

PEMBUATAN DAN ANALISIS FISIKO-KIMIA RADIOISOTOP SKANDIUM-47 (^{47}Sc) DARI BAHAN SASARAN TITANIUM OKSIDA ALAM

Duyeh Setiawan, Titin Sri Mulyati

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

Diterima: 28-10-2014

Diterima dalam bentuk revisi: 21-11-2014

Disetujui: 16-12-2014

ABSTRAK

PEMBUATAN DAN ANALISIS FISIKO-KIMIA RADIOISOTOP SKANDIUM-47 (^{47}Sc) DARI BAHAN SASARAN TITANIUM OKSIDA ALAM. Radioisotop skandium-47 (^{47}Sc) memiliki waktu paruh 3,35 hari, pemancar energi beta, $E_{\beta\text{max}}$ 0,441 MeV (68 %) dan 0,601 MeV (32 %), serta pemancar energi gamma, E_{γ} 159 keV (68 %). Radioisotop ^{47}Sc dihasilkan oleh iradiasi neutron cepat dari target titanium berdasarkan reaksi inti $^{47}\text{Ti} (n, p) ^{47}\text{Sc}$. Metode pemisahan ^{47}Sc menggunakan cara kromatografi kolom dengan matriks Dowex AG 50W-x4 dalam bentuk kation (H^+), selanjutnya ^{47}Sc dielusi dengan HCl 4 M. Radioisotop ^{47}Sc digunakan dalam bidang kedokteran nuklir untuk radioterapi dengan metode pencitraan. Karakteristik fisiko-kimia suatu sediaan radioisotop mempunyai peranan penting dalam penyebaran dan penimbunan di dalam tubuh. Oleh karena itu, untuk menjamin keberhasilan penggunaan sediaan radioisotop ^{47}Sc perlu dilakukan analisis fisiko-kimia yang meliputi kejernihan, pH, kemurnian radionuklida dan radiokimia serta stabilitasnya pada penyimpanan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa radioisotop ^{47}Sc berupa larutan jernih dengan rumus kimia $^{47}\text{ScCl}_3$, memiliki pH 2, konsentrasi radioaktivitas $1,086 \pm 0,0314$ mCi/mL, aktivitas jenis 2,60 mCi/mg Ti (*End of Irradiation = EOI*), kemurnian radionuklida lebih dari 98,5 %, kemurnian radiokimia $95,22 \pm 0,83$ % dan masih stabil selama 5 hari disimpan di temperatur kamar. Radioisotop ^{47}Sc yang diperoleh memiliki karakteristik fisiko-kimia untuk digunakan dalam pengembangan radiofarmaka sebagai sediaan radioterapi.

Kata kunci : ^{47}Sc , titanium oksida, radiofarmaka, radioterapi

ABSTRACT

PREPARATION AND PHYSICO-CHEMICAL ANALYSIS OF RADIOISOTOPE SCANDIUM-47 (^{47}Sc) FROM NATURAL TITANIUM OXIDE MATERIAL TARGET. Radioisotopes scandium-47 (^{47}Sc) has a half-life of 3.35 day, the energy beta transmitter $E_{\beta\text{max}}$ of 0.441 MeV (68 %) and 0.601 MeV (32 %), as well as gamma energy transmitter, E_{γ} 159 keV (68 %). Radioisotope ^{47}Sc is produced by fast neutron irradiation of the titanium targets based on nuclear reaction $^{47}\text{Ti} (n,p) ^{47}\text{Sc}$. Separation methods of ^{47}Sc was done using chromatography column with a matrix of Dowex AG 50W-x4 in a cation (H^+) form, and ^{47}Sc was eluted with 4 M HCl. Radioisotope ^{47}Sc is used in nuclear medicine for radiotherapy with imaging methods. The physico-chemical characteristics of a radioisotope has an important role in the biodistribution and bioaccumulation in the body. Therefore, in order to assure the success of usage of radioisotope ^{47}Sc , of physico-chemical characteristic is need to be analyzed which includes clarity of solution, pH, purity of radionuclide and radiochemical, stability in the storage. The results showed that the radioisotope ^{47}Sc was a clear solution with a chemical formula of $^{47}\text{ScCl}_3$, has pH of 2 with the concentration of radioactivity $1,086 \pm 0,0314$ mCi/mL, specific activity of 2.60 mCi/mg Ti (*End of Irradiation = EOI*), the radionuclide purity more than 98.50 %, radiochemical purity $95,22 \pm 0,83$ % and stable after 5 days storage in room temperature. Radioisotope ^{47}Sc that was produced has the ideal physico-chemical characteristics and can be used for the radiopharmaceutical development especially for radiotherapy.

