

## PERBANDINGAN POLA BIODISTRIBUSI $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP dan $^{99m}\text{Tc}$ -MDP PADA HEWAN UJI SEBAGAI RADIOFARMAKA PENYIDIK TULANG

Rizky Juwita Sugiharti, Yana Sumpena, Misyetti

Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometri – BATAN  
Jl. Tamansari 71-Bandung Telp : 022-2503997 Fax : 022-2504081  
e-mail : wita@batan-bdg.go.id

### ABSTRAK

**PERBANDINGAN POLA BIODISTRIBUSI  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP dan  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP PADA HEWAN UJI SEBAGAI RADIOFARMAKA PENYIDIK TULANG.** 1,4,8,11-tetraaza cyclotetradecyl-1,4,8,11-tetramethylene phosphonic acid (CTMP) sebagai senyawa baru untuk penyidik tulang telah berhasil disintesis di PTNBR-BATAN Bandung yang kemudian ditandai dengan radioisotop  $^{99m}\text{Tc}$ . Uji biodistribusi dari senyawa ini dilakukan pada mencit untuk mengetahui *up take*-nya di tulang dan organ-organ yang lain. Pada penelitian ini dilakukan juga uji biodistribusi radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP sebagai pembanding untuk mengevaluasi kehandalan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP. Hasil uji biodistribusi memperlihatkan *up take* radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP pada tulang sebesar 3,57; 2,90; 4,14 dan 4,39 (%ID/g) masing-masing pada 1, 3, 5 dan 24 jam, hasil ini masih lebih rendah dibandingkan *up take* radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP pada tulang sebesar 10,73; 10,12; 10,48; dan 5,95 (%ID/g) pada 1, 3, 5 dan 24 jam. Meskipun *up take* radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP lebih rendah dibandingkan dengan  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP, radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP memiliki stabilitas *in vivo* yang lebih baik dari radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP sehingga memberikan gambar pencitraan tulang yang lebih jelas dibandingkan dengan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP.

**Kata kunci :** penyidik tulang, radiofarmaka,  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP, biodistribusi

### ABSTRACT

**COMPARISON OF  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP AND  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP IN ANIMAL MODEL AS BONE IMAGING RADIOPHARMACEUTICAL.** 1,4,8,11-tetraaza cyclotetradecyl-1,4,8,11-tetramethylene phosphonic acid (CTMP) as new agent for bone imaging have been synthesized and complexed with  $^{99m}\text{Tc}$ . Biodistribution of this complex in mice were carried out and the uptake in bone and other soft tissue were detailed. A comparison of the biodistribution studies of the  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP with the well-established radiopharmaceutical  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP was carried out for the purpose of evaluating the efficacy of the radiopharmaceutical preparation. The bone up take of  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP complexes is 3.57, 2.90, 4.14 and 4.39 (%ID/g) at 1, 3, 5 and 24 hours respectively was lesser than those of  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP which was 10.73, 10.12, 10.48, and 5.95 (%ID/g) at 1, 3, 5 and 24 hours respectively. However, due to *in vivo* stability  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP was better than  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP. Then  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP imaging with gamma camera gave clearer image of bone.

**Key words :** bone imaging, radiopharmaceutical,  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP, biodistribution

### 1. PENDAHULUAN

Teknik kedokteran nuklir merupakan suatu teknik runut yang menggunakan sediaan radiofarmasi dengan metode pencitraan. Segera setelah suatu sediaan radiofarmasi dimasukkan ke dalam tubuh

mahluk hidup, maka sediaan tersebut akan mengalami proses penyebaran. Dengan mempelajari biodistribusi dari suatu sediaan radiofarmasi maka tempat penyebaran di dalam tubuh selang beberapa waktu setelah pemberian sediaan tersebut dapat diketahui.

Dari hasil uji biodistribusi dapat dihitung persentase penimbunan per gram organ (%ID/g) atau persentase penimbunan per organ (%ID). Hasil perhitungan di atas dapat dipergunakan untuk menilai sediaan yang ideal untuk pencitraan suatu organ tertentu. Bila angka perbandingan ini makin besar berarti bahwa organ tersebut akan lebih tampak pada pencitraan atau pemotretan dengan kamera gamma (1). Untuk radiofarmaka penyidik tulang biasanya memiliki nilai persentase per gram organ di tulang (%ID/g) > 2% dan nilai persentase penimbunan di tulang (%ID) > 60% (2).

