

## PEMBUATAN SEDIAAN $^{153}\text{Sm}$ -MIKROSFER ALBUMIN UNTUK SINOVEKTOMI RADIASI

Widyastuti W\*, Swasono R. Tamat\*, Sardjoko\*\*, Teti Indrawati\*\*

\*)Pusat Pengembangan Radioisotop dan Radiofarmaka - BATAN

\*\*\*) Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Jakarta

### ABSTRAK

**PEMBUATAN SEDIAAN  $^{153}\text{Sm}$ -MIKROSFER ALBUMIN UNTUK SINOVEKTOMI RADIASI.** Pengobatan rematoid arthritis selama ini dilakukan dengan cara pembedahan yaitu dengan mengangkat membran sinovial yang meradang yang disebut juga sinovektomi. Cara ini dianggap kurang praktis, sehingga di upayakan untuk menggantikannya dengan cara sinovektomi radiasi. Telah dilakukan percobaan pembuatan mikrosfer albumin bertanda Samarium-153 yang akan digunakan untuk sinovektomi radiasi. Telah dilakukan serangkaian percobaan untuk memperoleh kondisi pembuatan mikrosfer albumin yang optimal meliputi waktu dan kecepatan pengadukan pada pembentukan partikel mikrosfer, dan variasi parameter yang mempengaruhi reaksi penandaan dengan  $^{153}\text{Sm}$  yang meliputi pH, jumlah natrium sitrat,  $\text{Sm}_2\text{O}_3$  dan jumlah mikrosfer albumin. Efisiensi penandaan diamati dengan cara memisahkan mikrosfer bertanda dari cairan supernatannya, kemudian mengukur prosentase radioaktivitas mikrosfer bertanda tersebut. Partikel albumin diharapkan berbentuk bulat berukuran rata rata 15-50  $\mu\text{m}$ , efisiensi penandaan lebih dari 80 % dan  $^{153}\text{Sm}$  terikat kuat pada partikel. Pengujian stabilitas *in vitro*  $^{153}\text{Sm}$ - mikrosfer albumin dilakukan dengan cara mengamati ion  $^{153}\text{Sm}$  yang lepas dari partikel setelah partikel albumin bertanda ini diinkubasi dalam larutan NaCl 0.9 % dan larutan HSA selama 7 hari, sedangkan uji *in vivo* atau uji biodistribusi dilakukan dengan mengamati radioaktivitas pada sendi yang diinjeksi radioaktivitas selama 7 hari setelah suspensi  $^{153}\text{Sm}$ -mikrosfer albumin disuntikkan secara intraartikular pada lutut tikus putih. Hasil percobaan menunjukkan bahwa kecepatan dan waktu pengadukan yang dapat menghasilkan partikel dengan bentuk dan ukuran yang diinginkan ialah 750 rpm selama 15 menit. Penandaan mikrosfer albumin dengan  $^{153}\text{Sm}$  menghasilkan efisiensi penandaan tertinggi pada kondisi pH 5-6, kadar natrium sitrat 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , kadar  $\text{Sm}_2\text{O}_3$  125  $\mu\text{g}/\text{mL}$  dan jumlah partikel mikrosfer albumin 10 mg. Sediaan mikrosfer  $^{153}\text{Sm}$ -albumin yang diperoleh stabil sampai hari ke-5 penyimpanan dalam lemari es.

**Kata kunci :**  $^{153}\text{Sm}$ , mikrosfer, sinovektomi, albumin, penandaan

## ABSTRACT.

**PREPARATION OF  $^{153}\text{Sm}$ -ALBUMIN MICROSPHERES AS RADIOSYNOVECTOMY AGENT.** Treatment of rheumatoid arthritis previously was done by inflamed synovial membrane surgery called synovectomy. The conventional synovectomy was impractical and inconvenient method for the patients, so alternative method using radiation synovectomy was considered. Preparation of  $^{153}\text{Sm}$  albumin microspheres for radiosynovectomy agent has been carried out. Experiments have been carried out to get optimal conditions such as speed and time of stirring to form microspheres, and to get optimal condition in labelling the microspheres, such as pH, content of sodium citrate, samarium oxide and the amount of microspheres. The albumin particles should be sphere and sized 15-50  $\mu\text{m}$ , the labelling efficiency more than 80% and  $^{153}\text{Sm}$  is strongly bound to the microspheres. *In vitro* and *in vivo* stability were tested by observing  $^{153}\text{Sm}$  which is released from the particles after incubating the labelled particles in saline and human serum albumin solution during a week, and doing bioassay after the suspension of labelled particles being administered into Wistar rats via intraarticular injection through one of its knee joint. The result shows the optimal speed and time of stirring to obtain desired shape and size of the particles was 750 rpm in 15 minutes, while the optimal formulation to get high labelling efficiency was at pH 5-6, the amount of sodium citrate was of 10  $\mu\text{g/mL}$ , the amount of samarium oxide of 125  $\mu\text{g/mL}$  and the amount of albumin microspheres was of 10 mg. The preparation was stable up to 5 days

