

perlu menggunakan metode pengayaan (*enrichment*), karena konsentrasinya sangat kecil.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Sdr. Dikdik Murdikah dari Jurusan Fisika Universitas Jendral Achmad Yani dan Sdri. Elma Fitria dari Teknik Lingkungan ITB yang membantu penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. GLASTONE, S., and JORDAN, W.H., "Nuclear Power Reactor and Its Environmental Effect", American Nuclear Society, La Grange Park, Illinois, (1980) 166-173
2. UNSCEAR, "The Effects of Atomic Radiation", A report to the general assembly, UNSCEAR, New York (1987) 11-30.
3. TJAHAJA, P. I. dan SUKMABUANA, P., "Tritium, radionuklida yang perlu mendapat perhatian", Buletin Alara 2(1) (1998) 19-25.
4. TAKASHIMA, Y., "Environmental tritium measurement and analysis", Research Reports, (in Japanese), Faculty of Science, Kyushu University, Fukuoka, 1987.

PEMBUATAN DAN UJI KUALITAS RADIOISOTOP ITERBIUM-175 (^{175}Yb) UNTUK TERAPI MELALUI REAKSI INTI (n,γ) DI REAKTOR TRIGA 2000 BANDUNG

Azmairit Azis

Pusat Penelitian dan Pengembangan Teknik Nuklir - BATAN

ABSTRAK

PEMBUATAN DAN UJI KUALITAS RADIOISOTOP ITERBIUM-175 (^{175}Yb) UNTUK TERAPI MELALUI REAKSI INTI (n,γ) DI REAKTOR TRIGA 2000 BANDUNG. Iterbium-175 (^{175}Yb) merupakan salah satu radioisotop yang dapat digunakan untuk terapi karena merupakan pemancar- β ($T_{1/2} = 4,2$ hari dengan $E_{\beta(\text{maks})}$ sebesar 480 keV). Di samping itu, radioisotop tersebut juga memancarkan sinar- γ dengan energi yang cukup ideal untuk penyidikan (*imaging*) selama terapi berlangsung (113 keV (1,9%), 282 keV(3,1%) dan 396 keV (6,5%)). Telah dilakukan pembuatan radioisotop ^{175}Yb dengan menggunakan target iterbium oksida (Yb_2O_3) alam yang telah diiradiasi di reaktor TRIGA 2000 Bandung. Target tersebut dilarutkan dalam larutan asam klorida (HCl) encer. Kondisi optimum preparasi diperoleh dengan pelarutan target $^{175}\text{Yb}_2\text{O}_3$ dalam 5 mL larutan HCl 2 N sambil dikisatkan perlahan-lahan sampai agak kering, kemudian dilarutkan kembali dalam 5 mL larutan HCl 0,1N. Larutan $^{175}\text{YbCl}_3$ tersebut diuji melalui pemeriksaan kemurnian radiokimianya dengan cara kromatografi kertas dan elektroforesis kertas. Aktivitas dan kemurnian radionuklida larutan $^{175}\text{YbCl}_3$ ditentukan dengan alat cacah spektrometer- γ multi saluran. Larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ yang diperoleh mempunyai pH berkisar antara 1,5 - 2 dan terlihat jernih dengan aktivitas jenis dan konsentrasi radioaktif masing-masing sebesar 15 - 18 mCi/mg dan 17 - 21 mCi/mL. Larutan tersebut mempunyai kemurnian radiokimia sebesar $99,5 \pm 0,3\%$ dan kemurnian radionuklida di atas 95% ($97,02 \pm 0,26\%$). Uji stabilitas larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ terhadap waktu penyimpanan menunjukkan bahwa setelah disimpan selama 10 hari pada temperatur kamar, larutan tersebut masih stabil dengan kemurnian radiokimia di atas 95%.

Kata kunci : radioisotop, iterbium-175 (^{175}Yb), terapi, paliatif, aktivitas jenis, kemurnian radiokimia, kemurnian radionuklida.

ABSTRACT

PREPARATION AND QUALITY CONTROL OF YTTERBIUM-175 (^{175}Yb) FOR THERAPY BY (n,γ) NUCLEAR REACTION AT TRIGA 2000 BANDUNG REACTOR. Ytterbium-175 (^{175}Yb) is one of radioisotopes that can be

used for therapy due to its β -particle emission ($T_{1/2} = 4.2$ d, $E_{\beta(\max)} = 480$ keV). Beside that, this radioisotope also emits γ -rays of 113 keV (1.9%), 282 keV (3.1%) and 396 keV (6.5%) which are suitable energy for imaging as long as therapeutic applications. The preparation of ^{175}Yb by using natural ytterbium oxide (Yb_2O_3) target irradiated at TRIGA 2000 Bandung reactor has been studied. The irradiated target was dissolved in diluted hydrochloric acid solution. The optimum condition of preparation was obtained through dissolution of the irradiated target in 5 mL of 2 N HCl solution by gentle warming. The solution was evaporated to near dryness and reconstituted in 5 mL of 0.1 N HCl solution. The radiochemical purity of $^{175}\text{YbCl}_3$ was determined by paper chromatography and paper electrophoresis techniques. The activity of $^{175}\text{YbCl}_3$ as well as its radionuclidic purity were determined by using multi channel γ -ray spectrometer (MCA). The solution of $^{175}\text{YbCl}_3$ formed was obtained with the pH of 1.5 - 2, clear, with the radioactivity and radioactive concentration were 15-18 mCi/mg and 17 - 21 mCi/mL, respectively. The solution has the radiochemical purity of $99.5 \pm 0.3\%$ and the radionuclidic purity more than 95% ($97.02 \pm 0.26\%$). Study on the stability of $^{175}\text{YbCl}_3$ solution showed that the solution was still stable for 10 days at room temperature with the radiochemical purity more than 95%.

Key words : radioisotope, ytterbium-175 (^{175}Yb), therapy, palliative, specific activity, radiochemical purity, radionuclidic purity.

PENDAHULUAN

Sebelum bidang kedokteran nuklir untuk tujuan terapi berkembang, penggunaan radionuklida untuk terapi hanya terbatas pada penggunaan ^{131}I dan ^{32}P . Akan tetapi, selama satu dan dua dekade ini penggunaan radionuklida untuk keperluan tersebut mengalami kemajuan yang sangat pesat, seperti penggunaan ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{166}Ho , $^{186/188}\text{Re}$, ^{177}Lu , ^{105}Rh [1,2].

Dalam bidang onkologi, masalah utama yang dihadapi pasien adalah merasakan sakit yang amat sangat akibat terjadinya metastase kanker ke tulang, sehingga hal tersebut dapat mengganggu serta menurunkan kualitas hidup pasien. Hal ini sering terlihat pada pasien yang menderita kanker prostat, payudara dan paru-paru. Jika obat-obat analgesik (narkotik) sudah tidak mampu lagi untuk menghilangkan rasa sakit, maka dokter melakukan gabungan berbagai cara, seperti radiasi, hormon terapi dan bahkan dengan cara operasi [2,3].