Metastasis kanker ke tulang, yang selanjutnya akan disebut dengan istilah metastasis tulang atau rasa nyeri di tulang biasanya diderita oleh penderita kanker tingkat lanjut dan merupakan komplikasi utama pada beberapa kanker seperti kanker prostat, payudara, paru-paru, ginjal dan tiroid, sehingga makin menurunkan kualitas hidup penderita kanker (3,4,5). Prosedur terapi dengan menggunakan sediaan radiofarmasi merupakan salah satu pilihan pengobatan metastasis tulang. Sediaan radiofarmasi yang digunakan untuk mengobati metastasis tulang digunakan juga sebagai penyidik tulang di kedokteran nuklir sebagai contoh adalah radiofarmaka  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP dan  $^{186}\text{Re}$ -HEDP, kedua radioisotop tersebut sebagai pemancar  $\beta$  untuk terapi dan pemancar  $\gamma$  untuk diagnosis (3).

Senyawa golongan fosfonat sering digunakan sebagai senyawa pembawa untuk penyidik tulang. Senyawa fosfonat yang sudah dikenal dan banyak digunakan sebagai radiofarmaka adalah *methylenediphosphonate* (MDP) yang

ditandai dengan isotop  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  menjadi radiofarmaka  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP sebagai penyidik tulang (4,6).

*Cyclam* merupakan senyawa makrosiklik yang banyak digunakan dalam bidang pengobatan. Salah satu senyawa kompleks *cyclam* adalah *1,4,8,11-tetraaza cyclotetradecyl-1,4,8,11-tetramethylene phosphonic acid* (CTMP) yang mengandung gugus fosfonat (7). Atas dasar inilah dikembangkan radiofarmaka CTMP yang ditandai dengan radioisotop sebagai penyidik dan terapi metastases tulang. Studi biodistribusi terdahulu dari radiofarmaka CTMP yang ditandai dengan radioisotop  $^{186}\text{Re}$  ( $^{186}\text{Re}$ -CTMP) sebagai radiofarmaka untuk terapi tulang memperlihatkan akumulasi yang baik di tulang dan tetap konstan hingga 48 jam (8).

Untuk mengetahui pola biodistribusi radiofarmaka CTMP yang ditandai dengan radioisotop  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -CTMP) sebagai sediaan radiofarmaka baru untuk penyidik tulang maka dalam tulisan ini dilakukan perbandingan dengan sediaan radiofarmaka  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP yang sudah stabil dan telah lama digunakan untuk penyidik tulang. Hasil dari penelitian ini diharapkan radiofarmaka  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -CTMP akan memberikan pencitraan yang lebih baik dibandingkan dengan radiofarmaka  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP.

## 2. TATA KERJA

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah kit kering radiofarmaka CTMP dan kit kering radiofarmaka MDP buatan PTNBR Bandung. Bahan lainnya adalah aseton (*Merck*), larutan NaCl

fisiologis (IPHA), kertas Whatman–3MM untuk kromatografi dan larutan eter (BRATACO) untuk anastesi.

Peralatan yang digunakan adalah pencacah saluran tunggal (Ortec) digunakan sebagai pencacah radioaktivitas, *dose calibrator* (Victoreen), *animal scanner* (Berthoid) untuk melakukan pencitraan dengan kamera gamma. Peralatan lain yang digunakan adalah seperangkat alat bedah dan *syringe*.

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit jantan (*Mus musculus*) dengan berat 30-40 g dan tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) dengan berat 200-250 g.

### 2.1. Penyiapan radiofarmaka $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP dan $^{99m}\text{Tc}$ -MDP

Semua tahap pengerjaan dilakukan secara aseptis.

Sebanyak 1 mL larutan radioisotop  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$  dengan aktivitas 2-5 mCi masing-masing dimasukkan ke dalam vial yang berisi CTMP dan MDP yang telah ada di wadah Pb. Untuk campuran CTMP, larutan dikocok sempurna dan dibiarkan pada penangas air mendidih selama 15 menit, sehingga dihasilkan produk radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP. Sedangkan untuk campuran MDP dikocok sempurna dan dibiarkan pada temperatur kamar selama 30 menit sambil dikocok, sehingga dihasilkan produk radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP.

Kemurnian radiokimia sediaan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP dan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP ditentukan dengan menggunakan metode kromatografi kertas.

