

ANALISIS FISIKO-KIMIA DAN BIODISTRIBUSI SKANDIUM-46 BLEOMYCIN

Duyeh Setiawan, Azmairit Aziz, M.Basit, Nana S, Titin SM, Yanuar S, Iswahyudi

Pusat Sains dan Teknologi Nuklir Terapan – BATAN
Jl. Tamansari No.71 Bandung 40132
E-mail: d_setiawan@batan.go.id

ABSTRAK

ANALISIS FISIKO-KIMIA DAN BIODISTRIBUSI SKANDIUM-46 BLEOMYCIN. Senyawa bertanda skandium-46 bleomycin ($^{46}\text{Sc-BLM}$) menarik untuk dikembangkan sebagai sediaan yang mempunyai karakteristik gabungan terapi karena sifat antineoplastik dari ^{46}Sc dan antibiotik dari bleomycin. Radioisotop ^{46}Sc diperoleh dengan proses iradiasi target $^{45}\text{Sc}_2\text{O}_3$ alam dalam reaktor Siwabesy oleh neutron termal pada fluks $> 10^{14} \text{ n}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$. Sediaan radioisotop yang dihasilkan berbentuk skandium klorida ($^{46}\text{ScCl}_3$) yang selanjutnya digunakan untuk penandaan bleomycin (BLM). Hasil analisis fisiko-kimia, senyawa $^{46}\text{Sc-BLM}$ dalam kondisi yang optimal, diperoleh dengan persentase penandaan sebesar 80 %, larutan jernih, pH 5, kemurnian radiokimia diatas 95 % ditunjukkan oleh metode kromatografi lapisan tipis (ITLC), masih stabil selama 2 hari pada temperatur kamar. Studi biodistribusi $^{46}\text{Sc-BLM}$, dilakukan menggunakan tikus putih percobaan. Hasil yang diperoleh menunjukkan terjadi penumpukan senyawa bertanda $^{46}\text{Sc-BLM}$ pada paru-paru, hati dan limpa dengan pola yang serupa dengan senyawa bertanda bleomycin lainnya.

Katakunci: bleomycin, Sc-46, biodistribusi, penandaan

ABSTRACT

PHYSICO-CHEMICAL AND BIODISTRIBUTION ANALYSIS SCANDIUM-46 BLEOMYCIN. The Labeled compound of scandium-46 bleomycin ($^{46}\text{Sc-BLM}$) is interesting to be developed as the radiopharmaceutical which have characterized the combination therapy because of antineoplastic and antibiotics properties of ^{46}Sc and bleomycin respectively. Radioisotope ^{46}Sc was obtained by irradiation nature $^{45}\text{Sc}_2\text{O}_3$ in the Siwabesy by neutron thermal at fluks $> 10^{14} \text{ n}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$. Radioisotope obtained was in the form scandium chloride ($^{46}\text{ScCl}_3$) which was further used for labeling of bleomycin (BLM). Physico-chemical analysis of $^{46}\text{Sc-BLM}$ in optimum condition results: 80 % percentage labeled, clarity, pH 5, above 95 % radiochemical purity shown by the thin chromatography (ITLC) methods, and still stable for 2 days at room temperature. A biodistribution study of $^{46}\text{Sc-BLM}$ have been done by using white mice experiments. The results showed the accumulation of $^{46}\text{Sc-BLM}$ where in the lungs, liver and spleen and has similar mayor pattern to the other bleomycin labeled compounds.

Keywords: bleomycin, Sc-46, biodistribution, labeling

1. PENDAHULUAN

Bleomycin adalah jenis antibiotik yang digunakan secara luas untuk kemoterapi kanker. Penandaan bleomycin dengan radioisotop golongan bi/trivalent dapat menghasilkan senyawa bertanda aktif yang secara farmakologi dapat

digunakan untuk diagnostik, dan/atau radioterapi tergantung pada jenis peluruhan radioisotopnya [1]. Sifat fisiko-kimia dan biodistribusi senyawa bertanda atau kompleks bleomycin dengan radioisotop golongan trivalent lantanida sudah banyak dipelajari sebelumnya. Diantara golongan lantanida tersebut, adalah radioisotop iterbium-175

