

SINTESIS POLI N-ISOPROPILAKRILAMIDA (PNIPA)/POLITYROSIN (PTYR) INTERPENETRATING POLYMER NETWORKS (IPNs) BERTANDA IODIUM-125

(SYNTHESIS OF POLY (N-ISOPROPYLACRYLAMIDE) (PNIPA)/POLYTYROSINE (PTYR) INTERPENETRATING POLYMER NETWORKS (IPNs) LABELLED I-125)

Indra Saptiama, Herlina, Endang Sarmini, Karyadi, Abidin,
Triani Widyaningrum, dan Rohadi Awaludin

Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka
Gd. 11 Puspiptek, Serpong, 15314

E-mail : indra.saptiama@batan.go.id

Received : 30 September 2014 ; revised : 6 Oktober 2014; accepted: 14 Oktober 2014

ABSTRAK

Saat ini perkembangan polimer telah semakin maju, berbagai aplikasi polimer telah dikembangkan baik di sektor energi, pangan maupun kesehatan. PNIPA/PTYR IPNs bertanda iodium-125 dapat dimanfaatkan sebagai sumber terapi kanker. PNIPA/PTYR merupakan polimer peka temperatur. Tujuan dari penelitian ini adalah sintesis PNIPA/PTYR IPNs bertanda iodium-125. Polityrosin ditandai dengan iodium-125 kemudian secara simultan direaksikan dengan monomer N-isopropilakrilamida melalui polimerisasi radikal bebas dengan inisiator amonium persulfat (APS) dan tetrametiletilenediamin (TEMED) untuk memperoleh PNIPA/PTYR IPNs bertanda iodium-125. Kemurnian radiokimia PNIPA/PTYR IPNs bertanda iodium-125 diukur dengan kromatografi lapis tipis (KLT) dengan fasa gerak 2 propanol: 1 butanol: 0,2 M NH₄OH. Selain itu, stabilitas PNIPA/PTYR IPNs bertanda iodium-125 di uji pada media air. PNIPA/PTYR IPNs telah berhasil ditandai dengan iodium-125 dengan rendemen penandaan sebesar $37,6 \pm 4,2$ % (n = 3). Hasil pengamatan visual, ditunjukkan bahwa polimer mengalami perubahan sifat pada temperatur 32 °C sampai dengan 34 °C. Hasil H-NMR hanya menunjukkan spektrum dari polimer PNIPA. Berdasarkan pemeriksaan KLT, kemurnian radiokimia PNIPA/PTYR IPNs bertanda iodium-125 adalah 95,93 %. Pengujian stabilitas polimer bertanda iodum-125 pada media air pada T= 37 °C selama 2 minggu menunjukkan bahwa iodium-125 yang masih tertahan pada polimer adalah- $71,3 \pm 6,2$ %

Kata kunci: N-isopropilakrilamida, Tyrosin, Iodium-125, KLT

ABSTRACT

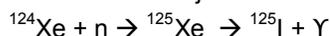
Currently, development of advanced polymer has been increased, a variety of polymer based applications have been developed both in the sectors of energy, food, and health. PNIPA/PTYR IPNs labeled iodine-125 can be used as a cancer therapy source. PNIPA/PTYR IPNs is a thermoresponsive polymer. The purpose of this research is synthesis of PNIPA/PTYR IPNs labeled iodine-125. Polytyrosine was labelled by iodine-125 then it was reacted by N-isopropylacrilamide monomers through free radical polymerization with ammonium persulfate (APS initiator and tetramethylenediamine (TEMED). Then, PNIPA/PTYR IPNs labelled iodine-125 was checked radiochemical purity by Thin Layer Chromatography (TLC) with 2 propanol: 1 butanol: 0.2 M NH₄OH mixed as mobile phase. In addition, PNIPA/PTYR IPNs labelled iodine-125 was conducted the stability test in aqueous media. PNIPA/PTYR IPNs has been successfully labelled by iodine-125 with a yield of labelling 37.6 ± 4.2 % (n=30). Based on visual observations, it was knew that polymer undergo its properties at 32-34 °C. H-NMR result just showed spectrum of PNIPA polymer. Radiochemical purity of the PNIPA/PTYR IPNs polymer labelled iodine-125 was 95.93% based Thin Layer Chromatography (TLC) test. Stability test of polymer labelled iodine-125 in aqueous media at T =37 °C were attached on the polymer were 71.3 ± 6.2 %.

