

FORMULASI SENYAWA *CONTRAST AGENT* Gd-DTPA DIMEGLUMIN

Sulaiman, Triningsih, Sri Setiyowati, Yono Sugiharto, Karyadi, Sri Aguswarini L., Enny Lestari, Chairuman, Gatot Setiawan, Sutari, Sudarsih, Puji widayati, Adang Hardi G

Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka
Kawasan Puspiptek Gedung 11 Tangerang Selatan, Telp/Fax. (021) 7563141
E-mail : sulaiman@batan.go.id

Abstrak: *Magnetic resonance imaging* (MRI) merupakan salah satu metode diagnostik berbagai penyakit yang banyak digunakan di rumahsakit. Untuk memperjelas hasil pencitraan MRI diperlukan *contrast agent* sehingga diagnosis dapat dilakukan dengan lebih tepat. Salah satu produk *contrast agent* yang banyak digunakan adalah Gadolinium-DieThylenetriaminePentaacetic Acid (Gd-DTPA), karena mudah didapat, ekonomis dan memiliki kestabilan cukup tinggi. PTRR-BATAN telah melakukan formulasi senyawa *contrast agent* Gd-DTPA dari bahan baku yang ada di pasaran dengan tujuan mendapatkan produk Gd-DTPA dimeglumin yang memenuhi persyaratan. Bahan baku yang digunakan sebelumnya dilakukan karakterisasi (metode FTIR) dan identifikasi Gd bebas (metode UV-VIS) dan DTPA bebas (metode titrasi). Hasil formulasi dilakukan karakterisasi, uji pH, osmolalitas, densitas, sterilitas, dan endotoksin. Hasil pengujian bahan baku terhadap kandungan Gd bebas diperoleh 5,15E-03 ppm, kandungan DTPA bebas 0,0509±0,016%, dan hasil karakterisasi Gd-DTPA diperoleh spektrum menyerupai Gd-DTPA standar. Hasil pengujian/karakterisasi senyawa Gd-DTPA dimeglumin produk akhir diperoleh spektrum menyerupai senyawa Gd-DTPA dimeglumin standar. Hasil pengujian lain meliputi pemeriksaan fisik berupa larutan jernih, pH 7, osmolalitas rata-rata 1267±71 mOsmol/Kg H₂O, dan densitas rata-rata 1,238±0 g/mL, serta kadar endotoksin tidak lebih dari 25 EU/mL. Dengan demikian produk yang dihasilkan dinyatakan memenuhi syarat sebagai larutan injeksi.

Kata kunci: Gd-DTPA dimeglumin, Gd-DTPA, Gd bebas, DTPA bebas, meglumin

Abstract: *Magnetic resonance imaging* (MRI) is a diagnostic method for various diseases that is widely used in hospitals. To clarify the results of MRI imaging, contrast agents are needed so that the diagnosis can be made more precisely. One of the most widely used contrast agent products is Gadolinium-DieThylenetriamine Placenta Acid (Gd-DTPA), because it is easy to obtain, economical and has a fairly high stability. PTRR-BATAN has formulated the Gd-DTPA contrast agent compound from raw materials available in the market to produce Gd-DTPA dimeglumine that meet the requirements. The raw materials used previously were characterized (FTIR method) and identified for free Gd (UV-VIS method) and free DTPA (titration method). Formulated product was characterized and checked for pH, osmolality, density, sterility, and endotoxin level. The results of testing raw materials for free Gd content showed 5.15E-03 ppm, free DTPA 0.0509±0.016%, and the Gd-DTPA spectra resembling standard Gd-DTPA. Characterization of the final product Gd-DTPA dimeglumin showed spectra resembling the standard dimeglumin Gd-DTPA compound. Other test results include visual observation which showed a clear solution, pH 7, the average osmolality of 1267±71 mOsmol/Kg H₂O, and average density of 1.238±0 g/mL, and endotoxin levels not more than 25 EU/mL. It is concluded that the product conformed the requirements as an injection solution.

Keywords: Gd-DTPA dimeglumine, Gd-DTPA, Gd free, DTPA free, meglumine

kompleksometri [Barge, et al., 2006; Rien, dkk., 2014]. Terhadap produk hasil formulasi juga dilakukan karakterisasi serta pengujian pH, osmolalitas, densitas, sterilitas, dan endotoksin. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan senyawa kontras MRI Gd-DTPA dimeglumin dengan bahan baku yang ada di pasaran yang memenuhi persyaratan.

METODE

Alat dan Bahan

Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR, Bruker Alpha), spektrometer sinar tampak (UV-VIS, Biotek Power Wave XS2), Osmometer (osmette A), timbangan, hotplat, otoklaf, pHmeter, dan alat alat gelas.

Bahan bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah: Gd-DTPA (Cina), Dimeglumin (Sigma-Aldrich), HCl, NaOH, buffer acetat, Xylinol Orange, Akuades dan bahan pendukung lainnya.

