

PENGARUH ZAT ADITIF PADA PENANDAAN 1,4,8,11-TETRAAZASIKLOTETRA DESIL- 1,4,8,11-TETRAMETILENFOSFONAT (CTMP) DENGAN TEKNESIUM-99m

Misyetti, Isti Daruwati, Maula Eka Sriyani, Teguh Hafiz A.W

Pusat Teknologi Nuklir Bahan dan Radiometri-BATAN, Jl. Tamansari No.71 Bandung , 40132
e-mail : misyetti@batan-bdg.go.id

ABSTRAK

PENGARUH ZAT ADITIF PADA PENANDAAN 1,4,8,11-TETRAAZASIKLOTETRADESIL-1,4,8,11-TETRAMETILENFOSFONAT (CTMP) DENGAN TEKNESIUM-99m. Sebagai suatu sediaan farmasi, kit radiofarmaka harus memenuhi persyaratan kualitas yang telah ditetapkan. Faktor-faktor penting lainnya yang harus diperhatikan dalam pembuatan kit radiofarmaka, antara lain stabilitas, faktor ekonomi, kemudahan memperoleh kit serta penampilan kit radiofarmaka tersebut. Penambahan zat aditif dalam formulasi kit radiofarmaka dimaksudkan untuk memperbaiki stabilitas dan penampilan kit. Zat aditif dapat berupa bahan pengisi maupun bahan penstabil. Bahan pengisi berupa manitol dimaksudkan untuk meningkatkan volume kit agar terlihat lebih berisi, karena umumnya kit radiofarmaka memiliki bahan aktif dalam orde sangat kecil (μg). Penambahan bahan penstabil dimaksudkan untuk memperpanjang waktu daluwarsa kit, umumnya berupa zat antioksidan yaitu asam askorbat, asam gentisat dan asam para amino benzoat (PABA). Hasil penelitian menunjukkan penambahan zat aditif dalam orde mg menurunkan efisiensi penandaan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -CTMP hingga $< 90\%$, sedangkan penambahan asam askorbat dan PABA dalam orde μg menurunkan efisiensi penandaan yang relatif kecil, namun penambahan asam gentisat dalam orde μg memberikan pengaruh yang signifikan. Dengan demikian, asam askorbat dan PABA dapat dipertimbangkan sebagai zat aditif dalam kit CTMP. Pada tahap selanjutnya dapat dilakukan pengaruh zat aditif tersebut terhadap biodistribusi serta efektivitasnya sebagai bahan penstabil.

Kata kunci : kit radiofarmaka CTMP, teknesium-99m

ABSTRACT

THE EFFECTS OF ADDITIVES IN THE PREPARATION OF 1,4,8,11-TETRAAZASIKLOTETRA DESIL-1,4,8,11-TETRAMETILEN FOSFONAT CTMP RADIOPHARMA CEUTICAL KIT. As radiopharmaceutical, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -CTMP has to fulfill the standards requirements. Other factors that must be taken into consideration in the preparation of radiopharmaceuticals are stability, economic factor, availability and appearance of the kits. The addition of additives in the formulation aims to improve the quality of radiopharmaceuticals, such as acceptability and stability of the kit. In order to make it visible on its appearance, mannitol as additive was used to increase the volume of radiopharmaceutical kit, because the active ingredients of radiopharmaceutical is very small, only in the level of μg . Stabilizer was used to improve its stability. It is usually use an antioxidant, such as gentisic and ascorbic acid. The result shown that those additives decreased the labeling efficiency of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -CTMP until $< 90\%$. With the result that those three additives cannot be added to the formulation of the CTMP radiopharmaceutical kit.