Radioterapi dengan berkas eksternal cukup efektif untuk tumor-tumor malignan dan metastase, akan tetapi cara tersebut mempunyai kekurangan, di mana jaringan-jaringan normal dekat jaringan tumor / kanker juga menerima dosis radiasi [4]. Penggunaan radiofarmaka / zat radioaktif sumber terbuka untuk terapi sangat ideal untuk tujuan ini, karena radiofarmaka tersebut selain berfungsi sebagai pemberian sistemik (seperti dalam kemoterapi), juga dapat masuk ke sasaran secara selektif (sebagai sumber iradiasi yang selektif, seperti dalam *brachytherapy* dan berkas eksternal) [2]. Keuntungan lain yang lebih utama dalam penggunaan radionuklida untuk terapi adalah mudah dalam pemberian, harga lebih efektif dan memungkinkan untuk menghilangkan rasa sakit akibat metastase kanker ke tulang (rasa sakit yang diderita pasien dapat berkurang antara 70 - 80% dengan menggunakan ^{89}Sr , ^{32}P , ^{153}Sm dan $^{186/188}\text{Re}$) [2,5].

Radioisotop merupakan bagian yang penting dalam pembuatan radiofarmaka. Pemilihan radioisotop yang cocok untuk keperluan terapi tidak hanya berdasarkan pada sifat-sifat fisiknya (waktu paro ($t_{1/2}$), karakteristik peluruhan, jarak tembus dan energi dari partikel yang dipancarkan), tetapi juga berdasarkan pada lokalisasi yang spesifik, farmakokinetik dan aktivitas jenisnya yang memadai untuk terapi [1,6,7,8,9].

Radioisotop yang digunakan secara *in vivo* untuk terapi di bidang kedokteran nuklir harus memperhatikan 3 syarat utama, yaitu kemurnian radionuklida dan kemurnian radiokimia yang tinggi serta aktivitas jenis yang memadai [1].

Radioisotop dengan aktivitas jenis rendah dapat digunakan dalam pembuatan radiofarmaka partikulat, seperti untuk *radiosynovectomy*, terapi kanker *hepatomas*, dll. Radioisotop dengan aktivitas jenis sedang dan tinggi diperlukan jika radioisotop tersebut digunakan sebagai ion anorganik atau dalam bentuk kompleks dengan molekul khelat. Akan tetapi, radioisotop dengan aktivitas jenis tinggi sekali sangat diperlukan dalam pembuatan peptida dan antibodi bertanda [1].

Persyaratan kemurnian radiokimia dan kemurnian radionuklida dari larutan radioisotop yang digunakan dalam pembuatan radiofarmaka berbeda-beda tergantung

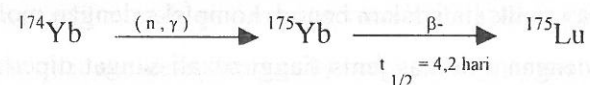
pada aplikasi radiofarmaka tersebut. Radioisotop dengan kemurnian radiokimia yang sangat tinggi diperlukan dalam pembuatan antibodi dan peptida bertanda. Di samping itu, radioisotop tersebut juga harus bebas dari kontaminan logam lain, khususnya jika digunakan untuk penandaan peptida dan antibodi [1].

Radioisotop pemancar- β , seperti ^{64}Cu , ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{109}Pd , ^{153}Sm , ^{165}Dy , ^{166}Ho , ^{169}Er , ^{177}Lu , ^{186}Re dan ^{198}Au dapat digunakan untuk terapi sebagai radiofarmaka penghilang rasa sakit akibat metastase kanker ke tulang, terapi tumor, radiasi synovectomy, dll [5,8,10].

Beberapa radiofarmaka untuk keperluan terapi yang ditandai dengan radioisotop pemancar- β tersebut, seperti $^{89}\text{SrCl}_3$, $^{153}\text{Sm-EDTMP}$, $^{186}\text{Re-HEDP}$, $^{117\text{m}}\text{Sn-DTPA}$, $^{166}\text{Ho-EDTMP}$, $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ saat ini sangat banyak digunakan di bidang kedokteran nuklir sebagai radiofarmaka penghilang rasa sakit akibat metastase kanker ke tulang [1,5,9,10,11,12,13].

Iterbium-175 (^{175}Yb) merupakan salah satu radioisotop unsur iterbium (golongan lantanida) yang dapat digunakan untuk terapi karena merupakan pemancar- β ($t_{1/2} = 4,2$ hari dengan $E_{\beta(\text{maks})}$ sebesar 480 keV). Di samping itu, radioisotop tersebut juga memancarkan sinar- γ dengan energi yang cocok untuk penyidikan (imaging) selama terapi berlangsung ($E_{\gamma} = 113$ keV (1,9%), 282 keV (3,1%) dan 396 keV (6,5%)). Sehingga berdasarkan sifat radionuklida tersebut, radioisotop ^{175}Yb dapat digunakan sebagai radioisotop alternatif penghilang rasa sakit akibat metastase kanker ke tulang [9].

Radioisotop ^{175}Yb dapat diproduksi melalui reaksi inti (n,γ) di reaktor nuklir dengan menggunakan target iterbium alam, sebagai berikut :



Dalam makalah ini dikemukakan hasil pembuatan dan uji kualitas radioisotop ^{175}Yb untuk terapi. Radioisotop ^{175}Yb dibuat dengan menggunakan target iterbium

oksida (Yb_2O_3) alam yang diiradiasi pada fluks neutron termal $\geq 4,37 \times 10^{13}$ n.cm⁻²det⁻¹ di reaktor TRIGA 2000 Bandung. Target yang telah diiradiasi tersebut dilarutkan dalam larutan asam klorida 2 N sambil dikisatkan perlahan-lahan sampai agak kering, kemudian dilarutkan kembali dalam larutan HCl 0,1 N. Larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ yang diperoleh dilakukan uji kualitas meliputi pemeriksaan kejernihan, penentuan pH, kemurnian radionuklida, kemurnian radiokimia, pengukuran aktivitas dan penentuan stabilitas.

BAHAN DAN TATA KERJA

Bahan dan peralatan

Iterbium oksida (Yb_2O_3) alam, asam klorida, dinatrium hidrogen fosfat, asam asetat, aseton, asetonitril, etanol serta pereaksi-pereaksi lain buatan E.Merck. Akuabides steril dan NaCl fisiologis steril (0,9%) buatan IPHA. Kertas kromatografi Whatman 1, Whatman 3MM dan Whatman 31ET serta TLC SG 60.

Peralatan yang digunakan terdiri dari seperangkat alat kromatografi lapisan tipis dan kromatografi kertas, pencacah- β Geiger Muller, peralatan gelas, alat pemanas (Nuova), alat cacah spektrometer- γ multi saluran (Aptec) dan seperangkat alat elektroforesis kertas (Bijou-ADCO).