Cara Kerja

Bahan baku Gd-DTPA dikarakterisasi dengan metoda FTIR, kandungan Gd bebas ditentukan dengan metode spektrometer sinar tampak UV-VIS dan kandungan DTPA bebas ditentukan dengan metode titrasi kompleksometri.

A. Formulasi Gd-DTPA dimeglumin

Formulasi Gd-DTPA dimeglumin dilakukan untuk 10 buah vial. Sebanyak 27,3184 gr Gd-DTPA ditimbang, ditempatkan dalam gelas piala dan sebanyak 19,6213 gr meglumin ditimbang dan ditempatkan dalam gelas piala [Reference ID:3391342, 2013; Magnevist, 2018]. Kedua bahan dicampurkan dalam wadah yang lebih besar dan ditambahkan 50 mL air steril, diaduk dengan pengaduk magnetik sambil dipanaskan pada suhu 90°C. Setelah larut pH larutan diukur dengan menggunakan pHmeter, kemudian pH larutan dijadikan pH 7 dengan menambahkan HCl 1 N. Larutan dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL dan dipaskan sampai tanda batas dengan menambahkan air steril. Selanjutnya larutan disaring menggunakan filter membran 0,2 µm, kemudian didispensing sebanyak 10 mL ke dalam vial ukuran 10 mL dan dilakukan sterilisasi akhir dengan otoklaf selama 1 jam pada suhu 121 °C dan tekanan 1,08 bar. Proses formulasi dilakukan 2 kali (bets I dan bets II).

B. Pengujian dan karakterisasi Gd-DTPA dimeglumin

Senyawa Gd-DTPA dimeglumin hasil formulasi dilakukan karakterisasi dengan metoda FTIR, dan pengukuran pH, pengukuran osmolalitas dengan osmometer, pengukuran densitas larutan [Reference ID:3391342, 2013; HPIM, 2018], uji sterilitas dan uji endotoksin.

Penentuan pH senyawa Gd-DTPA dimeglumin dilakukan dengan menggunakan kertas pH, dimana syarat pH untuk senyawa Gd-DTPA dimeglumin adalah pada rentang pH 6,5-8.

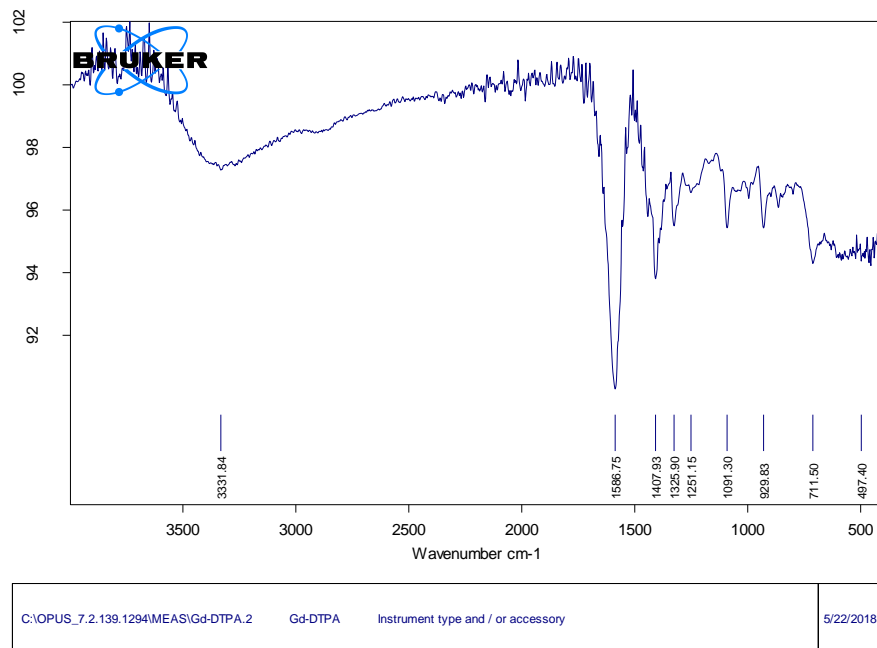
Uji sterilitas dilakukan menggunakan dua media cair yaitu *Fluid-Thio-Glycolate* (FTG) untuk mengetahui pertumbuhan bakteri dan *Trypto-Soy-Broth* (TSB) untuk mengetahui pertumbuhan jamur. Larutan senyawa Gd-DTPA dimeglumin dimasukkan ke

dalam kedua media tersebut menggunakan *syringe* steril secara aseptis. Sterilitas kit dinyatakan dengan tidak adanya kekeruhan yang timbul setelah 14 hari penyimpanan dalam inkubator pada suhu 30-35 °C (FTG) dan suhu 20-25 °C (TSB).