Key words : CTMP radiopharmaceuticals kit, Technetium-99m

1. PENDAHULUAN

Radiofarmaka yang ideal adalah radiofarmaka yang terakumulasi ke organ target yang diinginkan dengan memberikan toleransi akumulasi sekecil mungkin ke organ normal (organ non target) dan tidak bersifat toksik [1]. Untuk memperoleh radiofarmaka tersebut, selalu dilakukan penelitian dan pengembangan produk, baik untuk penggunaan diagnostik maupun terapi. Selain faktor kualitas dari suatu radiofarmaka, beberapa faktor lain perlu dipertimbangkan antara lain faktor ekonomi, stabilitas, penampilan dan kemudahan memperoleh radiofarmaka tersebut. Fakta-fakta ini sangat mempengaruhi pemakai (*user*) dalam memilih produk yang akan digunakan. Salah satu radiofarmaka untuk diagnosis tulang yang telah digunakan secara luas adalah senyawa metilendifosfonat (MDP) bertanda teknesium-99m. Gopal menyatakan bahwa semua senyawa ^{99m}Tc-difosfonat adalah senyawa *chelate* yang lemah dan cenderung terdegradasi dengan waktu, membentuk ^{99m}TcO₄ dengan adanya oksigen dan radikal bebas yang dihasilkan oleh radiasi [2].

CTMP (1,4,8,11-tetraazasiklotetradesil-1,4,8,11-tetrametilenfosfonat) merupakan derivat senyawa tetrafosfonat yang mempunyai empat buah gugus fosfonat dan empat buah gugus amino [3]. Gugus amino tersebut merupakan sisi untuk terikat dengan teknesium-99m membentuk kompleks *chelate* yang lebih stabil, sehingga tidak mengganggu afinitasnya terhadap tulang karena gugus tetrafosfonat tetap dalam bentuk bebas, sedangkan senyawa MDP (metilen difosfonat) hanya mempunyai dua gugus fosfonat dan tidak memiliki gugus amin sehingga teknesium-99m yang terikat pada gugus fosfonat tersebut digunakan untuk membentuk koordinasi sehingga tidak ada gugus fosfonat dalam keadaan bebas. Hal ini dapat menyebabkan afinitas kompleks CTMP dengan teknesium-99m lebih tinggi dibandingkan dengan MDP [4].

Pada penelitian sebelumnya sudah diperoleh kondisi penandaan CTMP dengan teknesium-99m untuk skala laboratorium dan karakteristik fisiko-kimia dari senyawa bertanda ^{99m}Tc-CTMP serta uji biologisnya [5,6,7]. Selanjutnya dilakukan penelitian dalam rangka pembuatan kit kering CTMP tentang faktor yang berpengaruh pada pembuatan kit kering. Ruang lingkup penelitian ini adalah mengetahui pengaruh bahan pengisi pada kit radiofarmaka ^{99m}Tc-CTMP. Zat aditif yang ditambahkan dalam penelitian ini berupa bahan pengisi

ditujukan hanya untuk menaikkan volume kit karena tanpa bahan pengisi, biasanya jumlah bahan ligan dan reduktor dalam vial hanya dalam orde mikrogram sehingga hampir tidak terlihat dengan mata biasa. Zat aditif lain yang dibutuhkan adalah bahan untuk meningkatkan stabilitas kit. Bahan penstabil yang dipilih adalah yang bersifat antioksidan seperti asam askorbat, asam gentisat dan asam para amino benzoat (PABA). Bahan pengisi dan penstabil yang dapat dipilih dalam formula kit radiofarmaka bersifat tidak menurunkan efisiensi penandaan dan karakteristik kit.

2. BAHAN DAN METODE

2.1. Bahan dan peralatan

Bahan yang digunakan adalah 1,4,8,11-tetraazasiklotetradesil-1,4,8,11-tetrametilen fosfonat (CTMP) buatan PTNBR, SnCl₂ (*E. Merck*), NaHCO₃ (*E. Merck*) dan Na₂HCO₃ (*E. Merck*), asam askorbat (BDH), asam gentisat (*E. Merck*), mannitol (TCI), asam para amino benzoat (PABA) (*E. Merck*), larutan NaCl fisiologis steril (IPHA) *aqua bidest* steril (IPHA), aseton (*E. Merck*), kertas pH universal, kertas kromatografi Whatman 3 MM dan radionuklida teknesium-99m yang berasal dari generator ⁹⁹Mo/^{99m}Tc (PT. Batan Teknologi), penyaring bakteri 0,22µm (*millipore*).