Keywords : N-isopropylacrilamide, Tyrosine, Iodine-125, TLC

PENDAHULUAN

Penemuan unsur radioaktif oleh Marie Curie dan Pierre Curie telah memberikan pemahaman baru terhadap pengaruh-biologis. Salah satunya adalah pemahaman terhadap aplikasi radioisotop di dunia medis. Produksi radioisotop merupakan aspek yang penting dalam dunia kedokteran medis. Penemuan siklotron pada tahun 1930 dan pembangunan reaktor nuklir pada tahun 1940 membuka jalan bagi produksi radioisotop buatan. Berbagai macam radioisotop buatan diantaranya ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{32}P , ^{51}Cr , ^{60}Co , ^{125}I , ^{131}I , ^{197}Hg dan ^{198}Au (Chakravarty 2011; Ramamoorhy 2007).

Salah satu radioisotop yang digunakan dalam dunia medis adalah iodine-125 (^{125}I). Radioisotop ^{125}I merupakan pemancar gamma dengan energi 0,0354 MeV (6,68 %) dan waktu paruh 59,408 hari (IAEA 2003). Pembuatan ^{125}I diperoleh dari bahan sasaran gas ^{124}Xe menjadi ^{125}Xe dan meluruh menjadi ^{125}I melalui reaksi :



^{125}I telah dapat diproduksi di reaktor G.A Siwabessy Serpong oleh Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka (PTRR)-BATAN.

Penggunaan ^{125}I untuk pengobatan kanker prostat melalui metode terapi jarak dekat atau brakiterapi (Matzkin, *et al.* 2003). ^{125}I diletakkan pada kawat paladium yang dimasukkan ke dalam kapsul titanium (*seed* titanium) yang berukuran sebesar biji beras kemudian dimasukkan menggunakan aplikator ke dalam jaringan kanker yang ada dalam tubuh. Radiasi yang dipancarkan ^{125}I akan mematikan jaringan kanker dalam tubuh tanpa mengenai jaringan normal lainnya. Selain itu, *seed* ^{125}I digunakan untuk terapi tumor payudara (Riet, *et al.* 2010). Metode terapi jarak dekat (brakiterapi) menggunakan *seed* ^{125}I memiliki kelemahan dalam aplikasinya yakni menggunakan aplikator yang cukup mahal dan tidak efisien. Salah satu alternatif yang saat ini sedang dikembangkan adalah mengganti *seed* titanium yang digunakan untuk membawa ^{125}I dengan bahan lain diantaranya dengan gel polimer, film polimer nanopartikel, nanorods, dan polipeptida (Wolinsky, Colson dan Grinstaff 2012; Liu, *et al.* 2010; Hruby, *et al.* 2011).

Poli-N-Isopropilakrilamida (PNIPA) merupakan salah satu bahan polimer pembuat hidrogel dan juga sebagai bahan biokompatibel. Polimer PNIPA memiliki kepekaan terhadap temperatur. Kelarutan polimer PNIPA bergantung terhadap stimulus temperatur sekitar. PNIPA memiliki temperatur transisi sekitar 32-33 °C mendekati temperatur tubuh (37 °C). Ketika temperatur lingkungan berada di

atas temperatur transisi, kelarutan polimer menurun dan membentuk gel. Sebaliknya ketika temperatur lingkungan berada di bawah temperatur transisi, kelarutan polimer meningkat dan gel polimer terbentuk kembali membentuk larutan (Fu dan Soboyejo 2010; Jeong dan Gutowska 2002) Saat ini, hidrogel berbasis bahan polimer PNIPA dan turunannya telah banyak dikaji sebagai *drug delivery*, *cell encapsulation* dan untuk permukaan kultur sel (Kloda dan Mikos 2008). Selain itu, PNIPA dapat digunakan sebagai matriks pembawa radioisotop yang diinjeksikan ke dalam tubuh untuk sumber terapi radiasi (Hruby, *et al.* 2011). Akan tetapi PNIPA tidak dapat mengikat secara langsung radioisotop seperti ^{125}I sehingga memerlukan bahan lain. Salah satu bahan yang sering digunakan dalam penandaan ^{125}I adalah polityrosin.