HASIL

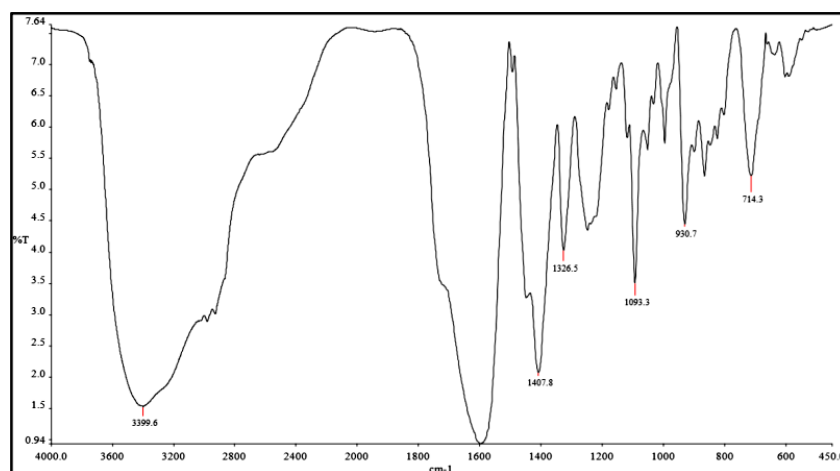
Karakterisasi dengan FTIR

1. Bahan baku Gd-DTPA



Page 1/1

Gambar 1. Spektrum Inframerah dari bahan baku Gd-DTPA dengan metode FTIR



Gambar 2. Spektrum Inframerah dari Gd-DTPA standar dengan metode FTIR [Fauzia, et al., 2015]

Tabel 1. Spektrum Inframerah dari Gd-DTPA standar dan bahan baku Gd-DTPA dengan metode FTIR

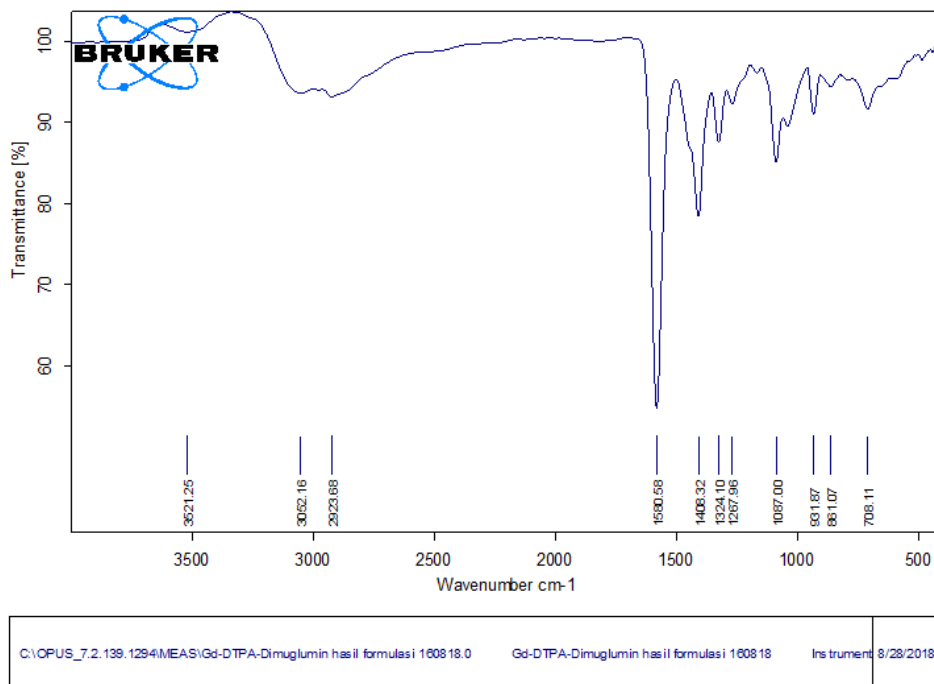
No	Bilangan gelombang/cm-1		
	Gd-DTPA Standar	Bahan baku Gd-DTPA	
1	3399,6	3331,84	O-H
2	1600	1586,75	CH ₂ -NH ₂ amina
3	1407,8	1407,93	CH ₃ -H metil
4	1326,5	1325,90	NH ₂ amina
5		1251,15	COOH
6	1093,3	1091,30	C ₂ -OH /CH-OH
7	930,7	929,83	CH ₂ -NH ₂ amina
8	714,3	711,50	NH ₂ amina
9		497,40	nitro

Gambar 1 dan 2 memperlihatkan spektrum inframerah dari bahan baku Gd-DTPA dan Gd-DTPA standar yang setiap spektrumnya mewakili bilangan gelombang dari gugus yang ada dalam senyawa tersebut. Bilangan gelombang tersebut dapat dilihat pada Tabel 1. Dari Tabel 1 spektrum inframerah memperlihatkan gugusan khas yang ditunjukkan bilangan gelombang yaitu adanya gugus O-H, CH₂-NH₂ amina, CH₃-H metil, NH₂ amina, C₂-OH /CH-OH, CH₂-NH₂ amina.