Keywords: ^{47}Sc , titanium oxide, radiopharmaceutical, radiotherapy

1. PENDAHULUAN

Cara terapi radiofarmaka (radioterapi) adalah suatu metode medis yang menggunakan molekul bertanda radioisotop atau radionuklida, sebagai pengantar radiasi pengion spesifik dengan dosis terapi yang sesuai untuk penyakit tertentu. Cara ini paling sering digunakan untuk terapi kanker dan tumor (1-3). Faktor penting yang harus diperhatikan untuk penggunaan dengan cara terapi radiofarmaka adalah pemilihan radionuklida yang sesuai. Pemilihan radionuklida tergantung pada sifat emisi nuklir, waktu paruh, karakteristik peluruhan, ketersediaan bahan, harga target dan kemudahan produksinya (4-6).

Radionuklida pemancar beta rendah dengan energi sebesar 0,4 – 0,8 MeV dan waktu paruh beberapa hari adalah kandidat yang ideal untuk terapi tumor kecil dan kanker metastasis. Radionuklida diantara katagori tersebut adalah ^{177}Lu (lutesium-177) karena mempunyai karakteristik peluruhan yang baik seperti waktu paruh dan pancaran radiasi yang cocok untuk radioterapi ($T_{1/2} = 6$ hari, $E_{\beta} = 0,4$ MeV, dan $E_{\gamma} = 208$ keV).

Diperkirakan dengan penampang lintang dari ^{176}Lu yang besar (2100 barn), maka radionuklida ^{177}Lu dapat diproduksi dari target $^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$ alam melalui reaksi pengaktifan neutron di reaktor nuklir. Akan tetapi karena radionuklida ^{177}Lu adalah merupakan radioisotop tidak bebas pengemban (*non carrier free*) maka kemungkinan adanya pengotor isotop yang stabil dari ^{176}Lu (target) tidak dapat dihindari, sehingga kemungkinan akan memberikan masalah pada proses penandaan reseptor bio-

molekul, khususnya apabila jumlah reseptor dibatasi (1,6). Sebagai jalan keluarnya adalah ^{177}Lu yang digunakan harus bebas pengemban (*carrier free*), hal ini dapat diperoleh melalui hasil peluruhan beta dari ^{177}Yb (Iterbium-177) melalui produksi tidak langsung menggunakan target ^{176}Yb . Radionuklida ^{177}Yb diproduksi dengan cara pengaktifan neutron melalui reaksi inti



dari target ^{176}Yb yang diperkaya. Pemisahan iterbium dan lutesium tidak mudah karena unsur tersebut merupakan golongan lantanida trivalen yang berdekatan sifat kimianya (1,7). Dengan kesulitan teknik cara pemisahan yang belum dikuasai untuk produksi ^{177}Lu tersebut, maka perlu dicari alternatif radioisotop yang mempunyai karakteristik seperti ^{177}Lu .