Kertas Whatman-3MM/aseton digunakan untuk memisahkan pengotor radiokimia  $^{99m}\text{Tc}$ -perteknetat bebas, sedangkan kertas Whatman-3MM/NaCl untuk memisahkan pengotor  $^{99m}\text{Tc}$ -tereduksi.

### 2.2 Uji biodistribusi

Sebanyak 0,1 mL  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP dan  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP masing-masing dengan aktivitas 100  $\mu\text{Ci}$  disuntikkan ke mencit melalui vena ekor setelah berat masing-masing hewan uji diketahui. Kemudian mencit dibedah pada interval waktu 1, 3, 5 dan 24 jam. Organ-organ berupa otot, tulang, darah, usus halus, lambung, hati, limpa, ginjal, jantung dan paru-paru diambil. Setiap organ dicacah dengan alat pencacah saluran tunggal dan dihitung persentase cacahan pada tiap gram organ (2,6).

Rumus perhitungan penimbunan per gram organ (%ID/g) adalah sebagai berikut

$$\%ID/g = \frac{\text{cacahan per gram organ}}{\text{cacahan dosis yang diberikan}} \times 100\%$$

Persentase penimbunan pada organ (%ID) otot, darah dan tulang dihitung berturut-turut sebesar 40%, 7% dan 6,5% dari seluruh berat badan (BB) hewan uji (9).

$$\%ID \text{ otot} = (\%ID/g) \text{ otot} \times 40\% \text{ BB}$$

$$\%ID \text{ darah} = (\%ID/g) \text{ darah} \times 7\% \text{ BB}$$

$$\%ID \text{ tulang} = (\%ID/g) \text{ otot} \times 6,5\% \text{ BB}$$

### 2.3 Pencitraan dengan menggunakan kamera gamma

Sebanyak 0,5 mL sediaan  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP dan  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP dengan aktivitas masing-masing 4 mCi disuntikkan ke tubuh tikus putih melalui vena ekor. Tikus tersebut

kemudian dibius menggunakan larutan eter sebelum dilakukan pencitraan dengan kamera gamma selang 3 jam pasca injeksi.

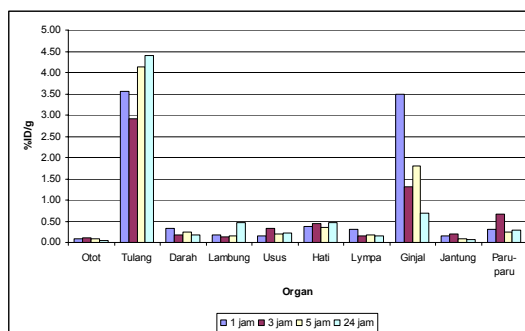
### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penentuan kemurnian radiokimia kompleks  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP hasil penandaan pada pH 6-6,5 memberikan hasil >90% dan kemurnian radiokimia kompleks  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP hasil penandaan pada pH 6 memberikan hasil >95%. Dari hasil penentuan kemurnian radiokimia, radiofarmaka tersebut dapat digunakan untuk melakukan uji biodistribusi dan pencitraan dengan kamera gamma (10).

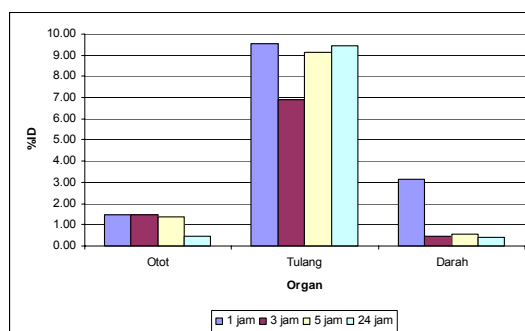
Hasil uji biodistribusi radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP memperlihatkan akumulasi (%ID/g) tertinggi terdapat pada organ tulang sebagai organ target yaitu sebesar 3,57%; 2,90%; 4,14% dan 4,39% berturut-turut pada 1, 3, 5 dan 24 jam pasca injeksi. Akumulasi yang tinggi terlihat pula pada organ ginjal dan hati mengindikasikan bahwa radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP dieksresikan melalui urine dan feses (Gambar 1). Hasil perhitungan persentase penimbunan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP di tulang (6,5% dari berat badan hewan uji) memperlihatkan penimbunan sebesar 9,52%; 6,91%; 9,16% dan 9,45% berturut-turut pada 1, 3, 5 dan 24 jam pasca injeksi (Gambar 2).