dikomplekskan dengan bleomycin, kompleks ini menunjukkan memiliki sifat fisiko-kimia dan biodistribusi pada organ hati dan limpa [2]. Selanjutnya dilaporkan bahwa senyawa kompleks lantanida dari $^{166}\text{Ho(III)}$ -bleomycin telah dipreparasi untuk digunakan terapi jaringan neoplastik. Hasil penelitian menunjukkan senyawa kompleks tersebut terlokalisasi yang tinggi pada tumor dengan latar belakang tubuh yang lebih rendah. Berdasarkan data tersebut untuk keperluan klinis diagnosis dan radioterapi dapat menggunakan senyawa bertanda lantanida-bleomycin [3]. Penanganan kanker payudara manusia berdasarkan *xenograft uptake* untuk senyawa bertanda ^{153}Sm -bleomycin telah dilaporkan oleh Samani AB dkk [4]. Kriteria dalam pemilihan radioisotop yang cocok untuk keperluan terapi tidak hanya berdasarkan pada sifat-sifat fisiknya seperti waktu paruh, karakteristik peluruhan, jarak tembus, dan energi dari partikel yang dipancarkan, tetapi juga berdasarkan pada lokalisasinya yang spesifik dan sifat farmakokinetik. Radioisotop ^{46}Sc mempunyai waktu paruh 83,8 hari, pemancar beta ($E\beta = 0,35$ MeV) dan gamma ($E\gamma = 889, 1120$ keV), sangat ideal untuk mempelajari aspek kimia, stabilitas, dan biodistribusi dari kompleks scandium untuk studi klinis [5,6].

Radioisotop ^{46}Sc selain sesuai dengan kriteria pemilihan radioisotop untuk diagnostik atau terapi, juga sangat layak untuk diproduksi berskala besar menggunakan reaktor nuklir dengan fluks neutron medium yang menghasilkan aktivitas dan kemurnian radionuklida serta radiokimia yang memadai. Radioisotop ^{46}Sc telah dianggap sebagai radioisotop menjanjikan untuk mengembangkan radiofarmaka. Sebagai kelanjutan dari mengembangkan radiobertanda bleomycin menggunakan berbagai radioisotop untuk terapi atau diagnostik [7,8], maka pada penelitian ini akan dilakukan analisis fisiko-kimia, stabilitas dan biodistribusi senyawa bertanda ^{46}Sc -bleomycin sebagai kompleks untuk terapi yang potensial.

2. TATA KERJA

2.1 Bahan kimia dan peralatan

Bahan kimia yang digunakan dalam penelitian adalah radioisotop $^{46}\text{ScCl}_3$ produksi PSTNT-BATAN Bandung berdasarkan prosedur yang dilaporkan oleh Anggraeni dkk (9). Asam klorida, ammonia *solution*, natrium hidroksida, natrium asetat semua buatan E.Merck (Darmstadt, Germany) dengan kemurnian tingkat analitis, akuabides steril dan NaCl 0,9% bebas pirogen buatan IPHA *Laboratories*, kertas timbang, ITLC-SG (*Instant Thin Layer Chromatography*), kertas

indikator pH universal, bleomycin sulfat buatan Sigma-Aldrich B 5507 (BLM). Sedangkan peralatan yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari neraca analitik Mettler Toledo AL 204, pemanas (*Thermolyne*) merek Nuova II, *vortex mixer* Hwashin Technology Company 250 VM, *dose calibrator* CRC-55tR, pencacah spektrometer- γ saluran ganda (MCA) dengan detektor HPGe Canberra DSA-1000, pencacah- γ saluran tunggal (SCA) ORTEC model 402 A, *Chamber* kromatografi kertas, oven Heraeus T.5050, gelas kimia, gelas ukur, pipet ukur, pipet tetes, pengaduk magnetik, vial gelas, pipet mikro (*Thermo Scientific*), jarum suntik (*terumo syringe*), pinset, gunting, tabung reaksi, dan sarung tangan (*Sensi Gloves*). Hewan percobaan : Spesies tikus putih (*Rattus norvegicus*), *Strain* : SD (Sprague Dawley), jenis kelamin : jantan dan betina, Umur : 2 – 3 bulan, Berat badan : 250 – 300 gram.