Berdasarkan latar belakang diatas, maka secara karakteristik peluruhan dalam pemilihan radionuklida untuk permasalahan cara terapi radiofarmaka dapat menggunakan radionuklida ^{47}Sc (skandium-47). Sifat dari radionuklida ^{47}Sc hampir sama dengan ^{177}Lu , tetapi dalam pembuatannya cara pemisahan ^{47}Sc secara kimia lebih mudah, karena disebabkan oleh perbedaan sifat kimia antara ^{47}Sc dengan target Ti (titanium) setelah proses iradiasi. Radionuklida ^{47}Sc adalah pemancar sinar- β^- (0,44 MeV) dengan waktu paruh 3,35 hari. Radionuklida ^{47}Sc juga memancarkan sinar- γ (159 keV), yang cocok digunakan untuk radioperunut (8,9). Perbedaan dari radionuklida ^{47}Sc terhadap ^{177}Lu adalah penampang lintang (σ) target ^{47}Ti ($\sigma = 14$ mbarn) pada reaksi $^{47}\text{Ti}(n,p)^{47}\text{Sc}$ lebih rendah dibandingkan

target ^{176}Yb ($\sigma = 2,85$ barn) pada reaksi $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu} + \beta^-$ (1).

Saat ini penggunaan radioisotop ^{47}Sc belum dapat diterapkan untuk radiofarmaka disebabkan cara pembuatannya masih belum dikuasai, oleh karena itu dalam penelitian ini dilakukan cara pembuatan ^{47}Sc yang dapat memenuhi persyaratan untuk penandaan radiofarmaka.

Persyaratan radioisotop ^{47}Sc agar dapat dijadikan radiofarmaka harus mempunyai karakteristik produk akhir yang baik, yaitu mempunyai kemurnian radiokimia ≥ 95 % dan radionuklida ≥ 98 % serta mempunyai stabilitas maksimal (10). Penelitian ini bertujuan untuk menguasai metode pembuatan dan analisis fisiko-kimia radioisotop ^{47}Sc sehingga diperoleh karakteristik produk radioisotop ^{47}Sc yang dibutuhkan dalam pembuatan radiofarmaka untuk aplikasi radioterapi.

2. TATA KERJA

2.1. Bahan kimia dan peralatan.

Bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini adalah $^{47}\text{TiO}_2$ (E.Merck), HCl, NaOH, NH_2SO_4 , H_2SO_4 , H_2O_2 , $\text{CH}_3\text{COONH}_4$, CH_3OH , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, Resin Dowex AG-50W X4 (H^+), kertas lakmus, semua buatan E.Merck dengan kemurnian tingkat analitis, aquabidest steril buatan IPHA, kertas Whatman 3 MM dan ITLC-SG. Peralatan yang digunakan adalah detektor HPGe-MCA, pemanas (*thermolyne*) merek Nuova II, neraca mettler No seri 662749, kapsul aluminium *nuclear grade*, gelas kuarsa, jarum suntik (*terumo syringe*), vial, gelas kimia bahan pyrex 1000 mL, pipet tetes, batang pengaduk, pipet

gondok (5 mL dan 1 mL), pipet ukur (1 mL, 5 mL, dan 25 mL), gelas ukur (10 mL dan 100 mL), pinset, gunting, dan sarung tangan (*Gammed*) dengan ukuran $7\frac{1}{2}$. Serta reaktor SG-GAS (sebagai fasilitas untuk melaksanakan iradiasi bahan target)

2.2. Proses pembuatan larutan ^{47}Sc ($^{47}\text{ScCl}_3$).

2.2.1. Persiapan kolom Dowex AG-50W-X4 (H^+)

Cara persiapan kolom Dowex mengacu pada IAEA-TECDOC-1340 (11). Resin Dowex AG-50W-X4 (H^+) dimurnikan berturut - turut dengan mencuci tujuh kali dengan aquabidest, dua kali dengan etanol 95%, kemudian diikuti dibilas dengan aquabidest sampai netral, setiap kali perlakuan didekantasi. Kemudian resin dikondisikan dengan HCl 2 M setelah itu dibilas dengan aquabidest sampai netral. Kolom gelas dengan ukuran (2 cm ID x 11 cm) diisi dengan cara menuangkan suspensi Dowex AG-50-Wx4 dalam aquabidest sebanyak 35 ml. Kemudian bagian atas permukaan resin ditutup dengan *glass wool*, lalu dielusi dengan aquabidest.