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan membuat poli N-isopropilakrilamida(PNIPA)/ polityrosin (PTYR) *interpenetrating polymer networks* (IPNs) bertanda iodine-125. Polimer PNIPA/PTYR *IPNs* diperoleh dari reaksi polimerisasi antara monomer N-isopropilakrilamida dengan polityrosin menggunakan inisiator redoks. Polimer dianalisa menggunakan H-NMR untuk mengetahui spektrum hidrogen. Selain itu, kemurnian radiokimia dari polimer PNIPA/PTYR *IPNs* bertanda ^{125}I diperiksa dengan kromatografi lapis tipis (KLT).

BAHAN DAN METODE

Bahan dan Alat

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah monomer N-isopropilakrilamida (NIPA), inisiator amonium persulfat (APS) dan N, N, N, N Tetra methyl-1, 2-diamino etana (TEMED), kloramin-T, dan polityrosin yang diperoleh dari *Sigma Aldrich*. $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ dan $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ untuk larutan penyangga pH 7,4 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaOH dan HCl sebagai bahan pendukung diperoleh dari *Merck*. Radioisotop ^{125}I diperoleh dari Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka (PTRR)-BATAN Serpong.

Peralatan yang digunakan adalah *stirring hot plate* (Health Magnetic Sinner), *Isotherm Laboratory Incubator* dari Esco, dan timbangan analitik (Acculab ALC – 110.4). Pengukuran radioaktivitas I-125 menggunakan *dose calibrator* (Atomlab 100 Plus). Selain itu, Proses pengadukan di bantu dengan vortex dan pemisahan menggunakan *microcentrifuge* Peralatan gelas yang digunakan dalam

penelitian ini seluruhnya dari *pyrex*. Analisis struktur menggunakan H-NMR (JEOL type JNM ECA 500 MDN) menggunakan frekuensi sebesar 500 MHz pada temperatur ruang.

Metode

Sintesis polityrosin bertanda I-125

Sebanyak 50 μL polityrosin (3 mg/ml) ditambahkan dengan buffer fospat pH 7,4 sebanyak 50 μL dan ditambah 50 μL HCl 1 M rpm. Setelah disentrifugasi, larutan ditambahkan 50 μL $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mg/mL) dan diamkan selama 5 menit dalam temperatur ruang. Cairan dipisahkan dari endapan dengan dekantasi. Kemudian larutan dan endapan diukur radioaktivitas ^{125}I . Endapan polityrosin bertanda ^{125}I dilarutkan dengan NaOH 0,1 M. Larutan polityrosin bertanda ^{125}I telah diperoleh.

Sintesis Polimer PNIPA/PTYR IPNs bertanda ^{125}I

Sebanyak 5% (v/v) monomer N-isopropilakrilamida dilarutkan dalam aquabides dan ditambahkan dengan 0,008 g amonum persulfat (APS), 15 μL N, N, N, N Tetra methyl-1, 2-diamino etana (TEMED) dan larutan polityrosin bertanda ^{125}I . Setelah itu, larutan diinkubasi selama 3 jam pada temperatur ruang. Kemudian larutan disentrifugasi selama 45 menit pada temperatur 37 $^\circ\text{C}$ dengan kecepatan 10.000 rpm. Endapan/gel yang terbentuk di dasar larutan dipisahkan dengan dekantasi. Larutan dan endapan diukur radioaktivitas ^{125}I serta dihitung penandaannya.

Penentuan Kemurnian Radiokimia PNIPA/PTYR IPNs bertanda ^{125}I

Endapan polimer dilarutkan dengan aquabides. Kemurnian radiokimia larutan polimer PNIPA/PTYR IPNs bertanda ^{125}I (1 μL) dengan kromatografi kertas. Fasa gerak menggunakan campuran larutan 2 propanol : 1 butanol : 0,2 M NH_4OH dengan perbandingan 2:1:1. Pengujian kemurnian radiokimia dimaksudkan untuk melihat jumlah pengotor radiokimia.