2.2 Penandaan bleomycin (BLM) dengan $^{46}\text{ScCl}_3$

Penandaan bleomycin oleh $^{46}\text{ScCl}_3$ mengacu metode yang dilaporkan sebelumnya [5] dengan melakukan perubahan kondisi pH. Larutan $^{46}\text{ScCl}_3$ (3-4 mCi) dalam 2 mL HCl 1 M dipindahkan ke botol 2 ml, selanjutnya diuapkan dengan sedikit pemanasan di bawah aliran gas nitrogen sampai hampir kering, kemudian ditambah 0,5 mL larutan NaCl 0,9 % dan diperoleh aktivitas $^{46}\text{ScCl}_3 \approx 0,6$ mCi, pH 1. Selanjutnya pH larutan tersebut di atur sampai pH 6 dengan menambahkan larutan buffer natrium asetat 1 M sebanyak 1 mL. Kemudian ditambahkan larutan stok BLM (3 mg/ml) dalam air. Campuran tersebut diaduk pada suhu kamar selama 54 jam.

2.3 Uji kualitas ^{46}Sc -BLM

Uji kualitas meliputi penentuan kemurnian radiokimia sediaan ^{46}Sc -BLM dengan mengacu kepada metode kromatografi menggunakan kertas Whatman No. 2 sebagai fase diam dan larutan DTPA 10 mM sebagai fase gerak [5]. Sedangkan dalam percobaan ini digunakan campuran NH_3 dengan H_2O (1:25) sebagai fase gerak dan ITLC-SG sebagai fase diam. Penentuan kemurnian radiokimia dilakukan dengan masing-masing menotolkan cuplikan larutan $^{46}\text{ScCl}_3$ dan ^{46}Sc -BLM pada jarak 1 cm di bagian bawah kertas ITLC-SG, kemudian kertas dimasukkan ke dalam bejana yang telah jenuh oleh fase gerak. Elusi dilakukan sampai jarak migrasi fase gerak mencapai 11 cm. Kemudian kertas dikeringkan, dipotong-potong setiap 1 cm dan dicacah dengan alat pencacah- γ saluran tunggal (SCA).

2.4 Stabilitas kompleks $^{46}\text{Sc-BLM}$

Uji stabilitas didasarkan pada studi sebelumnya yang dilakukan untuk radiopenandaan bleomycin lainnya [10,11]. Cuplikan larutan $^{46}\text{Sc-BLM}$ disimpan pada suhu kamar selama 2, 3, 7 dan 8 hari. Kemudian diperiksa kemurnian radiokimia dari $^{46}\text{Sc-BLM}$ sesuai waktu (hari) penyimpanan dengan cara seperti uji kualitas (item 2.3).