2.2.2. Penyiapan target $^{47}\text{TiO}_2$ untuk iradiasi.

Masing-masing ditimbang sebanyak 500 mg ($n = 5$) target titanium dioksida alam dimasukkan ke dalam gelas kuarsa lalu ditutup dengan cara pengelasan. Gelas kuarsa ditempatkan dalam *inner capsule* yang terbuat dari bahan aluminium *nuclear grade*, lalu ditutup dengan cara pengelasan. Selanjutnya dilakukan uji kebocoran dengan

metode gelembung dalam media air (*Bubble test*). Setelah lolos uji kebocoran, selanjutnya *inner capsule* dimasukkan ke dalam *outer capsule* untuk diirradiasi dalam reaktor RSG-GA Siwabessy BATAN Serpong pada posisi iradiasi CIP (*Centre Irradiation Position*) dengan *fluks neutron* $\approx 10^{14}$ n/cm²/s selama 4 x 24 jam.

2.2.3. Proses pelarutan target ⁴⁷TiO₂ dan pemisahan.

Masing - masing target ⁴⁷TiO₂ yang telah diirradiasi dilarutkan menggunakan 140 mL H₂SO₄ pekat panas, kemudian di- evaporasi sampai volume 15 mL, lalu di- encerkan dengan 750 mL campuran yang terdiri dari 14,86 g (NH₄)₂SO₄, 62,50 mL H₂SO₄ pekat, dan 7,50 H₂O₂ 30 % (11), [peroksida diperlukan untuk mengoksidasi semua Ti dalam larutan menjadi Ti(IV)]. Selanjutnya larutan dilewatkan kedalam kolom Dowex AG 50W-x4-(H⁺) yang sebelumnya telah dikondisikan dengan HCl 2 M.

Prosedur pemisahan unsur Ti dengan Sc berdasarkan memodifikasi cara yang dilakukan Mausner et al, 2003 (11) dengan cara kolom Dowex (2.2.3) dielusi berturut- turut dengan 100 mL HCl 0,5 M lalu 100 mL HCl 1,5 M. Sedangkan ⁴⁷Sc dielusi dengan 200 mL HCl 4 N. Fraksi HCl 4 M yang mengandung ⁴⁷Sc dievaporasi sampai hampir kering, lalu ditambah 3 mL aqua regia (menghilangkan residu organik), lalu dikisat- kan dan residu yang terbentuk dilarutkan dengan 3 mL HCl 12 M (⁴⁷ScCl₃), lalu dikisat- kan dan dilarutkan kembali dengan 200 mL HCl 0,01 M.

2.3. Pengukuran aktivitas ⁴⁷Sc (⁴⁷ScCl₃).

Dari setiap proses sebanyak 1 mL larutan ⁴⁷Sc (⁴⁷ScCl₃) dimasukkan ke dalam vial 10 mL dan diukur konsentrasi radio- aktivitasnya menggunakan HPGe-MCA. Pe- ngukuran dilakukan sebanyak 3 kali ulangan masing - masing waktu pencacahan 1 jam.

2.4. Penentuan kemurnian radionuklida ⁴⁷Sc (⁴⁷ScCl₃)

Sebanyak 1 mL larutan ⁴⁷Sc (⁴⁷ScCl₃) dimasukkan kedalam vial 10 mL dan diukur dengan menggunakan detektor HPGe-MCA. Kemudian spektrum gamma yang diperoleh dianalisis.