Tata kerja

Iradiasi iterbium oksida (Yb_2O_3)

Sebanyak 6 mg serbuk Yb_2O_3 dimasukkan ke dalam tabung kuarsa, lalu ditutup dengan cara pengelasan. Kemudian tabung kuarsa dimasukkan ke dalam kontiner aluminium untuk selanjutnya diiradiasi. Iradiasi dilakukan di reaktor TRIGA 2000 Bandung selama ± 3 hari pada fluks neutron termal.

Penentuan kondisi optimum preparasi larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$

Untuk mendapatkan larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ yang jernih, dengan kemurnian radiokimia yang tinggi, maka dilakukan variasi beberapa parameter yang mempengaruhi, diantaranya adalah:

1. Konsentrasi larutan HCl yang digunakan untuk melarutkan target $^{175}\text{Yb}_2\text{O}_3$ (1, 2, dan 3 N).
2. pH larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ (1,5 ; 2 ; 4 ; 6 dan 8). pH larutan diatur dengan penambahan larutan NaOH 1 N.

Preparasi larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$

Sebanyak 6 mg serbuk $^{175}\text{Yb}_2\text{O}_3$ hasil iradiasi selama ± 3 hari dimasukkan ke dalam gelas piala 100 mL, kemudian dilarutkan dalam 5 mL larutan HCl 2 N sambil dipanaskan perlahan-lahan sampai hampir kering dan dilarutkan kembali dalam 5 mL larutan HCl 0,1 N.

Pemeriksaan kualitas larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$

Pemeriksaan kejernihan

Kejernihan larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ ditentukan dengan meletakkan larutan $^{175}\text{YbCl}_3$ di depan lampu yang terang dengan latar belakang gelap. Pengamatan dilakukan secara visual untuk melihat apakah larutan $^{175}\text{YbCl}_3$ tersebut mengandung partikel atau tidak.

Pemeriksaan pH

pH larutan $^{175}\text{YbCl}_3$ ditentukan dengan menggunakan kertas indikator pH. Sebanyak satu tetes larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ diteteskan pada kertas indikator pH. Kemudian pH ditentukan dengan membandingkan perubahan warna yang terjadi pada kertas pH dengan warna yang tertera pada tutup kotak kertas indikator pH.

Pemeriksaan konsentrasi radioaktif dan aktivitas jenis

Konsentrasi radioaktif dan aktivitas jenis larutan $^{175}\text{YbCl}_3$ ditentukan dengan menggunakan alat spektrometer- γ multi saluran (MCA). Sebanyak 10 μL larutan $^{175}\text{YbCl}_3$ yang sudah diencerkan (memungkinkan untuk dicacah) dimasukkan ke dalam vial ukuran 5 mL, kemudian vial ditutup dengan tutup karet dan tutup aluminium. Selanjutnya dicacah dengan alat spektrometer- γ multi saluran selama 600 detik.

Pemeriksaan kemurnian radionuklida

Sebanyak 10 μL larutan $^{175}\text{YbCl}_3$ yang sudah diencerkan (memungkinkan untuk dicacah) dimasukkan ke dalam vial ukuran 5 mL, lalu vial ditutup dengan tutup karet dan tutup aluminium. Kemudian dicacah dengan alat spektrometer- γ multi saluran selama 600 detik.

Pemeriksaan kemurnian radiokimia

Kemurnian radiokimia larutan $^{175}\text{YbCl}_3$ ditentukan dengan metode kromatografi lapisan tipis (KLT) dengan menggunakan pelat silika gel 60 (2 x 10 cm) sebagai fase diam dan aseton sebagai fase gerak. Metode kromatografi kertas dilakukan dengan menggunakan kertas Whatman 3 MM (2 x 11 cm), Whatman 31ET (2 x 11 cm) dan Whatman 1 (2 x 20 cm) sebagai fase diam dan NaCl fisiologis (0,9%), asetonitril, asam asetat, aseton serta campuran asam asetat glasial : etanol : air (2:49:49) sebagai fase gerak. Sedangkan metode elektroforesis kertas dilakukan dengan menggunakan pelat pendukung kertas kromatografi Whatman 3 MM (2 x 38 cm) dan larutan Na_2HPO_4 0,025 M pH 7,5 sebagai larutan elektrolitnya, dimana pemisahan dilakukan selama 1 jam pada tegangan 300 Volt. Kemudian kertas kromatografi dan kertas elektroforesis dikeringkan, dipotong-potong tiap cm dan dicacah dengan alat pencacah Geiger Muller.

Penentuan stabilitas larutan $^{175}\text{YbCl}_3$

Penentuan stabilitas larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ dilakukan pada kondisi optimum preparasi yang diperoleh dari variasi berbagai parameter di atas. Kestabilan larutan $^{175}\text{YbCl}_3$ diamati dengan melihat kemurnian radiokimianya setiap hari selama 10 hari pada temperatur kamar. Kemurnian radiokimianya ditentukan dengan metode kromatografi kertas menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM (2 x 11 cm) sebagai fase diam dan asam asetat 50% sebagai fase gerak serta metode elektroforesis kertas dengan cara seperti yang telah disebutkan di atas.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam pembuatan larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$, radionuklida ^{175}Yb yang dihasilkan diharapkan berada dalam bentuk senyawa tunggal, yaitu hanya dalam bentuk senyawa $^{175}\text{YbCl}_3$. Kemungkinan senyawa lain (sebagai pengotor radiokimia) yang ada dalam larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ adalah senyawa $^{175}\text{YbCl}_2$, karena isotop iterbium mempunyai 2 buah tingkat oksidasi, yaitu +2 dan +3, dimana tingkat oksidasi +3 merupakan bentuk yang paling stabil. Di samping itu, senyawa lain sebagai pengotor radiokimia dalam larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ adalah senyawa $^{175}\text{Yb}(\text{OH})_3$ jika pada larutan radioisotop tersebut terbentuk koloid. Nilai Rf radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ dan pengotor radiokimia ($^{175}\text{YbCl}_2$ dan $^{175}\text{Yb}(\text{OH})_3$) pada berbagai sistem kromatografi dapat dilihat pada Tabel 1. Pada tabel terlihat bahwa sistem kromatografi nomor 7, 10 dan 15 dengan waktu elusi yang lebih singkat tidak dapat digunakan, karena tidak dapat memisahkan senyawa $^{175}\text{YbCl}_3$ dengan bentuk senyawa lain dari radioisotop ^{175}Yb (sebagai pengotor radiokimia). Sistem kromatografi nomor 2, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13 dan 14 tidak dapat digunakan dalam hal ini, dimana pemisahan yang dihasilkan kurang sempurna karena berekor (tailing). Dengan demikian, maka sistem kromatografi yang dapat digunakan untuk tujuan tersebut adalah sistem kromatografi kertas dengan menggunakan kertas kromatografi Whatman 3 MM atau Whatman 31

ET sebagai fase diam dan asam asetat 50% sebagai fase gerak (sistem nomor 1 dan 3). Kedua sistem tersebut membutuhkan waktu yang cukup singkat untuk elusi dan dapat memisahkan senyawa $^{175}\text{YbCl}_3$ dengan baik. Pada kedua sistem tersebut, radionuklida ^{175}Yb diperoleh dominan berada dalam bentuk senyawa $^{175}\text{YbCl}_3$ ($R_f = 0,8 - 0,9$). Hasil analisis metode elektroforesis kertas dengan menggunakan pelat pendukung kertas kromatografi Whatman 3 MM (2 x 38 cm) dan larutan Na_2HPO_4 0,025 M pH 7,5 sebagai larutan elektrolitnya, diperoleh senyawa $^{175}\text{YbCl}_3$ (tidak bermuatan) tetap tinggal pada titik nol. Berdasarkan hasil tersebut, maka dengan menggabungkan metode kromatografi kertas (menggunakan kertas kromatografi Whatman 3MM atau Whatman 31ET sebagai fase diam dan asam asetat 50% sebagai fase gerak) dan metode elektroforesis kertas, maka kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ tersebut dapat diketahui yaitu sebesar $99,5 \pm 0,3\%$.