2.5 Biodistribusi $^{46}\text{Sc-BLM}$ menggunakan tikus percobaan.

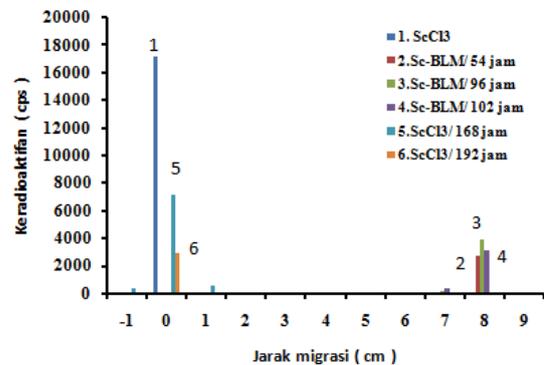
Biodistribusi yang dilakukan dengan tikus percobaan ini berdasarkan persetujuan etik (*Ethical Approval*) Penggunaan Dan Pemeliharaan Hewan Percobaan Nomor : 002/KEPPHP-BATAN/XII/2014 yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Badan Tenaga Nuklir Nasional. Masing-masing tikus ($n=6$) dimasukkan kedalam alat untuk penyuntikan, lalu ekor tikus dibersihkan dengan alcohol 70 % sampai didapatkan vena bagian ekor kelihatan. Kemudian menginjeksi senyawa kompleks $^{46}\text{Sc-bleomycin}$ (3 ekor tikus) dan $^{46}\text{ScCl}_3$ (3 ekor tikus) secara intra vena melalui ekor tikus dengan volume 0,2 ml dan aktivitas $\pm 0,04$ mCi, dan injeksi menggunakan *syringe* merk Terumo untuk volume 1 ml. Biarkan tikus bebas dalam kandang dengan interval waktu yang telah ditentukan (4, 48 dan 72 jam). Kemudian tikus dikorbankan dengan cara membiusnya menggunakan ketalar dengan dosis 0,4 ml/ekor yang diinjeksi tepat di jantung tikus. Setelah tikus mati (ditandai dengan berhentinya denyut jantung dan tikus tidak bergerak-gerak lagi), selanjutnya dilakukan pembedahan dan didahului dengan mengambil sampel darah dari jantung. Setiap organ yang diperlukan diambil satu per satu, dibilas dengan NaCl fisiologis, kemudian dibungkus dengan kertas perkamen yang telah diketahui beratnya, lalu ditimbang, dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Selanjutnya tiap organ ditentukan aktivitasnya menggunakan *Single Channel Analyzer*. Persentase keradioaktifan setiap organ (% ID/g) dihitung dengan menggunakan rumus : % Keradioaktifan tiap organ = [Cacahan per organ dibagi Cacahan dosis yang diberikan] x 100 %.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Penandaan bleomycin dengan $^{46}\text{ScCl}_3$

Sistem kromatografi kertas dengan menggunakan ITLC-SG sebagai fase diam dan larutan campuran $\text{NH}_3 : \text{H}_2\text{O}$ (1:25) sebagai fase

gerak, selain dapat menentukan kondisi optimum penandaan bleomycin dengan $^{46}\text{ScCl}_3$, sekaligus menentukan kemurnian radiokimia senyawa kompleks $^{46}\text{Sc-BLM}$. Senyawa kompleks $^{46}\text{Sc-BLM}$ akan terjadi migrasi sampai $R_f = 0,8-0,9$ dikarenakan bleomycin memiliki beberapa gugus fungsi polar, sedangkan $^{46}\text{ScCl}_3$ bebas akan tetap pada $R_f = 0$ [12]. Kondisi optimum penandaan bleomycin dengan $^{46}\text{ScCl}_3$ diperoleh sebesar 80 %, berupa larutan jernih, pH 5 dengan kemurnian radiokimia diatas 95 %. Sistem kromatografi ini mempunyai keunggulan waktu lebih singkat dibandingkan dengan metode yang dilaporkan dalam literatur [1-3,5]. Kromatogram $^{46}\text{Sc-BLM}$ hasil percobaan seperti ditunjukkan pada Gambar 1.

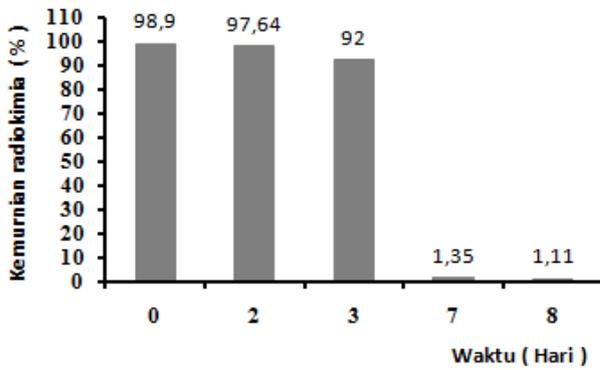


Gambar 1. Kromatogram $^{46}\text{ScCl}_3$ dan $^{46}\text{Sc-BLM}$ dengan menggunakan kertas ITLC-SG sebagai fase diam dan larutan $\text{NH}_3 : \text{H}_2\text{O}$ (1:25) sebagai fase gerak.