Peralatan yang digunakan terdiri dari tabung reaksi, *vortex-mixer* (*Retcsh*), jarum suntik *disposable* (*Terumo*), pencacah gamma saluran tunggal (*Ortec*), *Delux Isotop Calibrator* (*Victoreen*), *Freeze Dryer* (*Labconco*), pemanas dengan *magnetic stirrer* (*Nuova II*), satu perangkat alat kromatografi kertas, timbangan analitis (*Metler Toledo*), pipet mikro (*ependorf*) dan alat-alat gelas lainnya.

2.2. Penandaan CTMP dengan Teknesium-99m

Sebanyak 500 µg CTMP dalam 100µL larutan dapar karbonat 0,2 M pH 9,2 ditambah dengan 100 µg /100µL larutan SnCl₂. pH larutan diatur menjadi 6-6,5 dengan penambahan NaOH atau HCl. Ke dalam larutan tersebut ditambahkan larutan natrium perteknetat (^{99m}TcO₄⁻) dengan aktivitas 15-20 mCi dan volumenya tergantung pada konsentrasi radioaktif Tc-perteknetat pada saat itu. Larutan diinkubasi di air mendidih selama 15 menit.

2.3. Penentuan kemurnian radiokimia

Kemurnian radiokimia ditentukan dengan metode kromatografi kertas menaik. Fasa diam berupa kertas kromatografi Whatman 3 MM dengan ukuran 1x12cm ditandai setiap satu cm dengan pensil dan diberi nomor dari -1 sampai 10. Larutan ^{99m}Tc -CTMP ditotolkan pada titik nol, kemudian dielusi secara menaik dengan dua macam fase gerak yaitu NaCl fisiologis dan aseton sampai skala 10. Fase gerak aseton digunakan untuk memisahkan pengotor radiokimia ^{99m}Tc -pertechnetat bebas sedangkan NaCl fisiologis digunakan untuk memisahkan pengotor radiokimia ^{99m}Tc -tereduksi bebas. Setelah dielusi, kertas dikeringkan dan dipotong setiap satu skala (1 cm) dan setiap potongan dicacah dengan pencacah gamma saluran tunggal. Hal yang sama dilakukan terhadap blanko (larutan natrium pertechnetat dan ^{99m}Tc -tereduksi). Larutan ^{99m}Tc -tereduksi dibuat dengan mereduksi $^{99m}\text{TcO}_4^-$ dengan SnCl_2 . Kemurnian radiokimia ^{99m}Tc -CTMP dihitung berdasarkan hasil cacahan yang diperoleh.

2.4. Pengaruh penambahan manitol

Ke dalam satu seri vial dimasukkan masing-masing sebanyak 500 μg CTMP dalam 100 μL larutan dapar karbonat 0,2 M pH 9,2 dan 100 μg /100 μL larutan SnCl_2 . Ke dalam larutan tersebut, masing-masing ditambahkan manitol dengan konsentrasi bervariasi yaitu 1; 2,5 dan 5 mg. Larutan diatur pada pH 6 - 6,5 kemudian ditambahkan larutan natrium pertechnetat ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) dengan aktivitas 15-20 mCi dan volumenya tergantung pada konsentrasi radioaktif Tc-pertechnetat pada saat itu kemudian lalu diinkubasi di air mendidih selama 15 menit.

2.5. Pengaruh penambahan asam gentisat

Ke dalam satu seri vial dimasukkan sebanyak 500 μg CTMP dalam 100 μL larutan dapar karbonat 0,2 M pH 9,2 dan 100 μg /100 μL larutan SnCl_2 . Ke dalam larutan tersebut, masing-masing ditambah dengan 1mg/100 μL , 2mg/200 μL dan 3mg/300 μL asam gentisat (konsentrasi 10mg/mL) untuk penambahan orde mg dan 2 μg /50 μL , 4 μg /100 μL , 10 μg /250 μL asam gentisat (konsentrasi 40 μg /mL) untuk penambahan orde μg . Campuran reaksi diatur pH 6-6,5 kemudian ditambahkan larutan natrium pertechnetat ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) dengan aktivitas 1-5 mCi. Volume akhir dijadikan 500 μL dengan penambahan H_2O . Larutan diinkubasi di air mendidih selama 15 menit. Efisiensi penandaan

CTMP ditentukan dengan metode kromatografi kertas.