Uji Stabilitas PNIPA/PTYR IPNs bertanda ^{125}I dengan Media Air

PNIPA/PTYR IPNs bertanda ^{125}I (1 mL) dimasukkan ke dalam tabung gelas dan ditambahkan dengan 5 mL aquabides. PNIPA/PTYR IPNs bertanda ^{125}I diinkubasi di dalam inkubator pada temperatur 37 $^\circ\text{C}$ selama 7 hari. Secara bertahap dilakukan pengamatan dan pengukuran radioaktivitas dalam cairan untuk mengetahui lepasan ^{125}I dari polimer. Lepasn ^{125}I dihitung berdasarkan persamaan (1) :

dalam *micro tube*. Larutan tersebut diaduk dengan vortex hingga homogen. Selanjutnya, larutan ditambah dengan 10 μL Na^{125}I (18,5 MBq/ μL) dan 50 μL kloramin-T. Larutan didiamkan selama 5 menit pada temperatur ruang. Larutan membentuk endapan putih. Setelah itu, endapan dalam larutan dipisahkan dengan disentrifugasi selama 15 menit pada temperatur 20 $^\circ\text{C}$ dengan kecepatan 10.000

$$\% \text{ Lepasn iodium-125} = A/B \times 100 \% \quad (1)$$

di mana:

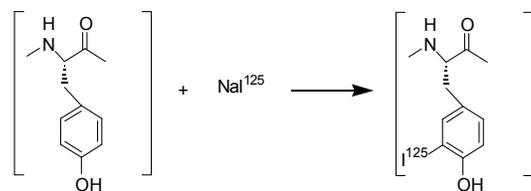
A = radioaktivitas ^{125}I akhir

B = radioaktivitas ^{125}I awal

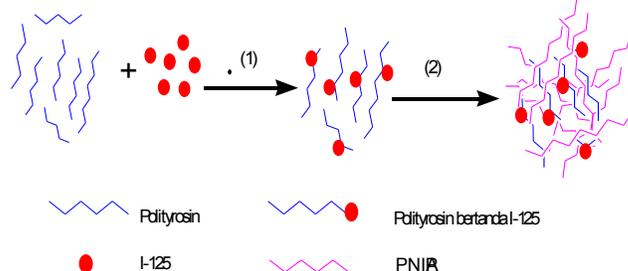
HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis polimer PNIPA/PTYR IPNs bertanda ^{125}I dibagi 2 tahap, dilihat pada Gambar 2. Tahap (1) yakni penandaan ^{125}I pada polityrosin dan tahap (2), polityrosin bertanda ^{125}I direaksikan secara simultan dengan monomer N-isopropilakrilamida (NIPA) melalui polimerisasi radikal bebas menjadi PNIPA/PTYR IPNs bertanda ^{125}I . Penandaan ^{125}I pada polityrosin disintesis melalui metode substitusi elektrofilik (SE) pada gugus cincin aromatis dibantu dengan oksidator kloramin-T. Dari skema reaksi Gambar 1, reaksi diawali pembentukan reagen elektrofilik dengan mengoksidasi iodida (I^-) menjadi I^+ oleh oksidator kloramin-T. I^+ sebagai elektrofilik akan bertabrakan dengan elektron-elektron awan pi aromatik dengan menggantikan salah satu hidrogen pada cincin aromatis polityrosin. Adanya gugus hidroksil ($-\text{OH}$) pada polityrosin mempengaruhi posisi I^+ pada reaksi substitusi elektrofilik pada cincin aromatik polityrosin. Gugus hidroksil pada cincin aromatik polityrosin merupakan gugus pengaktivasi elektron yang mendorong elektrofilik (I^+) berada pada posisi ortho atau para dari gugus hidroksil, akan tetapi pada posisi para dari cincin aromatik tyrosin sudah terdapat gugus lainnya sehingga elektrofilik (I^+) menempati posisi para.

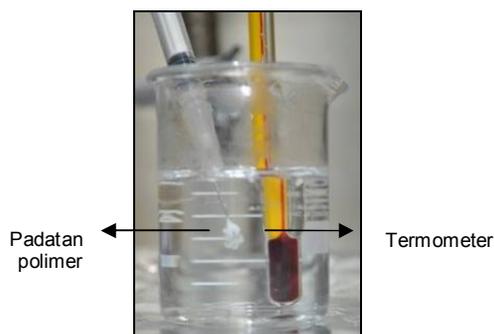
Polityrosin bertanda ^{125}I akan bereaksi dengan polimer PNIPA, dengan adanya interaksi elektrostatik seperti ion-dipole, dipole-dipole, dan ikatan hidrogen pada kedua rantai polimer sehingga membentuk *Interpenetrating Polymer Network (IPNs)*. PNIPA/PTYR IPNs terikat tidak secara kovalen tetapi terjadi interlasi pada kedua polimer. Ikatan pada PNIPA/PTYR IPNs tidak mudah terpisah kecuali ikatan kimia yang terjadi rusak (Shivashankar dan Mandal 2012). Skema pembentukan PNIPA/PTYR IPNs bertanda ^{125}I dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 1. Skema penandaan ^{125}I pada polityrosin