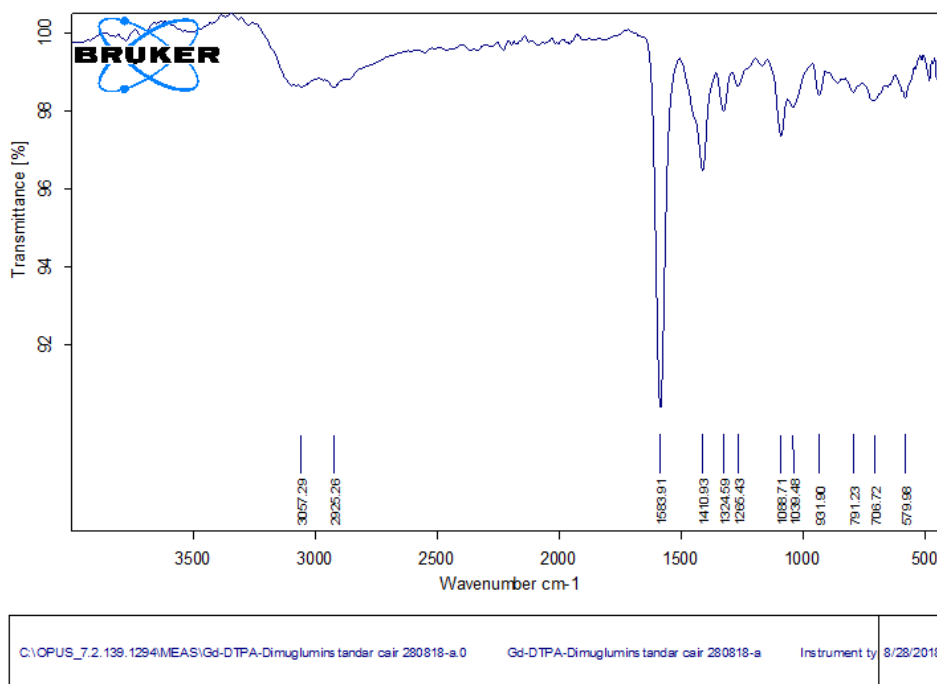
Karakterisasi Gd-DTPA dengan metode FTIR (Gambar 1 dan Tabel 1) menghasilkan spektrum yang hampir sama dengan spektrum Gd-DTPA standar (Gambar 2).

2. Produk Gd-DTPA dimeglumin hasil formulasi

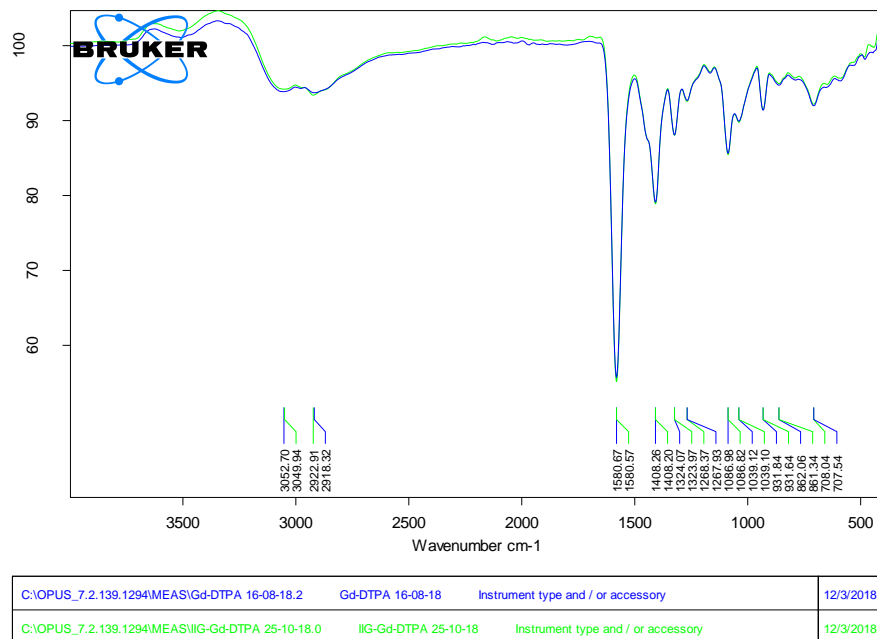
Karakterisasi Gd-DTPA dimeglumin hasil formulasi telah dilakukan dengan spektrum yang ditampilkan pada Gambar 3 dan 4. Spektrum pada Gambar 4 merupakan spektrum inframerah dari bahan Gd-DTPA dimeglumin berbentuk padatan sebagai acuan. Gambar 3 adalah spektrum inframerah dari Gd-DTPA dimeglumin hasil formulasi. Dengan membandingkan Kedua Gambar yang memperlihatkan bilangan gelombang yang hampir sama diantaranya pada puncak yang tertinggi seperti (1580,58;1583,91), (1403,32;1410,93), (1087,00;1088,71). Dengan demikian berdasarkan bilangan gelombang yang diperlihatkan dari spektrum inframerah kedua Gambar tersebut Gd-DTPA dimeglumin hasil formulasi hampir sama dengan Gd-DTPA dimeglumin acuan.