2.6. Pengaruh penambahan asam askorbat

Ke dalam satu seri vial dimasukkan sebanyak 500 μg CTMP dalam 100 μL larutan dapar karbonat 0,2 M pH 9,2 dan 100 μg /100 μL larutan SnCl_2 . Ke dalam larutan tersebut, masing-masing ditambah dengan 1mg/100 μL dan 2mg/200 μL asam askorbat (konsentrasi 10mg/mL) untuk penambahan orde mg dan 2 μg /50 μL , 4 μg /100 μL , 10 μg /250 μL asam askorbat (konsentrasi 40 μg /mL) untuk penambahan orde μg . Campuran reaksi diatur pH 6-6,5 kemudian ditambahkan dengan larutan natrium pertechnetat ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) dengan aktivitas 1-5 mCi. Volume akhir dijadikan 500 μL dengan penambahan H_2O . Larutan diinkubasi di air mendidih selama 15 menit. Efisiensi penandaan CTMP ditentukan dengan metode kromatografi kertas.

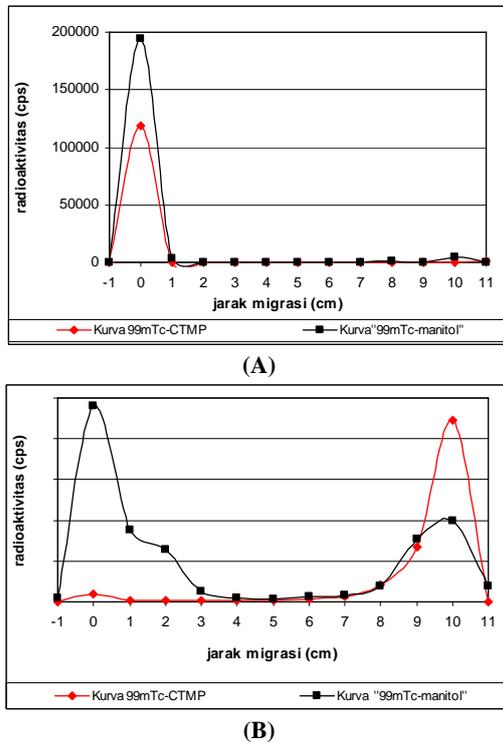
2.7. Pengaruh asam para amino benzoat

Ke dalam satu seri vial dimasukkan sebanyak 500 μg CTMP dalam 100 μL larutan dapar karbonat 0,2 M pH 9,2 dan 100 μg /100 μL larutan SnCl_2 . Ke dalam larutan tersebut, masing-masing ditambahkan asam para amino benzoat dengan konsentrasi 2 μg /50 μL , 4 μg /100 μL , 10 μg /250 μL (konsentrasi 40 μg /mL). Campuran reaksi diatur pH 6-6,5 kemudian ditambahkan larutan natrium pertechnetat ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) dengan aktivitas 1-5 mCi. Volume akhir dijadikan 500 μL dengan penambahan H_2O . Larutan diinkubasi di air mendidih selama 15 menit. Efisiensi penandaan CTMP ditentukan dengan metode kromatografi kertas.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian terdahulu [5] sudah diperoleh kondisi dan komposisi optimal penandaan CTMP dengan teknesium-99m yaitu 500 μg CTMP dan 100 μg SnCl_2 yang dilarutkan dalam dapar karbonat pH 9,2, dengan pH akhir sediaan 6,0 - 6,5. Seperti yang sudah dikemukakan di atas, radiofarmaka yang sudah dipakai saat ini adalah MDP. Dalam penggunaannya untuk diagnosis tulang, radiofarmaka ^{99m}Tc -MDP biasanya disuntikkan secara intravena dengan aktivitas Teknesium-99m >15 mCi. Mengacu pada aktivitas MDP tersebut, maka penandaan CTMP dilakukan

dengan aktivitas sekitar 20 mCi (atau > 15 mCi).