Kemudian hasil uji biodistribusi dari radiofarmaka (%ID/g)  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP memperlihatkan akumulasi tertinggi terdapat pada organ tulang sebagai organ target yaitu 10,73%; 10,12%; 10,48% dan 5,95% berturut-turut pada 1, 3, 5 dan 24 jam pasca injeksi. Akumulasi yang stabil di tulang

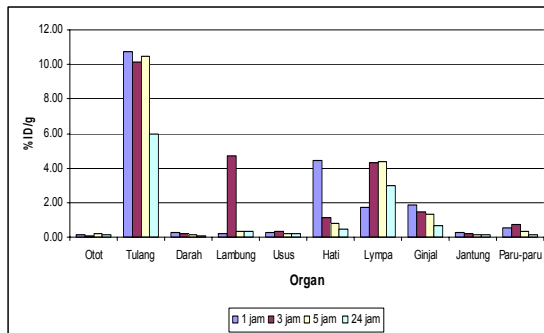
terlihat pada 3 jam pertama dan menurun setengahnya setelah 24 jam pasca injeksi. Akumulasi yang tinggi juga terlihat pada organ ginjal yang menunjukkan bahwa rute eksresi radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP adalah melalui ginjal. Akumulasi yang terlihat pula di organ hati dan usus mengindikasikan bahwa radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP dieksresikan juga melalui empedu dan usus yang dikeluarkan dalam bentuk feses. (Gambar 3) Hasil perhitungan persentase penimbunan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP di tulang (6,5% dari berat badan hewan uji) memperlihatkan penimbunan sebesar 25,54%; 25,53%; 26,45% dan 13,59% berturut-turut pada 1, 3, 5 dan 24 jam pasca injeksi. (Gambar 4)



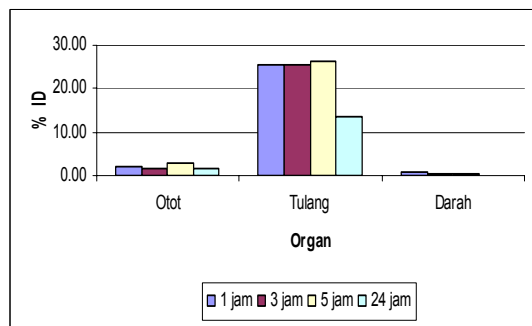
Gambar 1. Biodistribusi radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP pada mencit (*Mus musculus*). (%ID/g), n=3



Gambar 2. Biodistribusi radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP pada mencit (*Mus musculus*) (%ID), n=3



Gambar 3. Biodistribusi radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  pada mencit (*Mus musculus*). (%ID/g), n=3



Gambar 4. Biodistribusi radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc-CTMP}$  pada mencit (*Mus musculus*) (%ID), n=3

Akumulasi radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc-CTMP}$  di tulang masih lebih rendah dibandingkan dengan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc-MDP}$ . Akan tetapi pola biodistribusi radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc-CTMP}$  (%ID) memperlihatkan pola akumulasi yang meningkat terhadap waktu, pada 3 jam mencapai 9,16% dan pada 24 jam masih stabil sebesar 9,45%, sedangkan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  memperlihatkan pola akumulasi yang menurun terhadap waktu, pada 3 jam mencapai 26,45% dan pada 24 jam tersisa sebesar 13,59%. Dari data ini dapat diketahui bahwa radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc-CTMP}$  dapat digunakan sebagai radiofarmaka untuk terapi metastasis ke tulang bila ditandai dengan radioisotop pemancar  $\beta$  karena memiliki waktu retensi

yang lama di tubuh, sedangkan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  mempunyai waktu retensi yang pendek, sehingga penggunaannya sesuai sebagai radiofarmaka untuk penyidik tulang dan memenuhi salah satu syarat radiofarmaka sebagai penyidik yaitu harus cepat dieksresi dari tubuh.