Dalam pembuatan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$, konsentrasi larutan HCl yang digunakan dalam melarutkan target $^{175}\text{Yb}_2\text{O}_3$ merupakan parameter yang mempunyai peranan yang cukup penting terhadap larutan radioisotop yang dihasilkan. Target harus larut sempurna dalam pelarut yang digunakan dan larutan radioisotop yang dihasilkan harus jernih (tidak ada partikel) dan tidak berwarna. Kelarutan target $^{175}\text{Yb}_2\text{O}_3$ dalam berbagai konsentrasi larutan HCl diperlihatkan pada Tabel 2. Pada tabel terlihat bahwa kondisi optimum pelarutan target $^{175}\text{Yb}_2\text{O}_3$ adalah dalam larutan HCl 2 N. Larutan $^{175}\text{YbCl}_3$ yang dihasilkan terlihat jernih dan tidak berwarna. Target $^{175}\text{Yb}_2\text{O}_3$ tidak larut sempurna dalam larutan HCl 1 N dan larutan yang dihasilkan terlihat keruh yaitu yang berasal dari serbuk $^{175}\text{Yb}_2\text{O}_3$ yang tidak larut tersebut, sedangkan pelarutan target $^{175}\text{Yb}_2\text{O}_3$ dalam larutan HCl 3 N diperoleh larutan yang jernih, akan tetapi larutan yang dihasilkan berwarna kekuningan karena adanya uap klor yang terlarut, sehingga kedua larutan tersebut tidak dapat digunakan sebab tidak memenuhi persyaratan sebagai radioisotop untuk keperluan terapi di bidang kedokteran nuklir. Konsentrasi larutan HCl yang digunakan dalam melarutkan target $^{175}\text{Yb}_2\text{O}_3$ terlihat tidak begitu

berpengaruh terhadap kemurnian radiokimia larutan $^{175}\text{YbCl}_3$, di mana kemurnian radiokimia yang diperoleh masih di atas 95%.

Tabel 1. Nilai Rf larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ dengan berbagai sistem kromatografi kertas dan kromatografi lapisan tipis.

No.	Sistem kromatografi		Rf		Waktu elusi (menit)	Keterangan
	Fase diam	Fase gerak	$^{175}\text{YbCl}_3$	$^{175}\text{YbCl}_2$, $^{175}\text{Yb(OH)}_3$		
1.	Whatman 31 ET (2 x 11 cm)	Asam asetat 50%	0.8 - 0.9	0	45	dapat digunakan
2.	Whatman 3 MM (2 x 11 cm)	Asam asetat 60%	0.7 - 0.8 berekor (tailing)	0	55	tidak dapat digunakan
3.	Whatman 3 MM (2 x 11 cm)	Asam asetat 50%	0.8 - 0.9	0	50	dapat digunakan
4.	Whatman 3 MM (2 x 11 cm)	Asam asetat 40%	0.9 - 1 (tailing)	0	45	tidak dapat digunakan
5.	Whatman 3 MM (2 x 11 cm)	Asam asetat 30%	0.9 - 1 (tailing)	0	40	tidak dapat digunakan
6.	Whatman 3 MM (2 x 11 cm)	Asetat : Etanol : Air (2 : 49 : 49)	0.3 - 0.4 (tailing)	0	65	tidak dapat digunakan
7.	Whatman 3 MM (2 x 11 cm)	Aseton	0	0	20	tidak dapat digunakan
8.	Whatman 3 MM (2 x 11 cm)	Aseton 50%	0.1 - 0.2 (tailing)	0	15	tidak dapat digunakan
9.	Whatman 3 MM (2 x 11 cm)	Aseton 40%	0.5 - 0.6 (tailing)	0	10	tidak dapat digunakan
10.	Whatman 3 MM (2 x 11 cm)	Asetonitril	0	0	15	tidak dapat digunakan
11.	Whatman 3 MM (2 x 11 cm)	Asetonitril 50%	0.1 - 0.2 (tailing)	0	10	tidak dapat digunakan
12.	Whatman 3 MM (2 x 11 cm)	Asetonitril 40%	0 - 0.1 (tailing)	0	5	tidak dapat digunakan
13.	Whatman 3 MM (2 x 11 cm)	NaCl 0.9%	0.8 - 0.9 (tailing)	0	15	tidak dapat digunakan
14.	Whatman 1 (2 x 20 cm)	NaCl 0.9%	0.7 - 0.8 (tailing)	0	90	tidak dapat digunakan
15.	TLC SG 60 (2 x 10 cm)	Aseton	0	0	35	tidak dapat digunakan

Tabel 2. Pengaruh konsentrasi larutan HCl terhadap kelarutan target $^{175}\text{Yb}_2\text{O}_3$ dan kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$.

Konsentrasi larutan HCl (N)	pH akhir larutan $^{175}\text{YbCl}_3$	Kelarutan (larut sempurna / tidak) dengan konsentrasi 6 mg/5 mL	Kemurnian radiokimia (%)
1	1.5 - 2	tidak larut sempurna (keruh)	97,41 ± 1,76%
2	1,5 - 2	larut (jernih, tidak berwarna)	98,50 ± 0,30%
3	1.5 - 2	larut (jernih, warna kekuningan)	98,73 ± 0,73%

Pengaruh pH terhadap kejernihan dan kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ diperlihatkan pada Tabel 3. Pada tabel terlihat bahwa kondisi optimum pembuatan larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ diperoleh pada pH 1,5 - 2, di mana larutan $^{175}\text{YbCl}_3$ terlihat jernih dengan kemurnian radiokimia > 99%, sedangkan pada pH > 2 diperoleh larutan yang keruh karena terbentuknya koloid ($^{175}\text{Yb(OH)}_3$), sehingga tidak memenuhi persyaratan sebagai radioisotop untuk keperluan terapi. Perubahan kondisi pH larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ terlihat tidak berpengaruh terhadap kemurnian radiokimia larutan $^{175}\text{YbCl}_3$ yang dihasilkan, di mana kemurnian radiokimia yang diperoleh masih di atas 95%.