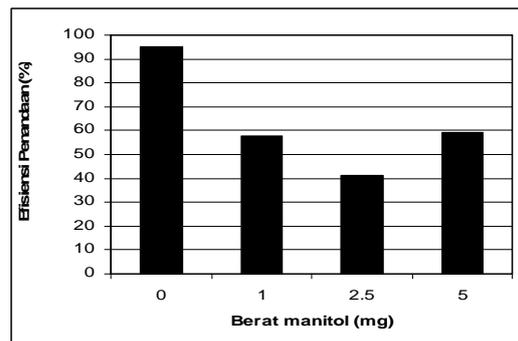


Gambar 1. Kromatogram CTMP dan Manitol bertanda Teknesium-99m A (Fase Gerak Aseton); B (Fase Gerak NaCl)

Berdasarkan formula yang diperoleh dari optimasi penandaan, berat akhir senyawa yang terkandung didalam setiap kit sangat kecil (orde mikrogram). Oleh sebab itu, dilakukan penambahan zat aditif dalam formulasi berupa bahan pengisi. Zat aditif lain berupa bahan penstabil yang bersifat antioksidan akan mencegah terjadinya oksidasi dan dimaksudkan untuk memperpanjang umur kit. Beberapa radiofarmaka yang mempunyai volume kit yang sangat kecil, seperti kit DTPA, HIDA, MIBI, biasanya menambahkan manitol berkisar antara 2 – 20 mg [8]. Dalam kit radiofarmaka, bahan pengisi tidak boleh bereaksi dengan radionuklida atau dengan bahan lain dalam kit yang dapat menurunkan efisiensi penandaan dan tidak boleh mempengaruhi biodistribusi radiofarmaka dalam tubuh. Dalam penelitian ini, dilakukan evaluasi penandaan kit (cair) CTMP dengan teknesium-99m dengan menambahkan manitol sebagai bahan pengisi dengan jumlah yang bervariasi sebanyak 1; 2,5 dan 5 mg. Pengaruh manitol terhadap penandaan CTMP dengan teknesium ditentukan dengan teknik

kromatografi kertas dan hasilnya ditunjukkan pada Gambar 1 dan 2.

Pada Gambar 1 dapat dilihat kromatogram hasil penandaan manitol dan CTMP dengan radionuklida Teknesium-99m. Kondisi penandaan manitol dengan ^{99m}Tc dilakukan sama seperti kondisi penandaan CTMP dengan Teknesium-99m. Pada Gambar 1A, kromatogram menggunakan eluen aseton dan gambar 1B adalah kromatogram dengan menggunakan eluen NaCl fisiologis. Baik gambar 1A maupun 1B, yaitu hasil penandaan CTMP dan manitol dengan Teknesium-99m memperlihatkan kromatogram yang sama yaitu memberikan puncak dengan Rf 0 dan 1. Untuk sediaan $^{99m}\text{Tc-CTMP}$ puncak pada Rf 0 yang terlihat pada Gambar 1A adalah campuran $^{99m}\text{Tc-CTMP}$ dan $^{99m}\text{Tc-tereduksi}$ (TcO_2) dan puncak pada Rf 1 adalah senyawa teknesium perteknetat bebas (TcO_4^-), sementara puncak Rf 0 pada Gambar 1B adalah $^{99m}\text{Tc-tereduksi}$ dan pada Rf 1 adalah campuran senyawa $^{99m}\text{Tc-CTMP}$ dan $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Pada sediaan hasil penandaan manitol dengan ^{99m}Tc pada kondisi yang sama dengan kondisi penandaan $^{99m}\text{Tc-CTMP}$, belum diketahui secara pasti bentuk senyawa pada Rf 0 dan Rf 1. Perbedaan yang terlihat pada kromatogram manitol dan CTMP bertanda teknesium-99m adalah intensitas setiap puncak. Pada Gambar 1B terlihat perbedaan yang sangat signifikan, dimana untuk sediaan $^{99m}\text{Tc-CTMP}$, intensitas pada puncak pada Rf 0 sangat kecil sementara puncak yang sama pada hasil penandaan manitol intensitasnya sangat tinggi.