**Key words :**  $^{153}\text{Sm}$ , microspheres, synovectomy, albumin, labeling

## PENDAHULUAN

Di Indonesia diketahui banyak penyakit yang menyerang tulang dan persendian. Pengobatan menggunakan radioisotop telah sering dilakukan, antara lain menggunakan  $^{32}\text{P}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, dan  $^{186}\text{Re}$ -HEDP yang bersifat paliatif dan digunakan untuk pengobatan kanker tulang. Penanggulangan penyakit rematoid arthritis selama ini dilakukan dengan cara pembedahan/pengangkatan membran sinovial yang meradang, yang dikenal dengan istilah sinovektomi, di mana cara ini sangat sulit dan tidak nyaman. Dengan ditemukannya metode alternatif menggunakan radioisotop pemancar  $\beta^-$  di mana radiasi pengion tersebut akan menghancurkan eksudat yang ada

pada daerah peradangan, dan menghilangkan rasa sakit (paliatif) maka tindakan pembedahan tidak perlu dilakukan lagi [1,2].

Kriteria radiofarmaka untuk terapi antara lain ialah radioisotop yang digunakan bersifat pemancar  $\beta^-$  dengan waktu paruh fisis yang relatif panjang dan energi yang relatif tinggi, di samping bersifat pemancar  $\gamma$  juga dengan waktu paruh yang relatif pendek dengan energi yang relatif rendah untuk pencitraan. Di samping itu sediaan harus dapat terakumulasi pada jaringan sasaran sebanyak dan sesegera mungkin, sedangkan pada organ lain harus sekecil mungkin [3].

Untuk mengobati peradangan pada sendi diperlukan radiofarmaka pemancar  $\beta^-$  dan  $\gamma$  yang disuntikkan langsung pada persendian yang sakit (intraartikular), di mana radiasi  $\gamma$  diperlukan hanya untuk pencitraan. Masalah yang sering timbul pada penggunaan metode sinovektomi radiasi ialah adanya dosis radiasi yang tidak diharapkan pada jaringan normal, yang disebabkan oleh lolosnya radiofarmaka dari sendi ke dalam peredaran darah, yang banyak ditemukan pada penggunaan sediaan koloid anorganik. Untuk mengatasi masalah tersebut telah dikembangkan radiofarmaka yang berbentuk suspensi organik, antara lain <sup>153</sup>Sm-Human Serum Albumin (<sup>153</sup>Sm-HSA) atau disebut juga <sup>153</sup>Sm-mikrosfer albumin. Radiofarmaka lain yang sudah dikembangkan untuk penggunaan sinovektomi radiasi antara lain ialah dysprosium-165-hidroksida, <sup>153</sup>Sm-ferihidroksimakroagregat (<sup>153</sup>Sm-FHMA), <sup>153</sup>Sm-hidroksiapatit, dan lain lain [1,4,5].

Dari literatur diperoleh informasi bahwa partikel mikrosfer albumin yang dapat digunakan untuk sinovektomi harus berukuran 5  $\mu\text{m}$  - 75  $\mu\text{m}$  dan pada umumnya berukuran antara 15-50  $\mu\text{m}$ , serta dapat berada pada jaringan sasaran dalam waktu relatif lama, dan sekecil mungkin lolos ke dalam peredaran darah [4].