Gambar 1 menunjukkan bahwa waktu inkubasi terjadinya senyawa kompleks $^{46}\text{Sc-BLM}$ dimulai setelah 54 jam (seperti ditunjukkan oleh puncak 2,3 dan 4), sedangkan apabila waktu inkubasi lebih dari 168 jam menunjukkan keradioaktifan bergeser ke arah puncak 5 dan 6, menunjukkan adanya $^{46}\text{ScCl}_3$ bebas dari kompleks $^{46}\text{Sc-BLM}$ yang mengalami kerusakan.

3.2 Stabilitas kompleks $^{46}\text{Sc-BLM}$

Kestabilan senyawa kompleks $^{46}\text{Sc-BLM}$ ditentukan dengan melakukan pengukuran kemurnian radiokimia $^{46}\text{Sc-BLM}$ terhadap waktu penyimpanan pada temperatur kamar. Hasil uji stabilitas kompleks $^{46}\text{Sc-BLM}$ seperti ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2 Kromatogram senyawa kompleks ^{46}Sc -BLM dalam ITLC-SG dan $\text{NH}_3 : \text{H}_2\text{O}$ (1:25).

Gambar 2 menunjukkan bahwa kemurnian radiokimia dari senyawa kompleks ^{46}Sc -BLM terjadi penurunan setelah penyimpanan selama 2 hari. Penurunan kemurnian radiokimia dari kompleks ^{46}Sc -BLM tersebut dikarenakan terjadi adanya degradasi bleomycin menjadi senyawa yang sukar larut dalam suasana basa [5]. Disimpulkan bahwa kompleks ^{46}Sc -BLM mempunyai kestabilan selama 2 hari.

3.3 Biodistribusi kompleks ^{46}Sc -BLM

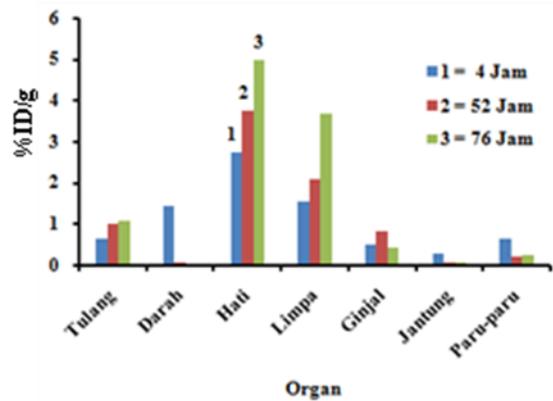
Akumulasi senyawa $^{46}\text{ScCl}_3$ banyak dalam tulang, hati, limpa dan ginjal setelah 76 jam penyuntikan. Keberadaan kation bebas $^{46}\text{Sc}^{3+}$ radioaktif yang berasal dari $^{46}\text{ScCl}_3$ ini dapat larut di dalam air dan diekskresikan melalui saluran ginjal. Pada kondisi tertentu kation $^{46}\text{Sc}^{3+}$ ditransfer kedalam plasma/protein dalam bentuk ikatan, selanjutnya terjadi akumulasi akhir menunjukkan berada di dalam hati dan limpa. Berdasarkan *bio-equality* dari golongan unsur lantanida/tri-valen dengan ion kalsium, menunjukkan bahwa kation $^{46}\text{Sc}^{3+}$ juga dapat dengan mudah diserap oleh struktur hydroxyapatit yang merupakan bahan utama tulang [2,5].

Tabel 1. Persentase %ID/g $^{46}\text{ScCl}_3$ dalam interval waktu 4, 52 dan 76 jam setelah injeksi.

No.	Organ	4 jam (%)	52 jam (%)	76 jam (%)
1.	Tulang	0,65	1,03	1,07
2.	Darah	1,45	0,07	0,05
3.	Hati	2,74	3,76	4,99
4.	Lympa	1,57	2,09	3,70
5.	Ginjal	0,51	0,84	0,44
6.	Jantung	0,30	0,09	0,08
7.	Paru-paru	0,66	0,23	0,24

Akumulasi persentase %ID/g $^{46}\text{ScCl}_3$ dirangkum pada Tabel 1.