2.5. Penentuan kemurnian radiokimia dan stabilitas ⁴⁷Sc (⁴⁷ScCl₃) (5,12).

Pemeriksaan kemurniaan radiokimia ⁴⁷Sc (⁴⁷ScCl₃) dilakukan dengan cara kromatografi ITLC-SG, dan elektroforesis. Cara kromatografi menggunakan fase diam ITLC-SG berukuran 1 cm x 10 cm, dan fase gerak (eluen) campuran amonium asetat 10 % dan methanol (1:1) yang menunjukkan pH 5. Cuplikan larutan ⁴⁷Sc (⁴⁷ScCl₃) di- totolkan pada jarak 1 cm di bagian bawah pelat ITLC-SG, kemudian kertas dimasuk- kan ke dalam bejana yang telah jenuh oleh uap eluen (fasa gerak). Elusi dilakukan sampai jarak migrasi fase gerak mencapai 8 cm. Setelah kromatogram dikeringkan di udara lalu dipotong - potong dalam bagian jarak 1 cm, kemudian masing - masing bagi- an dicacah radioaktivitasnya menggunakan perangkat pencacah saluran tunggal (*Single Chanel Analyzer*). Penentuan kemurnian radiokimia ⁴⁷Sc (⁴⁷ScCl₃) diatas diulangi untuk menguji kestabilan sediaan setiap hari

selama satu minggu. Cara elektroforesis menggunakan kertas Whatman 3 MM (2 cm x 30 cm) dan HCl 0,01 M sebagai larutan elektrolitnya, elektroforesis dilakukan selama 1 jam pada tegangan 300 volt. Kertas elektroforesis dikeringkan, dipotong-potong dan dicacah dengan pencacah saluran tunggal.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

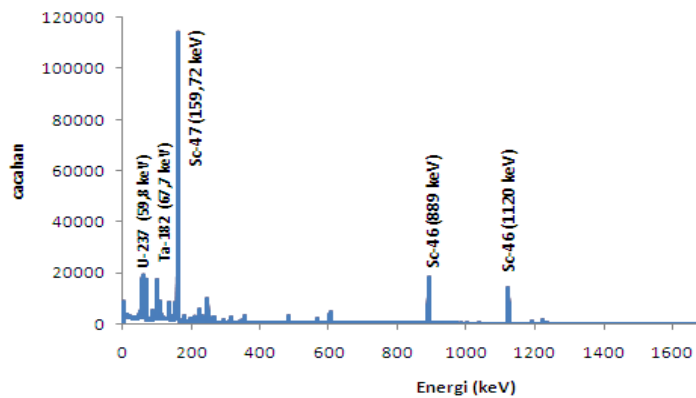
3.1. Pengukuran aktivitas ⁴⁷Sc (⁴⁷ScCl₃).

Perhitungan akhir radioisotop ⁴⁷Sc dari lima percobaan diperoleh dalam bentuk larutan jernih dengan rumus kimia ⁴⁷ScCl₃ pada pH 2, konsentrasi radioaktivitas 1,086 ± 0,0314 mCi/mL dan aktivitas jenis 2,60

mCi/mg Ti pada akhir iradiasi (*End of Irradiation = EOI*).

3.2. Penentuan kemurnian radionuklida ⁴⁷Sc (⁴⁷ScCl₃)

Kemurnian radionuklida ⁴⁷Sc ditentukan melalui analisis dengan spektrometer gamma (MCA) yaitu untuk mengetahui hasil produk aktivasi (pengotor) yang sulit dipisahkan satu terhadap lainnya. Spektrum gamma radioisotop ⁴⁷Sc hasil analisis dari lima percobaan mempunyai pola spektrum yang identik, yaitu setiap percobaan seperti ditunjukkan pada Gambar 1. Data hasil analisis spektrum gamma ⁴⁷Sc (Gb.1) seperti dirangkum dalam Tabel 1.



Gambar 1. Spektrum sinar gamma ⁴⁷Sc hasil aktivasi TiO₂ setelah 17 hari EOI

Tabel 1. Hasil analisis radionuklida dalam cuplikan ⁴⁷ScCl₃ menggunakan MCA (setelah 17 hari dari EOI).