Tujuan pengembangan ini untuk memperoleh teknik pembuatan sediaan <sup>153</sup>Sm-mikrosfer albumin yang akan digunakan sebagai perangkat sinovektomi radiasi. Formula yang baik ditetapkan berdasarkan beberapa kriteria, antara lain ialah ikatan

$^{153}\text{Sm}$  dengan mikrosfer albumin yang kuat dan stabil; efisiensi penandaan  $>80\%$ , partikel mikrosfer berbentuk bulat dengan ukuran yang memenuhi persyaratan yaitu antara  $15\text{-}50\ \mu\text{m}$  serta relatif stabil berada di dalam persendian selama sedikitnya 7 hari.

Pengujian *in vitro* dilakukan dengan mengamati terlepasnya ion  $^{153}\text{Sm}$  dari mikrosfer albumin yang diinkubasi dalam larutan NaCl 0.9 % dan larutan HSA selama 7 hari, sedangkan pengujian *in vivo* dilakukan dengan mengamati terlepasnya ion  $^{153}\text{Sm}$  dari persendian/tempat penyuntikan ke jaringan organ lain.

## TATA KERJA

### Bahan dan peralatan

Bahan yang digunakan adalah human serum albumin (HSA) (Fluka), minyak zaitun (Altivo),  $^{153}\text{SmCl}_3$  (P2RR-BATAN),  $\text{Sm}_2\text{O}_3$  (Sigma), NaCl 0.9 % (IPHA), air steril untuk injeksi (IPHA), serta bahan kimia lainnya (Merck) yaitu n-heksan, dietil eter, parafin cair, natrium sitrat dihidrat, asam klorida dan natrium hidroksida dan hewan percobaan tikus putih. Peralatan yang digunakan ialah pengaduk magnetik (Biostir Wheaton), penangas minyak, pompa vakum (Precision), pH meter (Orion Research), alat sentrifugal (Damon/EC Division), mikroskop yang dilengkapi hemositometer, alat pencacah gamma (Capintec) serta peralatan penunjang lain.

### Metode penelitian.

Mikrosfer albumin ini dibuat dengan cara mendenaturasi emulsi HSA dalam minyak nabati menggunakan pemanasan dan pengadukan. Kecepatan dan waktu pengadukan diperkirakan dapat mempengaruhi ukuran partikel, sedangkan ukuran partikel dapat mempengaruhi stabilitas sediaan bertanda di dalam jaringan sasaran. Untuk menentukan kondisi pembentukan mikrosfer albumin yang terbaik, dilakukan

serangkaian percobaan dengan memvariasikan kecepatan dan waktu pengadukan pada pembentukan emulsi HSA-minyak nabati. Parameter yang diamati adalah jumlah partikel berukuran 15-50  $\mu\text{m}$ .

Untuk memperoleh efisiensi penandaan yang terbaik, dilakukan serangkaian percobaan dengan memvariasikan pH, jumlah natrium sitrat, jumlah samarium oksida (Sm yang tidak radioaktif sebagai *carrier*) dan jumlah mikrosfer albumin yang digunakan.

Di samping itu distribusi ke organ lain harus sekecil mungkin, untuk mencegah paparan radiasi yang tidak diinginkan pada jaringan normal. Untuk itu perlu dibuat simulasi dengan menguji kestabilan partikel bertanda dalam larutan NaCl 0.9 % dan larutan HSA 1 % selama beberapa hari, serta didukung dengan pengujian biodistribusi pada hewan percobaan.

#### **a. Pembuatan partikel mikrosfer albumin**

Mikrosfer albumin dibuat dengan cara denaturasi albumin dalam emulsi HSA-minyak zaitun, yaitu dengan menambahkan 0.8 mL larutan HSA 20 % tetes demi tetes ke dalam 100 mL minyak zaitun di dalam gelas piala sambil diaduk dengan kecepatan tertentu. Kemudian campuran dipanaskan secara bertahap di dalam penangas minyak hingga suhu 140°C-160°C dalam waktu 30 menit, dan pengadukan pada suhu tersebut dipertahankan selama 1 jam. Suspensi yang terbentuk didinginkan segera dengan bantuan air mengalir. Mikrosfer albumin dicuci dengan 3 kali 50 mL n-heksana untuk membuang sisa minyak, akhirnya mikrosfer disaring dengan penyaring vakum.

Pengadukan dilakukan selama 5, 15, 30 dan 45 menit, dengan kecepatan 750, 950 dan 1150 rpm. Partikel yang diamati dan dihitung ialah yang berukuran 5-15 $\mu\text{m}$ , 15-25 $\mu\text{m}$ , 25-35 $\mu\text{m}$ , 35-45 $\mu\text{m}$ , 45-55 $\mu\text{m}$  dan > 75 $\mu\text{m}$ . Partikel yang memenuhi syarat adalah yang berbentuk bulat dan berukuran 15-50  $\mu\text{m}$  dalam jumlah yang dominan.