Tabel 3. Pengaruh pH terhadap kejernihan dan kemurnian radiokimia larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$

pH	Kejernihan	Kemurnian radiokimia (%)
1.5	Jernih	99,63 ± 0.14%
2	Jernih	99,43 ± 0,63%
4	keruh	99,05 ± 0,79%
6	keruh	99,28 ± 0,94%
8	keruh	99,24 ± 0,89%

Aktivitas larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ yang dihasilkan dari hasil iradiasi sebanyak 6 mg target Yb_2O_3 pada berbagai fluks neutron termal dengan waktu iradiasi ± 3 hari (berdasarkan siklus iradiasi reaktor TRIGA 2000 Bandung setiap kali beroperasi) dan pendinginan selama 24 jam diperlihatkan pada Tabel 4. Aktivitas yang diperoleh dengan menggunakan alat MCA dibandingkan dengan nilai aktivitas secara empiris. Pada tabel terlihat bahwa aktivitas radioisotop ^{175}Yb yang diperoleh sebesar $\pm 80\%$ dari nilai aktivitas secara empiris. Hal ini disebabkan adanya aktivitas yang hilang selama proses pengerjaan yaitu pada saat pemotongan tabung kuarsa yang berisi target, di mana serbuk $^{175}\text{Yb}_2\text{O}_3$ sebagian menempel pada bagian atas kuarsa, sehingga target yang menempel tersebut ikut terbuang, dan pada proses pengisian selama proses pelarutan target $^{175}\text{Yb}_2\text{O}_3$ dalam larutan HCl 2 N.

Contoh perhitungan aktivitas larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ pada Tabel 4 :

Perhitungan aktivitas larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ (menurut teori) :

Berat target $^{174}\text{Yb}_2\text{O}_3$ yang akan diiradiasi = 6 mg

$$\text{BM } ^{174}\text{Yb}_2\text{O}_3 = (2 \times \text{BA Yb}) + (3 \times \text{BA O})$$

$$= (2 \times 173,04) + (3 \times 16) = 394,08$$

$$\text{Berat isotop } ^{174}\text{Yb} \text{ dalam 6 mg target } ^{174}\text{Yb}_2\text{O}_3 = \frac{(2 \times \text{BA Yb})}{\text{BM Yb}_2\text{O}_3} \times \text{berat target Yb}_2\text{O}_3$$

$$= \frac{(2 \times 173,04)}{394,08} \times 6 \text{ mg} = 5,269 \text{ mg}$$

$$= 5,269 \times 10^{-3} \text{ g}$$

$$\text{Jumlah atom isotop } ^{174}\text{Yb} \text{ (dalam 6 mg target Yb}_2\text{O}_3) = \frac{\text{berat } ^{174}\text{Yb}}{\text{BA Yb}} \times \text{bil. Avogadro} \times \text{kelimpahan isotop } ^{174}\text{Yb}$$

$$= \frac{5,269 \times 10^{-3}}{173,04} \times (6,023 \times 10^{23}) \times 0,3159$$

$$= 5,793542 \times 10^{18} \text{ atom}$$

Selanjutnya, aktivitas ^{175}Yb dihitung dengan menggunakan rumus aktivasi sebagai berikut :

$$A_0 = n \times \sigma \times \phi \times (1 - e^{-\lambda t})$$

dimana :

A_0 = aktivitas awal radioisotop ^{175}Yb setelah iradiasi (Ci)

$$1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq}$$

n = jumlah atom isotop ^{174}Yb

σ = penampang lintang neutron termal isotop ^{174}Yb (barn)

$$1 \text{ barn} = 10^{-24} \text{ cm}^2$$

ϕ = fluks neutron ($\text{n.cm}^{-2} \cdot \text{det}^{-1}$)

λ = konstanta peluruhan radioisotop

$$\lambda = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

t = waktu iradiasi

$t_{1/2}$ = waktu paro radioisotop ^{175}Yb

sehingga diperoleh :

$$A_0 = \frac{(5,793542 \times 10^{18}) \times (69 \times 10^{-24}) \times (9,3 \times 10^{12}) \times (1 - e^{-0,693 \times 61,986 / 100,8})}{(3,7 \times 10^{10})}$$

$$= 0,03486 \text{ Ci} = 34,86 \text{ mCi}$$

Perhitungan aktivitas larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ (secara empiris) :

Kenyataan yang dihadapi (secara percobaan) adalah nilai aktivitas yang diperoleh dari hasil iradiasi lebih kecil dari nilai aktivitas menurut perhitungan (teori). Hal ini disebabkan oleh efek kumulatif dari beberapa faktor, seperti efek *self shielding* dalam target, daya reaktor yang tidak stabil, penurunan fluks neutron, terjadinya *burn up* dan kerusakan pada target karena lamanya waktu iradiasi. Perbandingan nilai aktivitas yang diperoleh dari hasil iradiasi dengan nilai aktivitas menurut teori dinyatakan dengan efisiensi iradiasi.

Aktivitas larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ (secara empiris) dapat diperoleh dengan cara sebagai berikut :

$$A_0 = F \times A_0 \text{ (menurut teori)}$$

dimana :

F = efisiensi iradiasi di reaktor (yang diperoleh dari hasil percobaan beberapa kali iradiasi di reaktor)

sehingga diperoleh :

$$\begin{aligned} A_0 &= 0,70 \times 34,86 \text{ mCi} \\ &= 24,4 \text{ mCi} \end{aligned}$$

Aktivitas setelah pendinginan (cooling) selama 1 hari dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$A_t = A_0 \times e^{-\lambda \cdot t}$$

dimana :

A_t = aktivitas pada waktu t setelah iradiasi

A_0 = aktivitas awal setelah iradiasi

λ = konstanta peluruhan radioisotop

$$\lambda = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

t = waktu setelah iradiasi

sehingga diperoleh :

$$\begin{aligned} A_t &= 24,4 \times e^{-0,693 \times 1 / 4,2} \text{ mCi} \\ &= 20,69 \text{ mCi} \end{aligned}$$

Perhitungan aktivitas larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ hasil pencacahan menggunakan alat MCA :

Volume total larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ yang dibuat = 5 mL

Larutan radioisotop tersebut dicacah sebanyak 10 μL menggunakan alat MCA pada hari keempat setelah iradiasi.