Gambar 2. Skema pembentukan PNIPAA/PTYR IPNs bertanda ^{125}I



Gambar 3. Polimer PNIPAA/PTYR IPNs bertanda ^{125}I

Berdasarkan hasil pengamatan, polimer PNIPAA/PTYR IPNs bertanda ^{125}I mengalami perubahan fasa pada temperatur 32-34 °C seperti Gambar 3. Temperatur tersebut mendekati temperatur tubuh yakni 37 °C sehingga polimer dapat mengendap ketika berada dalam jaringan kanker di dalam tubuh.

Hasil karakterisasi H-NMR pada PNIPAA/PTYR IPNs ditunjukkan pada Gambar 4. Lima puncak menunjukkan lima tipe proton. Kelima puncak tersebut adalah puncak A (1,1 ppm) singlet yang menunjukkan H dari metilen PNIPAA. Puncak B (1,5 ppm) menunjukkan H dari vinil PNIPAA, puncak C (2,0 ppm) menunjukkan H dari vinil PNIPAA, puncak D (3,8 ppm) menunjukkan H dari -CH PNIPAA, dan puncak E (5,4 ppm) menunjukkan salah satu H dari vinil monomer NIPAA. Tidak terlihatnya spektra H-NMR dari polityrosin menunjukkan PNIPAA lebih dominan. Munculnya puncak E yang dimiliki NIPAA menunjukkan masih adanya sisa reaktan pada hasil sintesis PNIPAA/PTYR IPNs. Hal ini menunjukkan pemurnian yang telah

dilakukan belum maksimal sehingga perlu dilakukan pemurnian lebih lanjut pada polimer PNIPAA/PTYR IPNs untuk dapat menghilangkan sisa-sisa zat pereaksi. Sisa-sisa zat pereaksi diduga terperangkap saat terjadi reaksi polimerisasi dan dapat mempengaruhi proses penandaan ^{125}I .

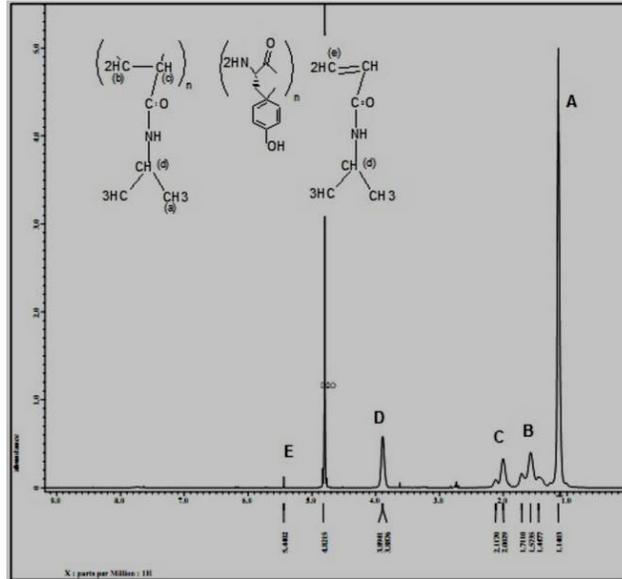
Dari sintesa yang dilakukan telah diperoleh rendemen penandaan ^{125}I yang terlihat pada Tabel. 1 yakni sebesar $37,6 \pm 4,2$ %. Hasil tersebut masih rendah, banyak faktor yang mempengaruhinya. Salah satunya adalah kondisi penandaan ^{125}I pada polityrosin baik kondisi temperatur reaksi, lama reaksi dan pH larutan. Kondisi tersebut masih perlu dioptimalkan.