Energi (keV)	Luas Puncak	Efisiensi	Aktivitas (μCi)	Radionuklida
1	2	3	4	5
59.83	1.03x10 ³	5.66x10 ⁻²	1.52x10 ⁻⁴	²³⁷ U
67.69	1.88x10 ³	5.52x10 ⁻²	3.01x10 ⁻⁴	¹⁸² Ta
159.72	5.59x10 ⁵	4.11x10 ⁻²	1.51x10 ⁻¹	⁴⁷ Sc
889.43	1.23x10 ³	1.08x10 ⁻²	8.56x10 ⁻⁴	⁴⁶ Sc
1120.81	1.16x10 ³	8.39x10 ⁻³	1.04x10 ⁻³	⁴⁶ Sc

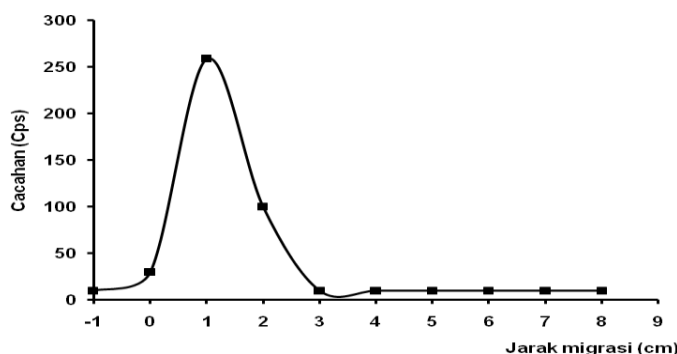
Tabel 1 menunjukkan adanya radionuklida ^{237}U hasil reaksi inti $^{238}\text{U}_{\text{nat}}(n,2n)$, talium-182 (^{182}Ta) hasil reaksi $^{181}\text{Ta}(n,\gamma)$ dan ^{46}Sc hasil reaksi inti $^{46}\text{Ti}(n,p)$. Jumlah persentase aktivitas radionuklida ^{237}U , ^{182}Ta dan ^{46}Sc tersebut adalah 1,53 % $[(1.52 \times 10^{-4}) + (3.01 \times 10^{-4}) + (8.56 \times 10^{-4}) + (1.04 \times 10^{-3})] : ((1.52 \times 10^{-4}) + (3.01 \times 10^{-4}) + (1.51 \times 10^{-1}) + (8.56 \times 10^{-4}) + (1.04 \times 10^{-3})) \times 100 \%$ atau diperoleh kemurnian radionuklida ^{47}Sc ($^{47}\text{ScCl}_3$) sebesar 100 % - 1,53 % = 98,5 %.

Radionuklida utama yang dihasilkan menggunakan target $^{47}\text{TiO}_2$ alam melalui reaksi $^{47}\text{Ti}(n,p)$ adalah ^{47}Sc . Radionuklida skandium radioaktif lainnya yang dihasilkan oleh reaksi (n,p) adalah ^{46}Sc , ^{48}Sc , ^{49}Sc , dan ^{50}Sc . Skandium - 49 ($T_{1/2} = 57,3$ menit) dan

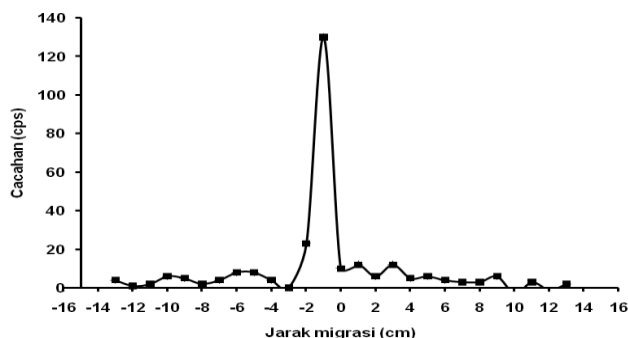
^{50}Sc ($T_{1/2} = 1,71$ menit) yang berumur pendek dan meluruh dalam beberapa jam setelah akhir iradiasi.

