7. URES, M.C., *et.al*, Physico-chemical characterization and biological evaluation of ¹⁸⁸Rhenium colloids for radiosynovectomy, *Nuclear Medicine*, 2002.