Gambar 3. Spektrum inframerah dari Gd-DTPA dimeglumin hasil formulasi (FTIR)



Gambar 4. Spektrum inframerah dari bahan Gd-DTPA dimeglumin (padat) dengan FTIR



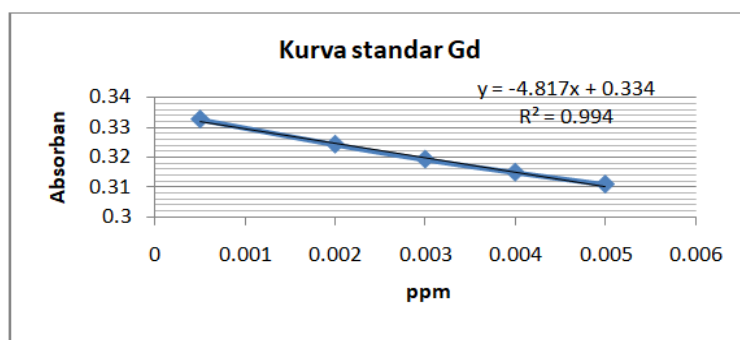
Gambar 5. Spektrum Inframerah dari Gd-DTPA dimeglumin hasil formulasi betas I dan betas II (FTIR)

Formulasi yang telah dilakukan sebanyak dua betas dengan prosedur dan konsentrasi yang sama, keduanya dikarakterisasi dan spektrum yang dihasilkan kedua betas dilakukan penggabungan, untuk membuktikan dan mengetahui apakah hasil formulasi menghasilkan Gd-DTPA dimeglumin yang sama, seperti di tampilan pada Gambar 5, gabungan spektrum terlihat sama, dengan demikian kedua betas mengandung Gd-DTPA dimeglumin yang hampir sama.

Uji Kandungan Gd Bebas Dalam Bahan Baku Gd-DTPA Dengan Metode spektrometer sinar Tampak (UV- VIS)

Tabel 2. Hasil pengukuran absorban dari Gd standar dalam bahan baku Gd-DTPA dengan metode UV-VIS

Standar (ppm)	Absorban			rata-rata
	1	2	3	
0,0005	0,334	0,337	0,327	0,333
0,002	0,329	0,322	0,32	0,324
0,003	0,319	0,32	0,319	0,319
0,004	0,317	0,313	0,315	0,315
0,005	0,313	0,31	0,31	0,311



Gambar 6. Kurva standar Gd dengan metode UV-VIS

Tabel 3. Absorban dari Gd standar tambah sampel Gd-DTPA dengan metode UV-VIS

Standar (ppm)	Absorban Standar (ppm)+ sampel Gd-DTPA			rata-rata	Konsentrasi (dari persamaan)	Konsentrasi sampel - standar (ppm)
	1	2	3			
0,0005	0,93	0,782	0,966	0,892	-0,11591	-0,11641
0,001	0,603	0,707	0,618	0,643	-0,06408	-0,06508
0,002	0,846	0,755	0,773	0,791	-0,09494	-0,09694
0,003	0,873	0,802	0,636	0,770	-0,09058	-0,09358
0,004	0,591	0,549	0,635	0,592	-0,05349	-0,05749
0,005	0,309	0,304	0,312	0,31	0,005051	5,15E-05

Larutan Gd standar dibuat pada konsentrasi 0,02 ppm. Dari larutan ini dibuat deret standar dengan konsentrasi (0,0005; 0,001; 0,002; 0,003; 0,004; 0,005) ppm pada volume 200 µL dalam larutan buffer asetat 0,05 M pH 5,8 dan xilylol orange 48 ppm. Sampel Gd-DTPA sebanyak 2 g dilarutkan dalam 5 mL air suling. Larutan sampel ditambahkan ke dalam deret larutan standar sebanyak 5 µL pada volume tetap 200 µL, dan diukur absorbannya dengan micro reader UV VIS (Biotek Power Wave XS2) pada panjang λ 571, hasil pengukuran ditampilkan pada tabel 2 dan tabel 3.

Setiap standar dilakukan pengukuran sebanyak tiga kali pengukuran dan direratakan (Tabel 2). Dari Tabel 2 dengan menggunakan rerata dibuat kurva standar seperti pada Gambar 6.

Konsentrasi Gd bebas dalam bahan baku termasuk kecil maka dilakukan metode adisi standar dan setiap standar dilakukan pengukuran sebanyak tiga kali dan direrata, dari rerata menggunakan persamaan standar diperoleh konsentrasi sampel. Seperti ditampilkan pada Tabel 3 diperoleh konsentrasi Gd bebas dalam bahan baku Gd-DTPA 5,15E-03 ppm.