3.3. Penentuan kemurnian radiokimia dan stabilitas ^{47}Sc ($^{47}\text{ScCl}_3$).

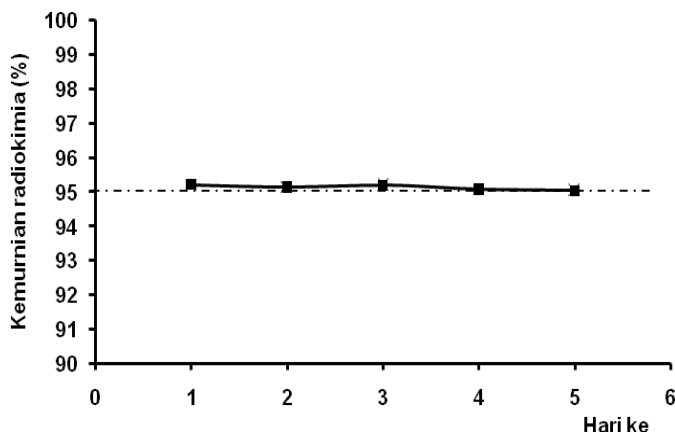
Fenomena lain yang sangat penting dalam karakterisasi produk akhir $^{47}\text{ScCl}_3$ adalah kemurnian radiokimia. Uji kemurnian radiokimia dengan cara metode kromatografi menggunakan fase diam ITLC-SG dan fase gerak metanol / ammonium asetat 50 % (1:1) pH 5, merupakan sistem kromatografi yang dapat digunakan untuk penentuan kemurnian radiokimia $^{47}\text{ScCl}_3$ (1). Kromatogram dari radioisotop ^{47}Sc ($^{47}\text{ScCl}_3$) seperti ditunjukkan dalam Gambar 2.



Gambar 2. Kromatogram ^{47}Sc ($^{47}\text{ScCl}_3$) pada larutan methanol / amonium asetat 10 % (1:1) pH 5



Gambar 3. Elektrogram ^{47}Sc ($^{47}\text{ScCl}_3$) pada larutan elektrolit HCl 0,01 M



Gambar 4. Kestabilan kemurnian radiokimia ^{47}Sc ($^{47}\text{ScCl}_3$)

Gambar 2 diketahui bahwa ^{47}Sc ($^{47}\text{ScCl}_3$) menunjukkan puncak radioaktivitas tunggal pada harga $R_f = 0,1$ dan mempunyai kemurnian radiokimia $95,22 \pm 0,83$ %. Hasil uji elektroforesis dari ^{47}Sc ($^{47}\text{ScCl}_3$) ditunjukkan pada Gambar 3.

Gambar 3 menunjukkan bahwa $^{47}\text{Sc}^{3+}$ merupakan spesi kimia yang bermuatan positif dan bermigrasi ke katoda ($R_f = 0,1$), hal ini membuktikan bahwa ikatan yang terjadi pada Skandium-47 tri klorida stabil dan berada pada bilangan oksidasi 3^+ . Tetapi jika kondisi $^{47}\text{ScCl}_3$ dinetralkan ($\text{pH} > 5$) dengan penambahan NaOH, maka akan diperoleh endapan / koloid $^{47}\text{Sc}(\text{OH})_3$. Spesi koloid ini bersifat netral, sehingga tidak menunjukkan migrasi baik ke arah katoda maupun anoda.

Kestabilan senyawa $^{47}\text{ScCl}_3$ dapat diuji dengan cara menentukan kemurnian radiokimia dan hasil pengamatan secara kromatografi kertas diperoleh seperti pada Gambar 4.

Gambar 4 menunjukkan hasil uji kestabilan larutan sediaan $^{47}\text{ScCl}_3$ sampai 5 hari dapat mempertahankan kemurnian

radiokimia sebesar $95,14 \pm 0,06$ % pada suhu kamar.