Tabel 1 menunjukkan bahwa persentase keradioaktifan tertinggi dalam interval 76 jam setelah penyuntikan terdapat pada organ hati, limpa, tulang dan ginjal. Selain itu organ limpa adalah target akumulasi terbesar yang kedua, hal ini sebanding dengan data yang dilaporkan oleh Yousefnia dkk [1,2,5]. Pola biodistribusi senyawa $^{46}\text{ScCl}_3$ seperti ditunjukkan pada Gambar 3.

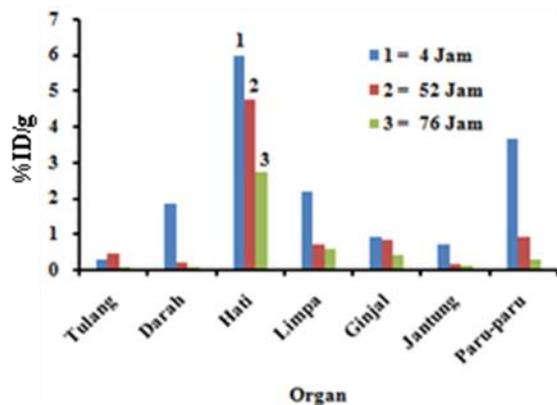


Gambar 3. Pola biodistribusi (%ID/g) terhadap interval waktu setelah injeksi $^{46}\text{ScCl}_3$.

Akumulasi senyawa kompleks ^{46}Sc -BLM setelah 4 jam penyuntikan paling banyak terdapat dalam hati, limpa dan paru-paru. Keadaan seperti ini memiliki sifat biokinetik mirip dengan bleomycin bebas [5]. Selanjutnya setelah 4 jam penyuntikan dapat diasumsikan senyawa tersebut diekskresikan melalui ginjal dengan tingkat eksponensial dalam 3 hari, sedangkan pada tulang, darah dan jantung relatif diekskresikan lebih cepat [1,5]. Akumulasi persentase %ID/g ^{46}Sc -BLM dirangkum pada Tabel 2 dan pola biodistribusi ditunjukkan pada Gambar 4.

Tabel 2. Persentase %ID/g ^{46}Sc -BLM dalam interval waktu 4, 52 dan 76 jam setelah injeksi.

No.	Organ	4 jam (%)	52 jam (%)	76 jam (%)
1.	Tulang	0,30	0,46	0,07
2.	Darah	1,85	0,20	0,09
3.	Hati	5,99	4,76	2,74
4.	Lympa	2,19	0,70	0,57
5.	Ginjal	0,91	0,84	0,44
6.	Jantung	0,70	0,15	0,12
7.	Paru-paru	3,66	0,93	0,29



Gambar 4. Pola biodistribusi (%ID/g) terhadap interval waktu setelah injeksi ⁴⁶Sc-BLM.

Gambar 4 menunjukkan perbedaan akumulasi ⁴⁶Sc-bleomycin pada organ biodistribusi dalam interval waktu 4, 52 dan 76 jam setelah injeksi. Perbedaan tersebut dapat diasumsikan bahwa pola biodistribusi senyawa kompleks ⁴⁶Sc-BLM adalah senyawa yang potensial untuk mengembangkan radiofarmaka sebagai sediaan radioterapi.

4. KESIMPULAN

Kondisi optimum formulasi ⁴⁶Sc-BLM menghasilkan persentase penandaan sebesar 80 %, kemurnian radiokimia diatas 95 % dan waktu penandaan sekitar 54 jam. Senyawa kompleks ⁴⁶Sc-BLM stabil dalam larutan air selama 2 hari pada temperatur kamar. Biodistribusi senyawa kompleks ⁴⁶Sc-BLM menggunakan tikus percobaan sampai 3 hari menunjukkan akumulasi yang signifikan terjadi pada organ hati dan limpa. Berdasarkan hasil tersebut dapat dinyatakan bahwa senyawa bertanda ⁴⁶Sc-BLM memiliki karakteristik yang sesuai untuk keperluan terapi dimasa yang akan datang.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak Hotman (PTRR-BATAN) yang telah membantu persiapan iradiasi target, serta Bapak Totti Tjiptosumirat yang telah memberi persetujuan etik (*Ethical Approval*) penggunaan dan pemeliharaan hewan percobaan (KEPPHP-BATAN).