Gambar 2. Pengaruh manitol terhadap efisiensi penandaan $^{99m}\text{Tc-CTMP}$

Kondisi yang berlawanan intensitas pada Rf 1 untuk sediaan $^{99m}\text{Tc-CTMP}$ sangat tinggi sementara pada sediaan manitol intensitasnya lebih rendah. Dihubungkan dengan hasil penandaan CTMP dan pengaruh manitol pada penandaan CTMP pada Gambar 2, terlihat

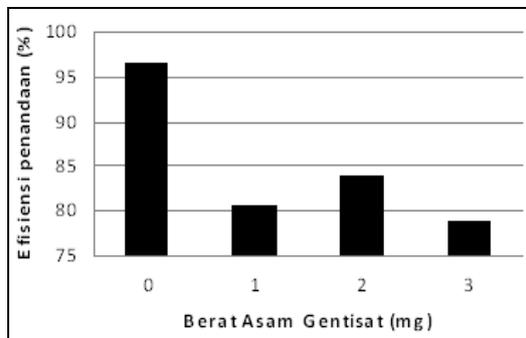
adanya penurunan efisiensi ^{99m}Tc -CTMP. Penurunan efisiensi penandaan tersebut tidak linear dimana penambahan manitol 5 mg memberikan efisiensi penandaan CTMP hampir sama dengan penambahan satu mg.

Efisiensi penandaan CTMP masing-masing diperoleh 57,9 % dan 59,1%; sementara penambahan 2,5 mg manitol efisiensi penandaan lebih rendah yaitu 41,4%. Hal yang terpenting pada penelitian ini adalah perbedaan efisiensi penandaan ^{99m}Tc -CTMP dengan ditambah dan tanpa manitol sangat signifikan.

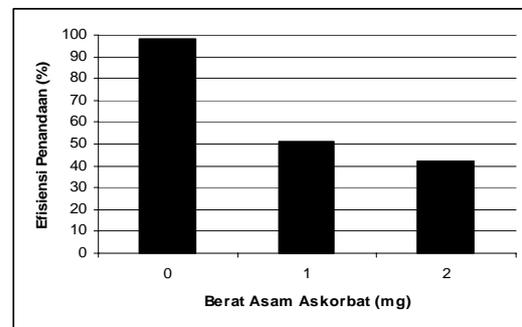
Timah (II) klorida (SnCl_2) adalah salah satu bahan yang berfungsi sebagai reduktor untuk mereduksi $^{99m}\text{TcO}_4^-$ menjadi ^{99m}Tc -tereduksi (yaitu ^{99m}Tc dengan tingkat oksidasi yang lebih rendah). Timah (II) klorida tersebut dapat teroksidasi selama kit disimpan. Senyawa yang bersifat anti oksidan dapat membantu untuk menstabilkan kit seperti asam askorbat, asam gentisat dan PABA. Tetapi harus diketahui apakah ketiga macam senyawa tersebut berpengaruh pada efisiensi penandaan, maka dilakukan penambahan kedua bahan tersebut dalam formula kit CTMP jumlah zat penstabil dilakukan dalam orde mikrogram dan miligram. Hasil yang diperoleh ditunjukkan pada Gambar 3, 4 dan 5.

Pengaruh asam gentisat terhadap efisiensi penandaan CTMP (Gambar 3) menunjukkan bahwa dengan menambahkan 1-3 mg asam gentisat dalam komposisi kit CTMP menurunkan efisiensi penandaan sampai < 90%. Dari lima kali percobaan terlihat bahwa dengan adanya penambahan asam gentisat selain penurunan efisiensi penandaan CTMP juga penurunan presisi dimana dengan adanya asam gentisat standar deviasi diperoleh sekitar 5% sementara tanpa asam gentisat hanya 1,5%. Efisiensi penandaan CTMP tanpa penambahan asam gentisat diperoleh 96,5% , dengan penambahan 1, 2 dan 3mg asam gentisat diperoleh efisiensi penandaan masing-masing $80,7 \pm 4,9\%$; $84,0 \pm 7,1\%$ dan $79,0 \pm 5,0\%$.