## b. Penandaan mikrosfer albumin dengan $^{153}\text{Sm}$

$^{153}\text{Sm}$  diperoleh dengan mengiradiasi 10 mg  $\text{Sm}_2\text{O}_3$  kemudian dilarutkan dalam 3 mL HCl 1N dan diencerkan dengan 3 mL air. Larutan  $^{153}\text{Sm}$ -sitrat dipersiapkan dengan menambahkan 0.5 mL larutan  $\text{SmCl}_3$  5% (yang mengandung 10% HCl 0.1N) dan 0.1 mL larutan  $^{153}\text{SmCl}_3$  ke dalam 1 mL larutan natrium sitrat 4.2%, campuran kemudian diaduk dan dipanaskan selama 5 menit dalam penangas air mendidih. Penandaan  $^{153}\text{Sm}$  mikrosfer albumin dilakukan dengan menambahkan larutan  $^{153}\text{Sm}$ -sitrat ke dalam 10 mg mikrosfer albumin, diaduk dan diatur pH-nya kemudian dipanaskan selama 5 menit dalam penangas air mendidih, kemudian didinginkan pada suhu kamar. Suspensi dicacah dengan alat pencacah  $\gamma$  untuk menentukan radioaktivitas total. Suspensi kemudian disentrifugal dengan kecepatan 1200 rpm selama 15 menit dan mikrosfer dipisahkan dari supernatannya. Mikrosfer dicuci dengan 5 mL larutan NaCl 0.9 % kemudian disentrifugal dan dipisahkan kembali dari supernatannya, dan akhirnya diukur radioaktivitasnya.

Efisiensi penandaan =  $\{(\text{cacahan total} - \text{cacahan supernatan}) / (\text{cacahan total})\} \times 100\%$  Untuk memperoleh efisiensi penandaan yang optimal, dilakukan variasi pH dan komposisi bahan yang digunakan meliputi jumlah Na-sitrat,  $\text{Sm}_2\text{O}_3$  (non radioaktif) dan mikrosfer albumin.

## c. Uji kestabilan partikel bertanda

Kestabilan partikel mikrosfer bertanda  $^{153}\text{Sm}$  di dalam tubuh diuji secara *in vitro* menggunakan larutan NaCl 0.9% dan larutan HSA 1% sebagai simulasi cairan tubuh. Sepuluh miligram  $^{153}\text{Sm}$  mikrosfer albumin disuspensikan ke dalam masing-masing 3 mL larutan NaCl 0.9% dan 3 mL larutan HSA 1%, kemudian diambil 500  $\mu\text{l}$  cuplikan untuk diukur *radioaktivitasnya* setiap hari selama 7 hari.

#### d. Uji Biodistribusi

Sepuluh miligram  $^{153}\text{Sm}$  mikrosfer albumin disuspensikan dalam 2 mL larutan NaCl 0.9%, kemudian diambil 200  $\mu\text{l}$  menggunakan syringe 1 mL dan dicacah untuk menentukan *radioaktivitas* total, dan disuntikkan pada tikus yang telah di timbang melalui persendian kaki. Digunakan 7 ekor tikus yang setiap harinya dikorbankan 1 ekor dan diambil serta dicacah organnya yaitu sendi kaki (tempat penyuntikan), darah, hati, otot, ginjal, tulang, kandung kemih, usus halus, limpa, paru-paru dan jantung.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil evaluasi pengaruh waktu dan kecepatan pengadukan terhadap bentuk dan ukuran partikel menunjukkan bahwa kombinasi waktu dan kecepatan pengadukan 5 menit, 750 rpm menghasilkan partikel berbentuk bulat yang sebagian besar berukuran 15 - 55  $\mu\text{m}$  (82%) di samping terdapat juga partikel berukuran 55 - 65  $\mu\text{m}$  (2.5%), sedangkan kombinasi 15 menit, 750 rpm menghasilkan partikel yang sebagian besar berukuran 15 - 55  $\mu\text{m}$  (71%) dan tidak ada partikel berukuran 55 - 65  $\mu\text{m}$ , demikian pula pada kombinasi 5 menit, 950 rpm. Pada kombinasi waktu dan kecepatan pengadukan lainnya diperoleh partikel yang sebagian besar berukuran 5-15  $\mu\text{m}$  (40-70%). Kecepatan pengadukan 1150 rpm pada berbagai variasi waktu menghasilkan partikel berukuran 5-15  $\mu\text{m}$  dalam jumlah yang dominan (Tabel 1a-1c). Dari data yang diperoleh tersebut terlihat bahwa bertambahnya waktu dan kecepatan pengadukan meningkatkan jumlah partikel yang lebih kecil (5-15  $\mu\text{m}$ ) disebabkan oleh goncangan yang terus menerus pada emulsi albumin sehingga menghasilkan sistem dispersi yang lebih halus.