6. DAFTAR PUSTAKA

1. YOUSEFNIA, H., JALILIAN, A.R., ZOLGHADRI, S., SAMANI, A.B., ARANI,

- S.S., and MARAGHEH, M.G., Preparation and quality control of lutetium-177 bleomycin as a possible therapeutic agent. *Nucleonika* **55**(3)(2010) 285-291.
2. AGHANEJAD, A., JALILIAN, A.R., SAMANI, A.B., ARANI, S.S., and MORADKHANI, S., Radiosynthesis and evaluation of ytterbium-175 labeled bleomycin as therepeutic agent. *Iran J Nucl Med* **22**(2)(2014)40-45.
3. ZOLGHADRI, S., JALILIAN, A.R., YOUSEFNIA, H., SAMANI, A.B., ARANI, S.S., and MARAGHEH, M.G., Development of ¹⁶⁶Ho-bleomycin as a possible therapeutic complex. *J Radioanal Nucl Chem* **285**(2010)461-467.
4. SAMANI, A.B., MARAGHEH, M.G., JALILIAN, A.R., and MAZIDI, M., Biological studies of samarium-153 bleomycin complex in human breast cancer murine xenografts for therapeutic applications. *Radiochim Acta* **98**(2010)237-242.
5. BANAEM, L.M., JALILIAN, A.R., POURJAVID, M., SAMANI, A.B., MAZIDI, M., and MARAGHEH, M.G., Preparation and quality control of scandium-46 bleomycin as a possible therapeutic agent. *Iran J Nucl Med* **20**(1)(2012)19-24.
6. MAJKOWSKA-PHILIP, A. and BILEWICZ, A., Macrocyclic complexes of scandium radionuclides as precursors for diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals. *Journal of Inorganic Biochemistry* **105**(2011)313-320.
7. JALILIAN, A.R., AKHLAGHI, M., SHIROZI, B., ABOUDZADEH, R., RAISALI, G., SALAUTI, M, and BABAI, M., ²⁰¹Tl(III)-bleomycin for tumor imaging. *Radiochim Acta* **94**(8) (2006)453-459.
8. JALILIAN, A.R., ROWSHANFARZAD, P., SABET, M., NOVINROOZ, A., and RAISALI, G., Preparation of ⁶⁸Ga-bleomycin complex as possible PET radiopharmaceutical. *J Radioanal Nucl Chem* **264**(2005)617-621.
9. ANGRAENI, R., SETIAWAN, D., dan SUKRIDO, Karakteristik radioisotop skandium-46 (⁴⁶Sc) dari bahan sasaran skandium oksida alam untuk radioterapi. Skripsi Sarjana, Jurusan Kimia-FMIPA, Universitas Jendral Achmad Yani, Indonesia (2014).
10. NEVES, M., TEIXEIRA, F.C., ANTUNES, I., MAJKOWSKA, A., GANO, L., and SANTOS, A.C., Chemical and biological evaluation of ¹⁵³Sm and ^{46/47}Sc complexes of indozolebisphosphonates for targeted

- radiotherapy. *Applied Radiation and Isotopes* **69**(2011)80-84.
11. POLOSAK, M., PIOTROWSKA, A., KRAJEWSKI, S., and BILEWICZ, A., Stability of ^{47}Sc -complexes with acyclic polyamino-polycarboxylate ligand. *J Radioanal Nucl Chem* **295**(2013)1867-1872.
 12. SETIADI, Y., SETIAWAN, D., DARUWATI, I., HASTIAWAN, I., dan BASHIROH, A.N., Sintesis dan karakterisasi kompleks

Scandium-46-*bifunctional agent* berbasis poliaminokarboksilat sebagai prekursor dalam penandaan bleomycin (Prosiding Seminar Nasional Teknologi Energi Nuklir. Denpasar, 15-16 Oktober 2015), Pusat Teknologi dan Keselamatan Reaktor Nuklir, Badan Tenaga Nuklir Nasional, Jakarta, Serpong (belum terbit).