Radiokromatogram dari penentuan kemurnian radiokimia bulk Na^{125}I sebagai standar dan PNIPAA/PTYR IPNs bertanda Iodium-125 menggunakan KLT dapat dilihat pada Gambar 5. Dari Gambar 5 (a) terdapat radiokromatogram dengan 2 puncak. Puncak yang lebih tinggi dengan RF = 0,9 sebesar 97,44 % merupakan spesi kimia I^- sedangkan puncak lain yang lebih rendah merupakan spesi kimia selain I^- diantaranya IO_3^- dan IO_4^- . Gambar 5 (b) dapat dilihat radiokromatogram 1 puncak dengan spesi PNIPAA/PTYR IPNs bertanda ^{125}I pada RF = 0,1 sebesar 95,93 %. Hal ini menunjukkan polimer PNIPAA/PTYR IPNs bertanda ^{125}I memiliki kemurnian radiokimia yang cukup tinggi dengan kemurnian sebesar 95,93% dimana kemurnian radiokimia lebih tinggi dari persyaratan *US Pharmacope* sebagai sediaan radiofarmaka yakni 90 % (Purwoko, *et al.* 2013).

Kemudian polimer PNIPAA/PTYR IPNs bertanda ^{125}I dilakukan uji stabilitas pada media

air dengan temperatur 37 °C untuk mengetahui kestabilan ^{125}I yang melekat pada polimer. Temperatur tersebut biasa dilakukan untuk mewakili kondisi yang mirip dengan kondisi tubuh manusia. Pada Gambar 6 menunjukkan prosentase lepasan radioaktivitas ^{125}I dari polimer. Pada hari ke-1 ^{125}I yang terlepas dari polimer sekitar 20 % dari aktivitas awal, pada hari berikutnya ^{125}I terlepas hanya sedikit dan

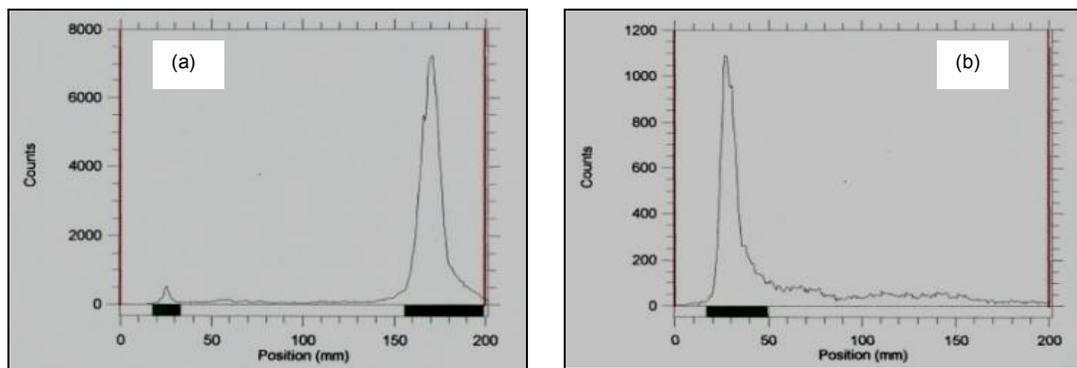
tersisa sebesar $71,3 \pm 6,2\%$. Diduga lepasan ^{125}I yang terjadi merupakan ^{125}I dalam bentuk bebas dan sisa-sisa polityrosin bertanda ^{125}I yang tidak terikat pada PNIPA dan hanya menempel secara fisik sehingga mudah terlepas. Uji stabilitas tersebut masih perlu dilanjutkan dengan uji yang lebih spesifik baik uji pada media serum darah maupun uji in vivo pada hewan coba mencit.



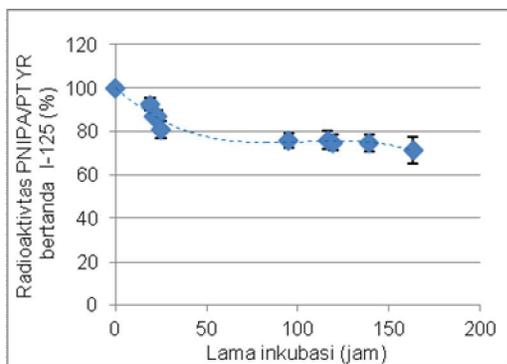
Gambar 4. Spektrum H-NMR PNIPA/PTYR IPNs

Tabel 1. Rendemen Sintesis PNIPA/PTYR IPNs bertanda ^{125}I

No	Radioaktivitas I-125 (MBq)	Radioaktivitas PNIPA/PTYR IPNs bertanda I-125 (MBq)	Rendemen penandaan (%)
1	59,9	19,6	32,7
2	67,7	26,7	39,4
3	66,5	26,9	40,5
Rata-rata			$37,6 \pm 4,2$