Tabel 1a. Efek kecepatan dan waktu pengadukan pada distribusi ukuran partikel mikrosfer albumin

ukuran partikel ( $\mu\text{m}$ )	5' 750 rpm	15' 750 rpm	30' 750 rpm	45' 750 rpm
< 5	0	0	0	0
5-15	15,5	29	38	48,5
15-25	47	45,5	41	35,5
25-35	15	13	11	9,5
35-45	15,5	10	7,5	6,5
45-55	4,5	2,5	2,5	0
55-65	2,5	0	0	0

Tabel 1b. Efek kecepatan dan waktu pengadukan pada distribusi ukuran partikel mikrosfer albumin

ukuran partikel ( $\mu\text{m}$ )	5' 950 rpm	15' 950 rpm	30' 950 rpm	45' 950 rpm
< 5	0	0	0	0
5-15	28	40	48	61
15-25	42	38,5	33,5	28
25-35	13	10,5	9,5	6,5
35-45	14	8,5	6,5	4,5
45-55	3	2,5	2,5	0
55-65	0	0	0	0

Tabel 1c. Efek kecepatan dan waktu pengadukan pada distribusi ukuran partikel mikrosfer albumin

ukuran partikel ( $\mu\text{m}$ )	5' 1150 rpm	15' 1150 rpm	30' 1150 rpm	45' 1150 rpm
< 5	0	0	0	0
5-15	43,5	54,5	63	77,5
15-25	30,5	27	24	15
25-35	10,5	9,5	7	5
35-45	12	7,5	4,5	2,5
45-55	3,5	1,5	1,5	0
55-65	0	0	0	0



Variasi kondisi penandaan menunjukkan pH 5 dan 6 memberikan penandaan terbesar yaitu 55-60%, variasi kadar Na-sitrat dari 2 µg/mL hingga 125 µg/mL pada pH terpilih menunjukkan kadar 10 µg/mL memberikan penandaan terbesar yaitu 82.5%. Variasi kadar Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub> dari 5 µg/mL hingga 150 µg/mL suspensi pada kondisi pH dan kadar Na sitrat terpilih menunjukkan kadar Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 125 µg/mL memberikan penandaan terbesar yaitu 82.4% sedangkan variasi jumlah mikrosfer albumin tidak memberikan perbedaan yang berarti (Tabel 2). Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa pH 5 - 6 merupakan pH optimal untuk reaksi pembentukan Sm-sitrat, demikian pula kadar optimal Na-sitrat dan Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub> yang dihasilkan sesuai dengan stokhiometri reaksi pembentukan Sm-sitrat. Variasi jumlah mikrosfer albumin menunjukkan bahwa jumlah minimum mikrosfer yang digunakan (10 mg) cukup untuk mengikat sebagian besar <sup>153</sup>Sm sitrat melalui reaksi yang kemungkinan adalah reaksi pembentukan khelat.