Aktivitas radioisotop ^{175}Yb pada hari keempat setelah iradiasi dihitung menggunakan rumus sebagai berikut:

$$A = \frac{R_{(E)}}{\epsilon_{(E)} \times \gamma_{(E)}}$$

dimana :

A = aktivitas (Bq)

$R_{(E)}$ = laju cacah pada energi E (cps)

$\epsilon_{(E)}$ = efisiensi pada energi E, yang diperoleh dari hasil kalibrasi efisiensi

$\gamma_{(E)}$ = probability emisi pada energi E

Probability emisi radioisotop ^{175}Yb pada energi 396,32 keV = 6,5% (dari literatur),

sedangkan hasil cacahan menggunakan alat MCA diperoleh sebagai berikut :

laju cacah pada energi 396,32 keV = 88,68 cps

efisiensi pada energi 396,32 keV = 0,0020183 (pada rak ke-10)

sehingga diperoleh :

$$\begin{aligned} \text{Aktivitas } ^{175}\text{YbCl}_3 &= \frac{88,68}{0,0020183 \times 6,5\%} \text{ Bq} / 10 \mu\text{L} \\ &= 675968,7322 \text{ Bq} / 10 \mu\text{L} \\ &= 1,825115577 \times 10^{-5} \text{ Ci} / 10 \mu\text{L} \\ &= 1,825116 \times 10^{-2} \text{ mCi} / 10 \mu\text{L} \\ &= 9,12558 \text{ mCi} / 5 \text{ mL} \end{aligned}$$

Aktivitas awal (A_0) larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ dapat diketahui dengan menggunakan rumus sebagai berikut :

$$A_t = A_0 \times e^{-\lambda \cdot t}$$

sehingga :

$$A_0 = \frac{A_t}{e^{-0,693 \times t / t_{1/2}}} = \frac{9,12558}{e^{-0,693 \times 4,2}}$$

$$= \frac{9,12558}{0,51685} \text{ mCi}$$

$$= 17,66 \text{ mCi}$$

Aktivitas larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ pada hari pertama setelah iradiasi dapat dihitung dengan cara sebagai berikut :

$$A_t = A_0 \times e^{-\lambda \cdot t}$$

sehingga diperoleh :

$$A_t = 17,66 \times e^{-0,693 \cdot 1 / 4,2} \text{ mCi}$$

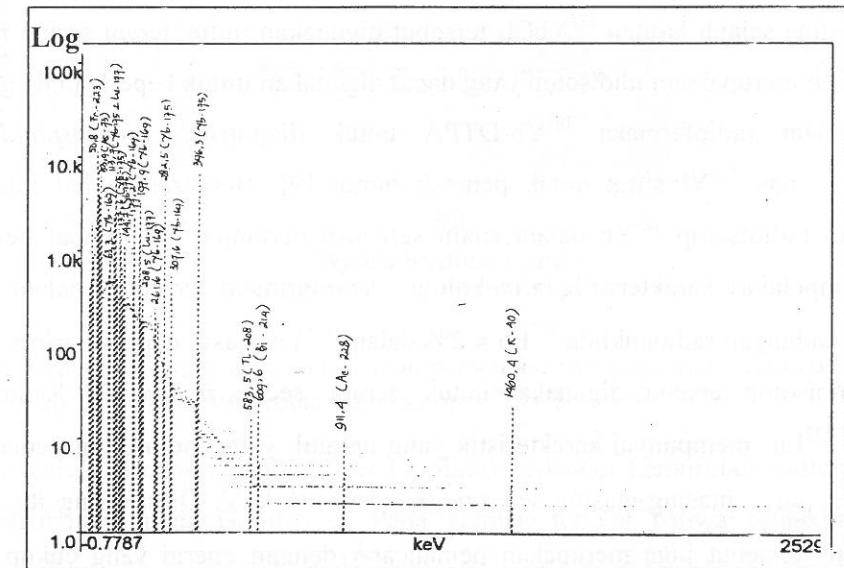
$$= 14,98 \text{ mCi}$$

Pada Tabel 4 terlihat bahwa larutan $^{175}\text{YbCl}_3$ dapat dibuat dengan cara mengiradiasi target Yb_2O_3 selama ± 3 hari pada fluks neutron termal $\geq 4,72 \times 10^{13} \text{ n.cm}^{-2}.\text{det}^{-1}$ dengan aktivitas jenis dan konsentrasi radioaktif yang dihasilkan masing-masing sebesar 15 – 18 mCi/mg dan 17 – 21 mCi/mL. Aktivitas spesifik yang diperoleh tersebut cukup memadai untuk keperluan terapi.

Tabel 4. Aktivitas larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ yang diperoleh dari hasil iradiasi sebanyak 6 mg target Yb_2O_3 pada berbagai fluks neutron termal setelah pendinginan (cooling) selama 24 jam.

No.	Fluks neutron ($\text{n. cm}^{-2}.\text{det}^{-1}$)	Waktu iradiasi (jam)	Aktivitas (mCi)	
			secara empiris	yang diperoleh (dengan alat MCA)
1.	$4,72 \times 10^{13}$	62,57	105,82	87,36
2.	$9,3 \times 10^{12}$	61,99	20,69	14,98
3.	$4,4 \times 10^{12}$	56,82	9,12	7,61
4.	$1,8 \times 10^{13}$	63,33	40,74	33,64
5.	$1,8 \times 10^{13}$	63,83	41,00	33,68
6.	$6,38 \times 10^{13}$	55,17	129,29	105,21

Pengotor radionuklida yang ada dalam larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ diketahui dengan mencacah larutan tersebut menggunakan alat spektrometer- γ multi saluran setelah pendinginan selama 24 jam. Spektrum sinar- γ dari berbagai pengotor radionuklida dapat dilihat pada Gambar 1. Pada gambar terlihat adanya beberapa pengotor radionuklida dalam larutan $^{175}\text{YbCl}_3$, seperti ^{73}As , ^{223}Fr , ^{208}Tl , ^{228}Ac , ^{169}Yb , ^{177}Lu , dll. Berdasarkan hasil analisis spektrum sinar- γ , diperoleh pengotor radionuklida yang dominan dalam larutan tersebut adalah ^{169}Yb dan ^{177}Lu . Radionuklida ^{169}Yb terbentuk melalui reaksi $^{168}\text{Yb} (n,\gamma) ^{169}\text{Yb} \xrightarrow{\text{EC}} ^{169}\text{Tm} (\text{stabil})$, sedangkan ^{177}Lu terbentuk melalui reaksi $^{176}\text{Yb} (n,\gamma) ^{177}\text{Yb} \xrightarrow{\beta^-} ^{177}\text{Lu} \xrightarrow{\beta^-} ^{177}\text{Hf} (\text{stabil})$.