Uji Kandungan DTPA Bebas

Telah dilakukan penentuan kandungan DTPA bebas dalam GD-DTPA dengan Metode titrasi menggunakan larutan GdCl₃ 0,001M dengan indikator xilylol orange [Brage, et al., 2006; Rien, dkk., 2014] dengan hasil kandungan DTPA bebas dalam bahan baku Gd-DTPA sebesar 0,0509±0,016%. Dari sertifikat analisis (CoA) *specification* bahan baku untuk DTPA bebas tidak lebih dari 0,05%. Kandungan GD-DTPA bebas yang diperoleh dari hasil

pengujian untuk empat desimal 0,0509% dengan nilai ini tidak berlebih jauh dari yang dipersyaratkan 0,05% dan masih sesuai jika dinyatakan dalam dua desimal yaitu 0,05%.

Uji Osmolalitas Gd-DTPA dimeglumin hasil formulasi

Osmolalitas cairan adalah ukuran konsentrasi partikel zat terlarut dalam suatu larutan. Semakin tinggi osmolalitas, semakin tinggi konsentrasi zat terlarut atau semakin rendah konsentrasi air dalam larutan tersebut. Air akan berpindah dengan cara osmosis dari area yang konsentrasi zat terlarutnya lebih rendah (konsentrasi air lebih tinggi) ke area yang konsentrasi zat terlarutnya lebih tinggi (konsentrasi air lebih rendah). Dengan demikian jika nilai osmolalitas larutan tinggi maka air akan masuk ke dalam larutan tersebut.

Larutan Gd-DTPA dimeglumin hasil formulasi diukur osmolalitasnya dengan cara sebagai berikut: Larutan terlebih dahulu diencerkan dari 1 mL menjadi 8 mL, kemudian dimasukkan ke dalam tabung sebanyak 0,5 mL lalu diukur dengan alat osmometer (osmette A) yang telah dikondisikan dan dikalibrasi sebelumnya. Hasil penentuan osmolalitas larutan Gd-DTPA dimeglumin hasil formulasi dari 2 betas diperoleh nilai rata-rata 1267 ± 71 mOsmol/Kg H₂O. Senyawa Gd-DTPA dimeglumin hasil formulasi memiliki osmolalitas 4,3 kali lipat dari plasma yang memiliki osmolalitas 285 mOsmol/Kg H₂O. Dari literatur produk komersial Gd-DTPA dimeglumin yang ada dipasaran mempunyai nilai osmolalitas 1960 mOsmol/Kg H₂O, yaitu 6,9 kali lipat dari osmolalitas plasma. Hasil yang diperoleh dari penelitian ini merupakan larutan hipertonik dengan nilai osmolalitas 1317 ± 30 mOsmol/Kg H₂O atau 4,6 kali osmolalitas plasma. Namun Gd-DTPA komersial lebih hipertonik dibanding Gd-DTPA hasil formulasi. Pengaruh perbedaan ini terhadap kualitas produk tidak terlalu berarti, hanya dugaan pada penggunaan produk komersial cairan sel akan lebih banyak tertarik ke luar sel karena osmolalitasnya lebih tinggi dari osmolalitas hasil formulasi.

Uji sterilitas Gd-DTPA dimeglumin hasil formulasi

Uji sterilitas yang telah dilakukan pada kedua betas menunjukkan hasil yang steril, sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil uji strilitas Gd-DTPA dimeglumin hasil formulasi

Pengamatan	Media FTG (<i>Fluid Thioglycolat</i>) No. Lot: F.18.01.18 inkubasi pada suhu 30-35 °C		Media TSB (<i>Triptone Soy Broth</i>) No. Lot. T.18.07.18 Inkubasi pada suhu 20-25 °C	
	Cuplikan	Blanko	Cuplikan	Blanko
Bets I	negatif	negatif	negatif	negatif
Bets II	negatif	negatif	negatif	negatif
	Cuplikan tidak tumbuh selama periode inkubasi			
	Blanko tidak tumbuh selama periode inkubasi			
	Hasil pengujian: Sediaan Steril			

Media FTG yang digunakan adalah untuk pertumbuhan bakteri dan diinkubasi pada suhu 30-35°C, karena bakteri hidup lebih baik pada suhu tersebut, dan media TSB yang digunakan adalah untuk pertumbuhan jamur, diinkubasi pada suhu 20-25°C. Dengan demikian berdasarkan Tabel 4 hasil formulasi steril dari bakteri dan jamur.

Uji endotoksin

Endotoksin merupakan racun bakteri yang terdiri dari lipid yang terletak di dalam sebuah sel, umumnya dihasilkan oleh bakteri gram-positif. Penentuan endotoksin dimaksudkan untuk mengetahui level endotoksin dari sediaan obat yang dapat menyebabkan penyakit. Hasil uji endotoksin dapat dilihat pada Gambar 7, pengujian menggunakan kontrol positif, kontrol negatif, dan *positive product control* (PPC). Hasil pada sampel terlihat negatif seperti kontrol negatif, untuk kontrol positif dan PPC terlihat positif, dengan hasil tersebut dinyatakan memenuhi syarat untuk larutan atau sediaan injeksi dengan hasil kurang dari 25 EU/mL berdasarkan kontrol standar yang digunakan. Batasan level endotoksin untuk larutan Gd-DTPA dimeglumin berdasarkan *USP Endotoxin Limits for Common Injectables* adalah kurang dari 25 EU/mL.