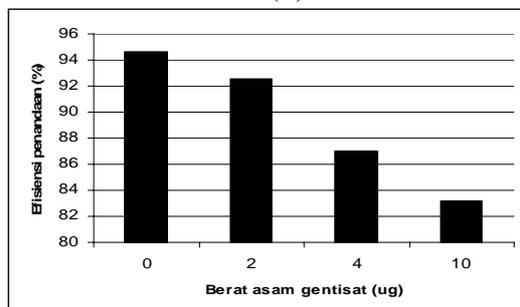
Untuk mengetahui efek penambahan asam gentisat dalam orde yang lebih kecil (μg), dilakukan penelitian dengan menambahkan asam gentisat masing-masing sebanyak 2, 4 dan $10\mu\text{g}$. Walaupun jumlah penambahan sangat kecil (dalam orde μg), pengaruh penurunan efisiensi penandaan CTMP cukup signifikan. Efisiensi penandaan CTMP diperoleh 92%, 87% dan 83% masing-masing untuk penambahan 2, 4 dan $10\mu\text{g}$ asam gentisat (Gambar 4), sedangkan tanpa penambahan asam gentisat diperoleh efisiensi penandaan sebesar 95 %.



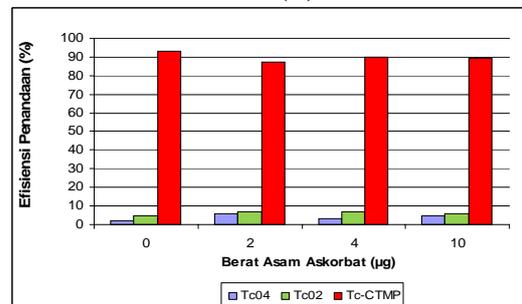
(A)



(A)



(B)



(B)

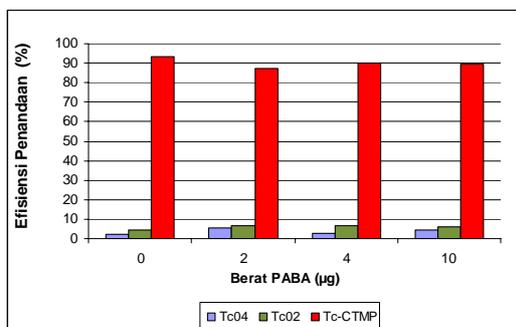
Gambar 3. Pengaruh asam gentisat terhadap efisiensi penandaan ^{99m}Tc - CTMP (A). Orde milligram, (B). Orde mikrogram

Gambar 4. Pengaruh asam askorbat terhadap efisiensi penandaan ^{99m}Tc - CTMP (A). Orde milligram, (B). Orde mikrogram

Gambar 4 menunjukkan bahwa asam askorbat berpengaruh terhadap efisiensi penandaan. Penambahan asam askorbat orde miligram masing-masing 1 dan 2 mg menyebabkan efisiensi penandaan turun hingga 51,91% dan 42,11% sedangkan penambahan asam gentisat menyebabkan efisiensi penandaan turun menjadi 88,86%.

Selain faktor zat aditif, diteliti pula kestabilan radiofarmaka dengan variasi pengenceran. Larutan radioaktif dengan konsentrasi yang tinggi akan mudah terdegradasi yang disebabkan oleh radiolisis yang dapat menghasilkan radikal bebas. Radikal ini akan merusak senyawa yang ada dalam kit, sehingga kit menjadi tidak stabil. Dalam percobaan ini diuji kestabilan beberapa variasi konsentrasi radiofarmaka ^{99m}Tc -CTMP dalam waktu 4 jam pengamatan untuk mengetahui konsentrasi radioaktif yang sesuai pada penandaan CTMP.