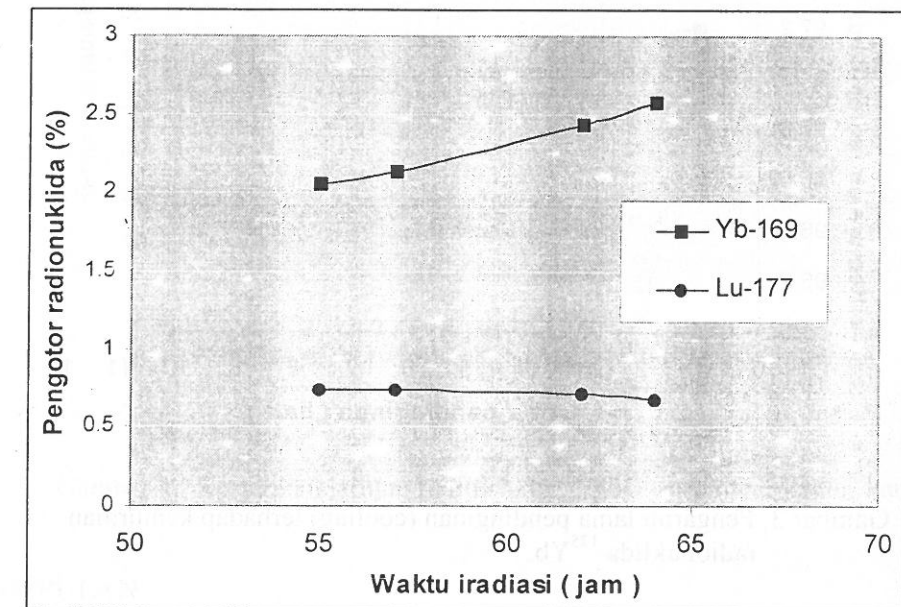


Gambar 1. Spektrum sinar- γ radionuklida ^{175}Yb dan beberapa pengotor radionuklida dalam larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ setelah pendinginan selama 24 jam.

Gambar 2 memperlihatkan pengaruh waktu iradiasi terhadap persentase pengotor radionuklida (^{169}Yb dan ^{177}Lu) yang terdapat dalam larutan radioisotop

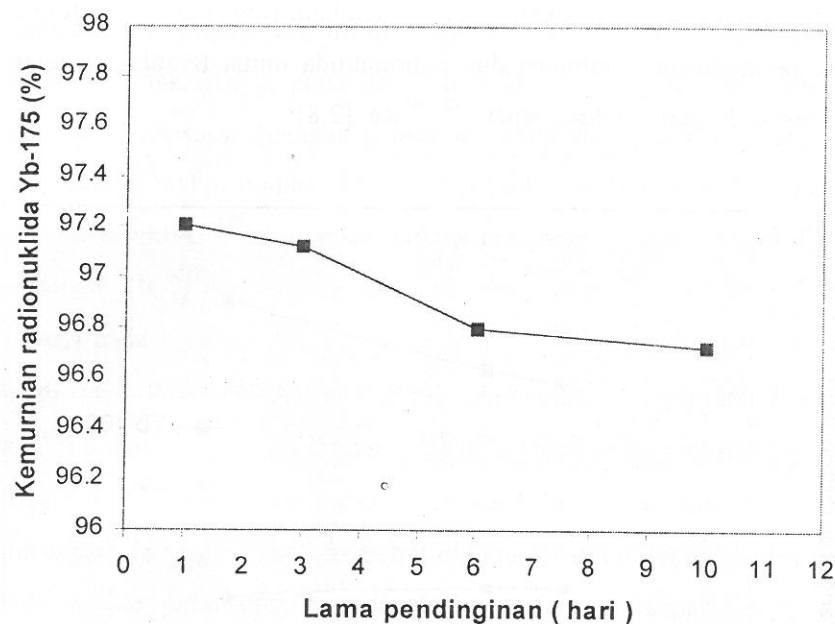
$^{175}\text{YbCl}_3$. Pada gambar terlihat bahwa persentase radionuklida ^{169}Yb meningkat dengan semakin lamanya waktu iradiasi. Hal ini disebabkan waktu paro radionuklida tersebut panjang (32 hari). Sebaliknya, persentase radionuklida ^{177}Lu terlihat mempunyai kecenderungan untuk menurun (dengan penurunan yang tidak terlalu tajam) dengan semakin meningkatnya waktu iradiasi. Hal ini disebabkan radionuklida ^{177}Lu tersebut dihasilkan dari radionuklida ^{177}Yb dengan waktu paro yang pendek ($t_{1/2} = 1,9$ jam). Hasil iradiasi target Yb_2O_3 berdasarkan siklus operasi reaktor TRIGA 2000 Bandung (selama ± 3 hari) pada berbagai fluks neutron termal masih memberikan kemurnian radionuklida di atas 95% ($97,02 \pm 0,26\%$). Persentase maksimum kandungan radionuklida ^{169}Yb dan ^{177}Lu dalam larutan $^{175}\text{YbCl}_3$ tersebut masing-masing sebesar 2,57% dan 0,74%. Kandungan pengotor radionuklida $^{169}\text{Yb} \approx 3\%$ dalam ^{175}Yb masih dapat diterima sejauh larutan $^{175}\text{YbCl}_3$ tersebut digunakan untuk terapi secara *in-vivo*, karena ^{169}Yb merupakan radioisotop yang dapat digunakan untuk keperluan diagnostik, seperti dalam radiofarmaka $^{169}\text{Yb-DTPA}$ untuk diagnosis *cerebrospinal fluid rhinorrhea* dan $^{169}\text{Yb-sitrat}$ untuk penatah tumor [9]. Berdasarkan hal ini, maka keberadaan radioisotop ^{169}Yb dalam suatu senyawa bertanda ^{175}Yb dapat berfungsi untuk mempelajari karakteristik farmakologi radiofarmaka tersebut dalam sistem biologi. Kandungan radionuklida $^{177}\text{Lu} \approx 2\%$ dalam ^{175}Yb masih dapat diterima karena kedua radioisotop tersebut digunakan untuk terapi secara *in-vivo* [9]. Radioisotop ^{175}Yb dan ^{177}Lu mempunyai karakteristik yang unggul, yaitu merupakan pemancar- β dengan $E_{\beta(\text{maks})}$ masing-masing sebesar 480 dan 496 keV. Di samping itu, kedua radioisotop tersebut juga merupakan pemancar- γ dengan energi yang cukup untuk penyidikan selama terapi berlangsung. Waktu paro kedua radionuklida tersebut tidak terlalu berbeda ($t_{1/2}^{175}\text{Yb} = 4,2$ hari dan $t_{1/2}^{177}\text{Lu} = 6,71$ hari). Unsur iterbium (Yb) dan lutesium (Lu) berada dalam satu golongan pada tabel sistem berkala (golongan lantanida), sehingga karakteristik kimianya sangat mirip (khususnya dalam ikatan koordinasi kimia dalam medium air). Kompleks Lu dan Yb mempunyai kestabilan

yang hampir sama dan secara kinetik bersifat lembam (inert) dengan sejumlah khelat. Selain itu, penggunaan kombinasi dua radionuklida untuk terapi juga telah dikenal dalam bidang kedokteran nuklir, seperti $^{186/188}\text{Re}$ [2,8].