Tabel 2. Efek pH, kadar Na-sitrat, Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub> dan jumlah mikrosfer pada % penandaan <sup>153</sup>Sm-mikrosfer albumin

pH		kadar Na-sitrat		kadar Sm <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		jumlah mikrosfer	
pH	% penandaan	µg/mL	% penandaan	µg/mL	% penandaan	mg	% penandaan
3	4.9	2.1	66.5	2.5	52.9	10	84
4	11.3	4.2	72.5	5	34.9	20	79.2
5	54.9	10	82.5	7.5	51.9	30	86.9
6	59.7	25	76.9	10	45.9	40	86
7	50	30	61.4	25	57.5	50	87.1
8	45.9	35	53.9	50	57.2	60	85
		42	52.6	75	38.8		
		50	54.5	100	51		
		75	36	125	82.4		
		100	30.7	150	42		
		125	37.2				

Pengujian stabilitas sediaan mikrosfer bertanda *in vitro* menunjukkan perendaman dalam larutan NaCl 0.9% selama 1-7 hari pada temperatur kamar tidak menunjukkan adanya pelepasan radioisotop dari partikel bertanda, sedangkan perendaman dalam larutan HSA 1% menunjukkan terjadinya pelepasan  $^{153}\text{Sm}$  dari partikel bertanda setelah hari ke 6 ( Tabel 3 ). Hal ini dapat disebabkan oleh terganggunya ikatan albumin-sitrat pada mikrosfer bertanda oleh adanya molekul albumin dalam larutan HSA. Kesimpulan ini diperkuat dengan hasil pengujian *in vivo* pada tikus putih yang menunjukkan terjadinya penurunan persen radioaktivitas pada sendi tempat penyuntikan setelah hari ke-5 (Tabel 3 ), di mana sebagian kecil  $^{153}\text{Sm}$  terlepas dari mikrosfer dan masuk ke dalam peredaran darah.

Tabel 3. Uji stabilitas *in vitro* dan *in vivo* sediaan  $^{153}\text{Sm}$  mikrosfer albumin

% radioaktivitas yang terikat pada partikel			% radioaktivitas dalam organ tikus normal			
hari	dalam 0.9 % larutan salin	dalam larutan albumin	hari	% radioaktivitas di dalam sendi	% radioaktivitas di dalam hati	% radioaktivitas di dalam ginjal
1	100	100	1	100	0	0
2	100	100	2	100	0	0
3	100	100	3	100	0	0
4	100	100	4	100	0	0
5	100	100	5	96.7	0	0
6	100	97.9	6	96.6	0	0
7	100	97.3				
8	100	96.8				

## KESIMPULAN

Dari serangkaian percobaan yang dilakukan diperoleh kesimpulan bahwa kombinasi kecepatan dan waktu pengadukan 750 rpm/15 menit memberikan hasil terbaik yaitu partikel berukuran 15-50  $\mu\text{m}$  sebanyak 71%. Variasi kondisi penandaan

menunjukkan adanya pengaruh pH, kadar natrium sitrat dan Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub> terhadap efisiensi penandaan <sup>153</sup>Sm-mikrosfer albumin, dan formula terbaik yang diperoleh ialah mengandung 10 µg natrium sitrat, 125 µg Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub> dan 10 mg mikrosfer albumin dengan pH reaksi penandaan 5-6. Sediaan <sup>153</sup>Sm-mikrosfer albumin cukup stabil sampai hari ke lima, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.

#### DAFTAR PUSTAKA.

1. BOWEN, B.N., DARRACOT, J. and GARNETT, E.S., Yttrium-90 Citrate Colloid for Radioisotope Synovectomy. "Nuclear Pharmacy", (1975) 1027-1054
2. DEUTCH, E., Radiation synovectomy revisited, Eur. J.Nucl.Med., 20 (11), (1993) 1113-1127.
3. TAMAT, S.R., Perkembangan radiofarmaka untuk diagnosa dan terapi, Seminar Sehari Radiofarmaka FF-UGM, Yogyakarta, 6 Juli 1994, 11-14
4. ARGUELLES, M.G., et al, "Production and Quality Control of Radiotherapeutic radiopharmaceuticals", Commission Nacional de Energia Atomica, Centro Atomico Ezeiza, Buenos Aires, Republica Argentina (1996) 1-8
5. De BOIS, M.H.V., et al, New Agents for Scintigraphy in Rheumatoid Arthritis, Eur J. Nucl, Med., 22 (11), 1339-1345.
6. DAVIS, M.A. and CHINOL, M., 1989, Radiopharmaceuticals for radiation synovectomy: Evaluation of two <sup>90</sup>yttrium particulate agents. J.Nucl.Med., 30 (6) (1989) 1047-1048
7. GOECKELER, W.F., EDWARDS, B., VOLKERT, W.A. et. al., Skeletal localisation of samarium-153 chelates : Potential therapeutic bone agent, Eur.J.Nucl.Med., 3 (4), (1987) 495