Badan Tenaga Nuklir Nasional
Pusat Teknologi Radiosotop dan Radiofarmaka
FORMULIR PENGUJIAN SAMPEL PRODUK

No. Rekamans : 16 ke. 10
Tgl. Pengujian : 05-11-2019

TAL	BET WATER	CONTROL STANDARD ENDOTOXIN	PRODUK UJI (Gd-DTPA)
100 IU/ml	100 IU/ml	10 EU	175 EU/ml

Suhu : 37°C
Waktu inkubasi : 1 jam

No	HASIL			Analisis oleh	Diperiksa oleh
	Sampel	Kontrol Positif	Kontrol Negatif		
1	-	+	-	R	[Signature]
2	-	+	-	R	[Signature]

Keterangan : Pada kolom "HASIL" diisi dengan:
 (+) apabila terbentuk gel
 (-) apabila tidak terbentuk gel

Kesimpulan: Sampel Gd-DTPA... memenuhi / tidak-memenuhi syarat
 *) coret yang tidak perlu

Catatan:
 1.
 2.
 3.

No	HASIL			Analisis oleh	Diperiksa oleh
	Sampel	Kontrol Positif	Kontrol Negatif		
1	-	+	-	R	[Signature]
2	-	+	-	R	[Signature]

Gambar 7. Hasil uji endotoksin dari Gd-DTPA dimeglumin hasil formulasi, gambar kanan adalah perbesaran dari gambar kiri

Penentuan Densitas Gd-DTPA dimeglumin hasil formulasi Bets I dan Bets II

Tabel 5. Rekapitulasi hasil uji Gd-DTPA dimeglumin hasil formulasi

Pengujian	Gd-DTPA dimeglumin hasil formulasi		Rata-rata
	Bets I	Bets II	
Warna larutan	Jernih	Jernih	Jernih
pH	7	7	7
Densitas (20°C)	1,238± 0,011 8 g/mL	1,238 ± 0,017 g/mL	1,238±0,0 g/mL
Osmolitas (20°C)	1216 ± 40 mOsmol/Kg H ₂ O	1317± 30 mOsmol/Kg H ₂ O	1267±71 mOsmol/Kg H ₂ O
Sterilitas	steril	steril	steril
Endotoksin	Konsentrasi endotoxin dalam Gd-DTPA dimeglumin tidak lebih dari 25 EU/mL, memenuhi syarat dan aman sebagai larutan injeksi		

Densitas berfungsi untuk identifikasi/karakterisasi suatu zat, karena setiap zat memiliki massa jenis yang berbeda, dimana suatu zat berapapun massa dan volumenya akan memiliki massa jenis yang sama. Hasil pengukuran densitas Gd-DTPA dimeglumin formulasi pada suhu 20°C tiap betas adalah 1,238±0,011 g/mL dan 1,238±0,017 g/mL dengan rata-rata kedua betas adalah 1,238±0,0 g/ml. Rekapitulasi hasil yang diperoleh dari beberapa pengujian yang telah dilakukan terhadap Gd-DTPA dimeglumin hasil formulasi ditampilkan pada Tabel 5.

PEMBAHASAN

Tabel 6. Rekapitulasi hasil uji Gd-DTPA dimeglumin produk komersial[HPIM, 2018]

Parameter uji	Gd-DTPA dimeglumin (komersial)	
	Suhu	Hasil
pH		6,5 - 8,0
Osmolalitas (mOsmol/Kg H ₂ O)	37°C	1,960
Viscositas (cP)	20°C	4,9
	37°C	2,9
Densitas (g/mL)	25°C	1,195
Specific gravity	25°C	1,208
Koefisien Octanol:H ₂ O	25° C, pH 7 log Pow = -5,4	

Pada Tabel 6 ditampilkan parameter uji dari produk komersial Gd-DTPA dimeglumin diantaranya pH, osmolalitas pada suhu 37°C, viscositas pada suhu 20 dan 37°C, densitas pada suhu 25°C, spesifik gravity pada suhu 25°C, dan koefisien octanol air pada suhu 25°C. Dari berbagai parameter tersebut dalam penelitian ini beberapa parameter belum dilakukan pengujian antara lain uji viscositas, specific gravity, dan uji koefisien Octanol:H₂O. Pengujian yang telah dilakukan adalah pengukuran pH, osmolalitas pada suhu 20°C, densitas pada suhu 20°C, sterilitas dan kadar endotoksin. Hasil pengukuran dan pengujian ada perbedaan dari Gd-DTPA dimeglumin yang ada dipasaran namun tidak dalam interval yang terlalu jauh, perbedaan hasil yang diperoleh dengan produk komersial diduga disebabkan oleh pengaruh suhu pada saat pengukuran.