Akumulasi radioaktivitas di darah dan organ otot, jantung dan paru-paru diantara kedua radiofarmaka tidak memperlihatkan perbedaan yang signifikan. Akumulasi di lambung merupakan penunjuk dekomposisi Tc-kompleks dalam uji biodistribusi (11), akumulasi yang rendah dari radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc-CTMP}$  (<1% selama 24 jam) di lambung menunjukkan bahwa radiofarmaka ini memiliki stabilitas *in vivo* yang baik bila dibandingkan dengan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  yang memperlihatkan kenaikan akumulasi radioaktivitas di lambung sebesar 4,71 % (%ID/g) pada 3 jam pasca injeksi. Pada organ rute hepatobiliari (usus, hati dan limpa) memperlihatkan bahwa radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc-CTMP}$  tidak memperlihatkan akumulasi yang berarti <1%, sedangkan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  menunjukkan akumulasi di hati pada 1 jam pasca injeksi sebesar 4,44 % (%ID/g) kemudian akumulasi terlihat juga di organ limpa pada 1,3,5 dan 24 jam berturut-turut sebesar 1,71%; 4,33%; 4,35% dan 2,99%. Pada satu jam pasca injeksi akumulasi radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc-CTMP}$  di ginjal sebesar 3,49% sedangkan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  sebesar 1,82%, hal ini menunjukkan bahwa radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc-CTMP}$  lebih cepat dieksresi dari dalam tubuh dibandingkan  $^{99m}\text{Tc-MDP}$ .

Untuk mengetahui intensitas pencitraan yang lebih baik dari ke dua radiofarmaka maka rasio tulang-darah dihitung dari nilai persentase penimbunan dalam organ (% ID) (6,12). Dari hasil perhitungan memperlihatkan rasio tulang-darah radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP lebih besar dibandingkan dengan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP. Nilai rasio tulang/darah yang besar ini menandakan bahwa pencitraan di organ tulang yang dihasilkan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP akan lebih jelas dibandingkan dengan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP. (Tabel.2)

Untuk membuktikan asumsi ini maka dilakukan pencitraan dengan kamera gamma. Hasil pencitraan dengan kamera gamma memperlihatkan pencitraan tulang yang lebih jelas dari radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP dibandingkan  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP. Akan tetapi radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP memiliki akumulasi yang rendah di organ hati sehingga memberikan pencitraan yang

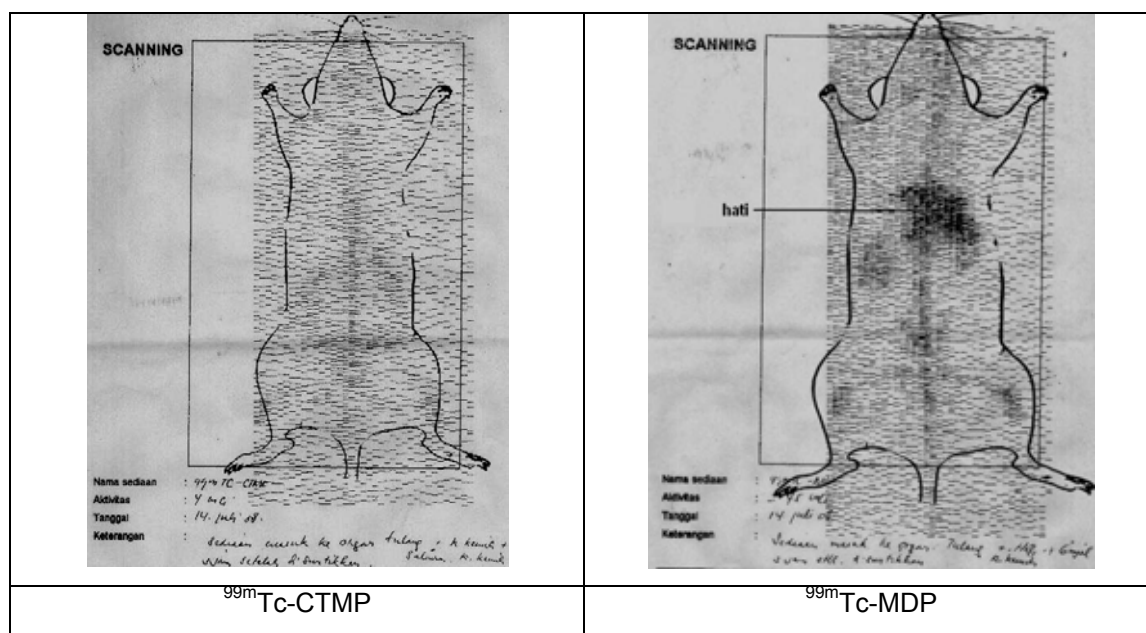
lebih jelas pada tulang dibandingkan dengan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP (Gambar 5)

Tabel 2. Rasio tulang/darah radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP dan  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP (%ID) pada mencit (*Mus Musculus*)