4. KESIMPULAN

Karakteristik radioisotop ^{47}Sc diperoleh dalam bentuk larutan jernih dengan rumus kimia $^{47}\text{ScCl}_3$ pada pH 2, konsentrasi radioaktivitas $1,086 \pm 0,0314$ mCi/mL dan aktivitas jenis 2,60 mCi/mg Ti (*End of Irradiation = EOI*). Diperoleh kemurnian radionuklida lebih dari 98 %, kemurnian radiokimia $95,22 \pm 0,83$ % dan stabil sampai 5 hari pada temperatur kamar. Berdasarkan hasil yang diperoleh, radioisotop $^{47}\text{ScCl}_3$ dari bahan sasaran titanium oksida alam memiliki karakteristik fisiko-kimia yang cukup baik untuk digunakan dalam pengembangan radiofarmaka sebagai sediaan radioterapi.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada bapak Hotman Lubis dan bapak Abidin dari PTRR-BATAN yang telah membantu dalam persiapan iradiasi sasaran di RSG-GAS Serpong.

6. DAFTAR PUSTAKA

1. Bartos B, Majkowska A, Kasperek A, Chajduk E, Bilewicz A. New separation method of non-carrier-added ^{47}Sc from titanium target. *Radiochim. Acta* 2012;100 : 457-461.
2. Serena, Borso, Elisa, Al Sharif, Abedallatif A, Boni, Giuseppe, Mariani, Giuliano. Radiopharmaceuticals for pain palliation therapy in patients with skeletal metastases and their possible integration with chemotherapy. *Alasbimn Journal* 2010;13:51-55.
3. Davood B, Peiman H, Babak F, Arash K, Ali G, Hamidreza M, Mohsen S, Farnaz AH, Ali K, Armaghan FE, Mohammad. Effectiveness and complications of ^{153}Sm -EDTMP in palliative treatment of diffuse skeletal metastases. *Iran J Nucl Med* 2013;21(1):26-32.
4. Setiawan D, Basit M. Pembuatan radionuklida praseodymium-142 untuk aplikasi terapi. *Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi Nuklir-PTNBR-BATAN Bandung*, 22 Juni 2011.
5. Yousefnia H, Amir R, Jalilian, Zolghadri S, Samani AB, Arani SS, Maragheh MG. Preparation and quality control of lutetium-177 bleomycin as a possible therapeutic agent, *J. Nucleonica* 2010;55(3): 285-291.
6. Knapp Jr FF. Future prospects for medical radionuclide production in the high flux isotope reactor (HFIR) at the oak ridge nasional laboratory (ORNL). *Ann Nucl Med Sci* 2001;14:109-118.
7. Magdalena P, Agata P, Seweryn K, Aleksander B. Stability of ^{47}Sc -complexes with acyclic polyamino-polycarboxylate ligands. *J Radioanal Nucl Chem* 2013;295:1867-1872.
8. Filosofov DV, Loktionova NS, Rosch F. A $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ radionuclide generator for potential application of ^{44}Sc -based PET-radiopharmaceuticals. Institute of Nuclear Chemistry, University of Mainz, Germany 2010; 95-118.
9. Pruszyński M, Loktionova NS, Filosofov DV, Rosch F. Post-elution processing of $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ generator-derived ^{44}Sc for clinical application. Institute of Nuclear Chemistry and Technology, Warszawa-Poland 2010;119-136.
10. Leila MB, Amir RJ, Mohammadreza P, Ali BS, Mohammad M, Mohammad GM. Preparation and quality control of scandium-46 bleomycin as a possible therapeutic agent. *Iran J Nucl Med* 2012;20(1):19-24.
11. Mausner LF. Manual for reactor produced radioisotopes. IAEA : TECDOC-1340 2003;194-197.
12. Majkowska-pilip J, Bilewicz A. Macrocyclic complexes of scandium radionuclides as precursors for diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals. *Journal of biochemistry* 2011;105: 313-320.