Penambahan asam askorbat dalam orde mikrogram memberikan efek pada penurunan efisiensi penandaan, tapi penurunannya sangat kecil yaitu sekitar 2 %. Dengan penurunan efisiensi penandaan yang kecil tersebut, dapat dipertimbangkan penggunaan asam askorbat dalam orde mikrogram dengan mempertimbangkan faktor-faktor lain seperti efek meningkatkan kestabilan, pengaruh terhadap biodistribusi dan uji biologis yang lain.



Gambar 5. Pengaruh PABA terhadap efisiensi penandaan ^{99m}Tc -CTMP (orde mikrogram)

Zat penstabil untuk kit MDP [9] ditambahkan PABA. Hal yang sama dilakukan untuk kit CTMP. Hasilnya seperti ditampilkan pada Gambar 5. Dengan penambahan PABA 2-10 μg menurunkan efisiensi penandaan sekitar 2%. Pengaruh yang kecil ini dapat dipertimbangkan untuk digunakan apabila efek untuk meningkatkan stabilitas kit sangat berarti.

4. KESIMPULAN

Penambahan zat aditif berupa manitol (sebagai bahan pengisi) dan asam gentisat, asam askorbat serta asam para amino benzoat (sebagai zat penstabil), berpengaruh secara signifikan terhadap efisiensi penandaan pada orde mg (<90%). Namun pada orde μg , asam askorbat dan asam para amino benzoat mempunyai pengaruh yang sangat kecil yang ditunjukkan dengan persentase efisiensi penandaan sekitar 90%. Oleh karena itu, asam askorbat dan asam para amino benzoat dapat dipertimbangkan untuk digunakan sebagai bahan penstabil dalam orde μg (2-10 μg). Asam askorbat dan asam para amino benzoat dapat digunakan sebagai bahan penstabil apabila pada penelitian selanjutnya, kedua senyawa tersebut tidak berpengaruh terhadap hasil uji biodistribusi dan uji biologis lain.

5. UCAPAN TERIMAKASIH

Dengan selesainya penelitian ini, kami mengucapkan banyak terima kasih kepada Bapak Epy Isabela dan Bapak Rd sukendar serta Revi dan Mira yang sudah banyak membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

6. DAFTAR PUSTAKA

- VOLKERT W.A., GOECKELER W.F., Therapeutic radionuclide: Production and decay property considerations, *J. Nuclear Medicine* **32** (1991) 174-185.
- SAHA, G.B., *Fundamental of Nuclear Pharmacy*. 5 th ed. Spriner, USA (2004)
- KOTHARI, K., SAMUEL, G., BANERJEE. S., UNNI, P.R., SARMA, H.D., ^{186}Re -1,2,8,11-Tetraaza cyclotetradecyl-1,2,8,11-tetramethylene phosphonic acid: A novel agent for possible use in metastatic bone-pain palliation, *Nucl. Med. and Biol*, **28** (2001) 709-717.
- HASHIMOTO, K., Labelling of aminomethylenephosphonat derivatives with generator-produced ^{188}Re , and study of their stability, *Appl. Radiat. Isot.* **51** (1999) 307-313.
- MISYETTI, DARUWATI, I., Penandaan CTMP dengan Teknesium-99m untuk radiofarmaka penyidik kanker tulang. *Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia*. **9**(2) 2008:79-88.

6. **DARUWATI, I., MISYETTI, MAULA EKA SRIYANI,** Karakterisasi fisiko-kimia radiofarmaka CTMP (Jurnal Widyariset LIPI, belum terbit)
7. **SUMPENA, Y., SUGIHARTI, R.J., HALIMAH, I., SOFYAN, R.,** Evaluasi biologis radiofarmaka ^{99m}Tc -CTMP untuk pencitraan tulang pada hewan percobaan. (akan disajikan pada seminar di PTKMR Oktober 2009)
8. **IAEA.** Technetium-99m Radiopharmaceuticals: Manufacture of Kits. IAEA technical reports series no 466 (2008)
9. **KIRKLAND-QUEBEC.** Drax Image Kit For The Preparation of Technetium-99m Medronate injection. Canada. April 1998.