Radiofarmaka	Waktu (jam)	Otot	Tulang	Darah	Rasio Tulang / Darah
$^{99m}\text{Tc}$ -CTMP	1	1,45	9,52	3,14	3,03
	3	1,49	6,91	0,47	14,70
	5	1,35	9,16	0,56	16,35
	24	0,47	9,45	0,39	24,23
$^{99m}\text{Tc}$ -MDP	1	2,21	25,54	0,72	35,47
	3	1,49	25,53	0,48	53,18
	5	2,79	26,45	0,33	80,15
	24	1,56	13,59	0,12	113,25

#### 4. KESIMPULAN

Uji biodistribusi radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP memberikan hasil akumulasi di tulang sebesar 3,57%; 2,90%; 4,14% dan 4,39% (%ID/g) pada interval waktu 1, 3, 5 dan 24 jam. Dari penelitian ini radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP layak digunakan sebagai radiofarmaka penyidik tulang.



Gambar 5. Hasil pencitraan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$  CTMP dan  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP dengan kamera gamma

Dari penelitian ini dapat ditunjukkan bahwa meskipun akumulasi radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP di organ tulang masih rendah dibandingkan dengan radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP akan tetapi radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -CTMP memberikan hasil pencitraan yang lebih jelas dibandingkan  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP.

## 5. UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih yang tulus kami ucapkan kepada Sdr. Iswahyudi, Sdr. Ahmad Sidik, Sdri. Iim Halimah, Sdri. Yetti Suryati dan Sdri. Prina Puspa Kania dari Bidang Senyawa Bertanda dan Radiometri-PTNBR-BATAN Bandung yang telah membantu kami dengan sepenuh hati untuk menyelesaikan penelitian ini.

## 6. DAFTAR PUSTAKA

1. Saha GB. Fundamentals of nuclear pharmacy. 5<sup>th</sup> ed. New York : Springer; 2004 : 86-7.
2. Technetium-99m radiopharmaceuticals : manufacture of Kits. IAEA-Technical Reports Series No 466. Vienna : IAEA ; 2008: 66-9, 186-7.
3. Smith H, Novani A, Fishman SM, Radiopharmaceuticals for palliation of painful osseous metastases. Am J Hosp Palli Med 2004; 21(4):303-13.
4. Lewington VJ. Bone-seeking radionuclides for therapy. J Nucl Med 2005;46(1): Suppl 38-47.
5. Taskar NP, Batraki M, Divgi C, Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. J Nucl Med 2004;45(8):1358-65.
6. Ogawa K, Mukai T, Arano Y, Otaka A, Ueda M, Uehara T, Magata Y, Hashimoto K, Saji H, Rhenium-186-monoaminemonoamidedithiol-conjugated bisphosphonate derivatives for bone pain palliation. Nucl Med Biol 2006;33:513-20.
7. Liang X, Saddler PJ, Cyclam complexes and their application in medicine, Chem. Soc. Rev 2004;33:246-66.
8. Kothari K, Samuel G, Banerjee S, Unni PR, Sarma HD, Chaudhari PR, Unni KTP, Pillai MRA,  $^{186}\text{Re}$ -1,4,8,11-tetraaza cyclotetradecyl-1,4,8,11-tetramethylene phosphonic acid : a novel agent for possible use in metastatic bone-pain palliation. Nucl Med Biol 2001;28:709-17.
9. Banerjee S, Samuel G, Kothari K, Unni PR, Sarma HD, Pillai MRA, Tc-99m and Re-186 complexes of tetraphosphonate ligands and their biodistribution pattern in animal models. Nucl Med Biol 2001;28: 205-13.
10. Misyetti, Daruwati, I. Penandaan CTMP dengan teknesium-99m untuk radiofarmaka penyidik kanker tulang, Journ Sain Tekn Nuk Ind 2008;IX(2):79-88.
11. Ogawa K, Mukai T, Arano Y, Ono M, Hanaoka H, Ishino S, Hashimoto K, Nishimura H, Saji H Development of a rhenium-185-labeled MAG3-conjugated bisphosphonate for the palliation of metastatic bone pain based on the concept of bifunctional radiopharmaceuticals, Bioconjugate Chem 2005;16:751-7.

12. Ogawa K, Mukai T, Inoue Y, Ono M, Saji H, Development of a novel  $^{99m}\text{Tc}$ -chelate-conjugated bisphosphonate with high affinity for bone as a bone scintigraphic agent. *J Nucl Med* 2006;47(12):2042-7.