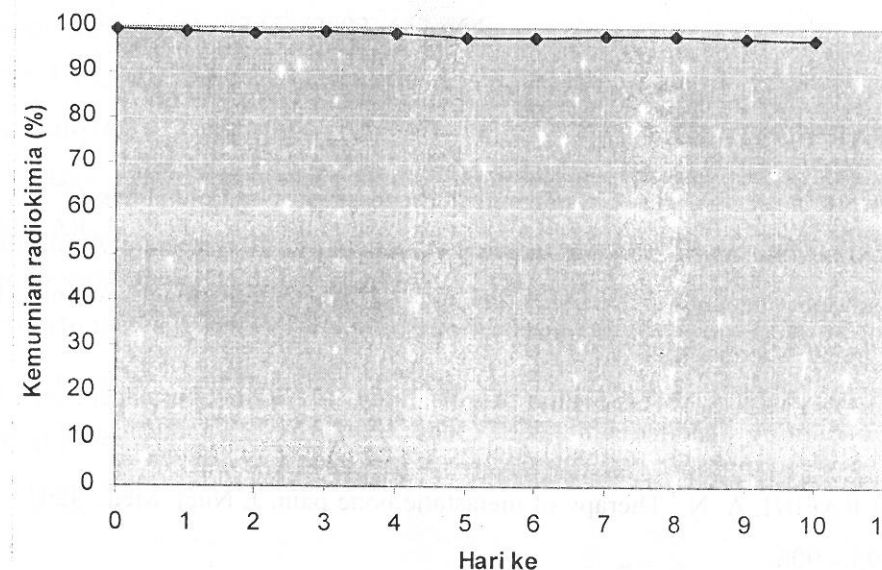
Gambar 2. Pengaruh waktu iradiasi terhadap persentase pengotor radionuklida (^{169}Yb dan ^{177}Lu) dalam larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$.

Pengaruh lamanya pendinginan (cooling) terhadap kemurnian radionuklida ^{175}Yb diperlihatkan pada Gambar 3. Pada gambar terlihat bahwa semakin lama pendinginan, kemurnian radionuklida ^{175}Yb semakin rendah. Hal ini disebabkan jumlah pengotor radionuklida ^{169}Yb dengan waktu paro panjang (32 hari) jauh lebih besar dari radionuklida ^{175}Yb dengan waktu paro 4,2 hari, sehingga pada saat radionuklida ^{175}Yb sudah habis meluruh, masih terdapat aktivitas radionuklida ^{169}Yb .



Gambar 3. Pengaruh lama pendinginan (cooling) terhadap kemurnian radionuklida ^{175}Yb .

Larutan radioisotop yang akan digunakan dalam pembuatan suatu radiofarmaka untuk terapi selain harus jernih, mempunyai aktivitas yang memadai, kemurnian radionuklida dan kemurnian radiokimia yang tinggi, larutan tersebut juga harus stabil. Pengamatan kestabilan larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ terhadap lamanya penyimpanan diperlihatkan pada Gambar 4. Stabilitas larutan radioisotop tersebut diamati setiap hari selama 10 hari pada temperatur kamar. Pada gambar terlihat bahwa larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ cukup stabil selama 10 hari penyimpanan dengan kemurnian radiokimia masih di atas 95% ($97.35 \pm 0.61\%$). Berdasarkan pengamatan secara visual, larutan tersebut masih terlihat jernih dan tidak berwarna.



Gambar 4. Kestabilan larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ pada temperatur kamar

SIMPULAN

Radioisotop ^{175}Yb dapat dibuat dengan menggunakan target Yb_2O_3 alam yang diiradiasi di reaktor TRIGA 2000 Bandung pada fluks neutron termal $\geq 4,37 \times 10^{13} \text{ n.cm}^{-2}.\text{det}^{-1}$ selama ± 3 hari dengan aktivitas jenis 15 – 18 mCi/mg yang cukup memadai untuk terapi dan konsentrasi radioaktif sebesar 17 – 21 mCi/mL.

Larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ yang diperoleh mempunyai pH berkisar antara 1,5 – 2, jernih dan tidak berwarna dengan kemurnian radiokimia yang tinggi ($99,5 \pm 0,3\%$) dan kemurnian radionuklida di atas 95% ($97,02 \pm 0,26\%$).

Kestabilan larutan radioisotop $^{175}\text{YbCl}_3$ terhadap waktu penyimpanan menunjukkan bahwa larutan radioisotop tersebut masih stabil setelah disimpan selama 10 hari pada temperatur kamar dengan tingkat kemurnian radiokimia masih di atas

95% ($97,35 \pm 0,61\%$). Larutan tersebut secara visual masih terlihat jernih dan tidak berwarna.

DAFTAR PUSTAKA

1. UNNI, P. R., et. al., Radiochemical processing of radionuclides (^{105}Rh , ^{166}Ho , ^{153}Sm , ^{186}Re and ^{188}Re) for targeted radiotherapy, "Therapeutic Applications of Radiopharmaceuticals", IAEA-TECDOC-1228, International Atomic Energy Agency, Vienna, (2001), 90 – 98.
2. ANONYMOUS, "Therapeutic Applications of Radiopharmaceuticals, IAEA-TECDOC-1228, International Atomic Energy Agency, Vienna, (2001), 1 - 6.
3. SERAFINI, A. N., Therapy of metastatic bone pain, *J. Nucl. Med.*, **42** (6) (2001), 895 – 906.
4. KOTHARI, K., et. al., Preparation of ^{186}Re complexes of dimercaptosuccinic acid and hydroxy ethylidine diphosphonate, "Modern Trend in Radiopharmaceuticals for Diagnosis and Therapy", IAEA-TECDOC-1029, International Atomic Energy Agency, Vienna, (1998) 539 – 555.
5. FISCHER, M., New aspects of radionuclide therapy of bone and joint diseases, "Therapeutic Applications of Radiopharmaceuticals", IAEA-TECDOC-1228, International Atomic Energy Agency, Vienna, (2001), 18 – 22.
6. EHRHARDT, G.J., et. al., Reactor produced radionuclides at the University of Missouri Research Reactor, *J. Appl. Radiat. Isot.* **49** (1998) 295 – 297.
7. VOLKERT, W. A., et. al., Therapeutic radiopharmaceuticals, *Chem. Rev.*, (99) (1999) 2269 – 2292.
8. ATKINS, H. L., Overview of nuclides for bone pain palliation, *J. Appl. Radiat. Isot.*, **49** (4) (1998) 277 – 283.
9. SUDIPTA, C., et.al., Feasibility study for production of ^{175}Yb : A promising therapeutic radionuclide, *J. Appl. Radiat. Isot.*, **57** (2002) 295-301.

10. NEVES, M., et.al., Radionuclide production for therapy radiopharmaceuticals, *J. Appl. Radiat. Isot.*, **57** (5) (2002) 657-664.
11. RAHMAN, M., Radiopharmaceuticals of DTPA, DMSA and EDTA labelled with holmium-166, "Therapeutic Applications of Radiopharmaceuticals, IAEA-TECDOC-1228, International Atomic Energy Agency, Vienna, (2001), 118 - 124.
12. TASKAR, N. P., et. al., Radiopharmaceuticals therapy for palliation of bone pain from osseous metastases, *J. Nucl. Med.*, **45** (8) (2004) 1358 – 1365.
13. RICCABONA, G., et., al., Trial to optimize dosimetry for ^{153}Sm -EDTMP therapy to improve therapeutic effects, "Therapeutic Applications of Radiopharmaceuticals", IAEA-TECDOC-1228, International Atomic Energy Agency, Vienna, (2001), 112 - 117.