SIMPULAN DAN SARAN

Formulasi senyawa kontras MRI Gd-DTPA dimeglumin dengan bahan baku yang ada di pasaran telah dilakukan termasuk serangkaian pengujian terhadap bahan baku dan hasil formulasi. Hasil pengujian pada umumnya memenuhi syarat dan tidak ada perbedaan yang berarti dibandingkan produk komersial yang beredar di pasaran.

Beberapa parameter yang belum dilakukan pengujian antara lain uji viscositas, specific gravity, dan uji koefisien Octanol:H₂O, disarankan untuk dilakukan pada penelitian berikutnya.

DAFTAR RUJUKAN

Adang H.G., Rista S., A. Mutalib, Yono S., dkk., Preparasi, Biodistribusi dan Clearance Senyawa Pengkontras MRI Gd-DTPA-Pamam G4-Nimotuzumab Melalui Simulasi

- Menggunakan ^{153}Gd -DTPA-Pamam G4-Nimotuzumab, Seminar Nasional VI SDM Teknologi Nuklir Yogyakarta, 18 November 2010, 711-717
- Adang H.G., Yono S. dan Maskur, Sintesis Gd-DTPA-Folat untuk MRI Contrast Agent dan Karakterisasinya Menggunakan Perunut Radioaktif ^{153}Gd -DTPA-Folat, Jurnal Sains Materi Indonesia, Edisi Khusus Material untuk Kesehatan, 2012, hal :1 – 6
- Barge A., Cravatto G., Gianolio E., and Fedeli F., How to Determine Free Gd and Free Ligan in Solution of Gd Chelates. A Technical Note, Contrast Med. Mol. Imaging 1: 2006, 184-188
- Eløbieta Mikiciuk-Olasik¹, Emilia Wojewoda¹, Ireneusz Bilichowski¹, et al. Determination Of Stability Constants And Acute Toxicity Of Potential Hepatotropic Gadolinium Complexes, Acta Poloniae Pharmaceutica ñ Drug Research, Vol. 67 No. 2 2010, pp. 119-127,
- Fauzia R.P., et al., Synthesis and Characterization of Gadolinium Diethylenetriamine Pentaacetate-Folate, Procedia Chemistry 17, 2015, 139 – 146
- Fauzia R.P., Mutalib A., Soedjanaatmadja U.M.S., Anggraeni A, dkk., Perbandingan Metode Sintesis Dan Karakterisasi Etilendiamin-Folat Sebagai Prekursor Pembuatan Senyawa Pengontras Mri Gadolinium Dietilentriaminpentaasetat-Folat, Sains dan Terapan Kimia, Vol. 11, No. 1, Januari 2017, 6 – 14
- Fauzia, R.P., Mutalib, A., Soedjanaatmadja, U.M.S., Anggraeni, A., Bahti, H.H., April Modifikasi Metode Sintesis Gadolinium Dietilentriaminpentaasetat Sebagai Senyawa Pengontras Magnetic Resonance Imaging, Chimica et Natura Acta Vol.4 No.1, 2016, 7-15
- Freedman J. d., Lusic H., Wiewiorski M., et al., A Cationic Gadolinium Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging of Cartilage, Electronic Supplementary Material (ESI) for ChemComm. This Journal is © The Royal Society of Chemistry, 2015, 1-15
- HPIM (Highlights of Prescribing Information Magnevist®), safely and effectively, Revised: 7, 2018
- Kumar K., Sukumaran, K.Y., Tweedle, M. F, Determination of free Gd ³⁺ as a Cyclohexanediaminetetraacetic Acid Complex by Reversed-Phase HPLC in Ionic Gadolinium (III) Chelates, Anal. Chem., 66, 1994, 295-299
- Warsi MF and Victor Chechik, Strategies for Increasing Relaxivity of Gold Nanoparticle Based MRI Contrast Agents, Supplementary Material (ESI) for PCCP This journal is © the Owner Societies, 2011, 1-10
- Reference ID: 3391342, Magnevist (brand of gadopentatate dimeglumine) injection, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc, 2013
- Rien Ritawidya, Mertalena Ramli, dan Cecep T.R., Validasi Metode Penentuan Kadar Gadolinium (III) dan ligan DiethylTetraamine Pentaacetic Acid (DTPA) Dalam Contrast Agent Gd-DTPA, Jurnal Radioisotop dan radiofarmaka, Vol. 17 No 1, april 2014, 35-41
- T.N. Parac-Vogt, et al., Heterobimetallic gadolinium(III)–iron(III) complex of DTPA-bis(3-hydroxytyramide), Journal of Alloys and Compounds 374, 2004, 325–329

Prosiding

Seminar Nasional Kimia dan Pembelajarannya (SNKP) 2019

Malang, 03 November 2019

Tormod Fjerdrumsmoen, Synthesis and evaluation of new gadolinium based MRI contrast agents, Master of Pharmacy Thesis, Department of Medical Chemistry Faculty of Mathematics and Natural Sciences University of Oslo, 2004