Gambar 5. (a) Bulk Na^{125}I (b) PNIPA/PTYR IPNs bertanda ^{125}I



Gambar 6. Uji Stabilitas PNIPA/PTYR IPNs bertanda ¹²⁵I pada Media Air

KESIMPULAN

Telah diperoleh produk senyawa PNIPA/PTYR IPNs bertanda ¹²⁵I yang memiliki temperatur transisi sekitar 32-34 °C, dengan rendemen penandaan ¹²⁵I sebesar 37,6 ± 4,2 %. Kemurnian radiokimia PNIPA/PTYR IPNs bertanda ¹²⁵I adalah 95,93%. Hasil karakterisasi H-NMR memperlihatkan hanya ada spektrum dari polimer PNIPA dan sisa reaktan monomer NIPA. Uji stabilitas PNIPA/PTYR bertanda ¹²⁵I selama 7 hari pada media air menunjukkan sebanyak 71,3 ± 6,2 % ¹²⁵I yang masih terikat pada polimer.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya ditujukan kepada Kepala Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka Ibu Dra. Siti Darwati, MSc, Kepala Bidang Radioisotop Bapak Hotman Lubis, serta tim produksi ¹²⁵I yang dipimpin oleh Bapak Daya Agung Sarwono yang secara langsung maupun tidak langsung membantu kelancaran penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Chakravarty, Rubel. *Development of radionuclide generator for biomedical applications*. PhD Thesis, India: Homi bhabha national institute, 2011.
- Fu, G, and W.O Soboyejo. "Swelling and diffusion characteristic of modified poly (N-isopropylacrylamide) hydrogels." *Material science and engineering C*, 2010: 8-13.
- Hruby, Martin, Pavla Pouckova, Marie Zadinova, Jan Kucka, and Ondrej Lebeda. "Thermoresponsive polymeric radionuclide delivery system- An injectable

- brachytherapy." *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011: 484-488.
- IAEA. *Manual for reactor produced radioisotopes*. Vienna: IAEA, 2003.
- Jeong, Byeongmoon, and Anna Gutowska. "Lesson from nature : stimuli responsive polymer and their biomedical applications." *Journal trends in biotechnology*, 2002: 305-311.
- Klouda, Leda, and Antonios G Mikos. "Thermoresponsive hydrogel in biomedical applications." *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, 2008: 34-45.
- Liu, Wenge, Andrew MacKay, Matthew Dreher, Mengnan Chen, Jonathan McDaniel, and Andrew Simnick. "Injectable intratumoral depot of thermally responsive polypeptide-radionuclide conjugates delays tumor progression in a mouse model." *Journal of controlled Release*, 2010: 2-9.
- Matzkin, Haim, Issac Kaver, Amira Stenger, Ruben Agai, Noam Esna, and Juza Chen. "Iodine-125 brachytherapy for localized prostate cancer and urinary morbidity: a prospective comparison of two seed implant methods-preplanning and intraoperative planning ." *Adult urology*, 2003: 497-502.
- Purwoko, Maskur, Chaeruman, and Yono Sugiarto. "Sintesa dan penandaan senyawa 5'-O-(4,4'-Dimetoksitritil)-2,3-Anhidrotimidin untuk preparasi radiofarmaka [¹⁸F] FLT." *Jurnal radioisotop dan radiofarmaka*, 2013: 11-21.
- Ramamoorthy. *Discovery of artificial radioactivity by I.curie and F.Joliot*. Buletin, India: IANCAS, 2007.
- Riet, van, A.J.G Maaskant, G.J Creemers, van Warmerdam, F.H Jansen, and van de Velde. "Identification of residual breast tumour localization after neo-adjUVant chemotherapy using a radioactive 125 iodine seed." *the journal of cancer surgery*, 2010: 164-169.
- Shivashankar, Murugesh, and Badal Kumar Mandal. "A review on interpenetrating polymer network." *International journal of pharmacy and pharmaceutical science*, 2012: 1-7.
- Wolinsky, Jesse, Yolonda Colson, and Mark Grinstaff. "Local drug delivery strategies for cancer treatment : Gels, nanoparticles, polymeric films, rods, and wafers." *Journal of controlled release*, 2012: 14-26.