

การเตรียมสารประกอบติดฉลากอิตเทรียม-90

เพื่อใช้ในการรักษาโรคเยื่อหุ้มไขข้ออักเสบ

อังกันันท์ อังกูรรัตน์ โมฬีพัฒน์ แดงประเสริฐ และสุดคณิง พุ่มเข็ม

ศูนย์ไอโซโทปรังสี สถาบันเทคโนโลยีนิวเคลียร์แห่งชาติ 16 ถนนวิภาวดีรังสิต จตุจักร กรุงเทพฯ 110900

โทรศัพท์: 0-2579-5230 ต่อ 5611 โทรสาร: 0-2579-9560 Email: angkanan@oaep.go.th

บทคัดย่อ

สารประกอบติดฉลากอิตเทรียม-90 ที่ได้จากการศึกษาวิจัยประกอบด้วยสารไอโซโทปรังสี ^{90}Y (ให้อนุภาคบีต้าพลังงาน 2.25 MeV มีครึ่งชีวิต 2.67 วัน และมี penetration range in tissue = 11.0 mm) กับ ลิแกนด์ที่นำมาติดฉลาก ซึ่งในการศึกษานี้เลือกใช้ citrate ทั้งนี้จากการศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการเตรียม สารประกอบดังกล่าวพบว่า สารประกอบ ^{90}Y -Citrate colloid มีความบริสุทธิ์ทางเคมีร้อยละ 95.00 มีความคงตัว 15 วัน มีร้อยละการรั่วไหลออกจากข้อต่อของหนู = 0.07-2.70 ตลอดระยะเวลา 6 วัน มีความเป็นกรด เบส (pH) = 5.5-7.0 อัตราส่วนโมล (Mole ratio) ระหว่าง ^{90}Y กับ Citrate = 3 : 1 มีความปลอดเชื้อ (sterile) ปราศจากไพโรเจน (pyrogen free) และปลอดภัย (Non-Toxic) เนื่องจาก ^{90}Y -Citrate colloid มีลักษณะเป็นสาร คอลลอยด์สีขาวขุ่น ซึ่งเป็นข้อดีสำหรับการฉีดสารดังกล่าวเข้าข้อต่างๆ และช่วยให้การกระจายตัวของยาไปยัง บริเวณเยื่อหุ้มไขข้ออักเสบได้ทั่วถึง ทำให้ประสิทธิภาพของการรักษาดีขึ้น

คำสำคัญ: รูมาตอยด์ ซิเตรตคอลลอยด์ สารประกอบติดฉลากอิตเทรียม-90 โรคเยื่อหุ้มไขข้ออักเสบ

Yttrium-90 labelled compound for radiation synovectomy

Angkanan Aungurarat, Moleephan Dangprasert and Sudkanung Phumkem

Radioisotope center, Thailand Institute of Nuclear Technology (TINT), Bangkok 10900 Thailand

Tel : 0-2579-5230 ext. 5611 Fax : 0-2579-9560 Email : angkanan@oaep.go.th

Abstract

^{90}Y -Citrate Colloid compound prepared from this study comprises radioisotope active ^{90}Y (emitting 2.25 MeV beta particle, with a half life of 2.67 days and a penetration range in tissue of 11.0 mm) and a labelled ligand, which in this case is citrate. From the study of the effects of various factors on the preparation method, the results show that the prepared ^{90}Y -Citrate Colloid compound has the following properties; radiochemical purity $\geq 95.00\%$, stability = 15 days, %leakage from joint = 0.07-2.70 (1, 3, and 6 day after injection), pH = 5.5-7.0, mole ratio (^{90}Y :Citrate) = 3:1. The compound is also non-toxic, pyrogen free and sterile. Moreover, the compound is milky and colloidal. The last two properties make it possible for the compound to disperse through all of the inflamed synovium, hence resulting in a better therapeutic efficiency.

Key words : Rheumatoid, Citrate colloid, Radiation synovectomy, Radiopharmaceuticals, Yttrium

บทนำ

โครงการวิจัยนี้มีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยเรื่องการศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการผลิตสารประกอบติดฉลาก ^{153}Sm -Hydroxyapatite (^{153}Sm -HA) ซึ่งเป็นยาฉีดเพื่อใช้สำหรับ Radiation Synovectomy และโครงการวิจัยเรื่องการพัฒนา ^{153}Sm -HA ให้เป็นยาฉีดแขวนตะกอนสำหรับโรคข้ออักเสบไขข้ออักเสบ ซึ่งเป็นงานวิจัยของโครงการผลิตไอโซโทปรังสีสำนักงานปรมาณูเพื่อสันติ (ปัจจุบันคือศูนย์ไอโซโทปรังสี สถาบันเทคโนโลยีนิวเคลียร์แห่งชาติ)

โดยโครงการดังกล่าวได้สำเร็จตามเป้าหมายและได้ผลิตบริการแก่โรงพยาบาลต่างๆ เป็นที่เรียบร้อยแล้ว แต่เนื่องจาก ^{153}Sm -HA มีขีดจำกัดในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเฉพาะข้อที่มีอาการอักเสบมาไม่นาน ไม่สามารถรักษาข้อที่มีการอักเสบระยะเรื้อรังได้ และมีความสำเร็จในการรักษาข้อละ 50-80 เท่านั้น ดังนั้นจากการศึกษาวิจัยในครั้งนี้จึงพิจารณาที่จะผลิตสารประกอบติดฉลากรังสีตัวอื่นที่สามารถรักษาอาการดังกล่าวได้ จึงเห็นสมควรที่จะพัฒนาการวิจัยการเตรียมสารประกอบติดฉลากอิตเทรียม-90 เพื่อใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบไขข้ออักเสบระยะเรื้อรังดังกล่าว เนื่องจากสารไอโซโทปรังสี ^{90}Y มีข้อดีเหนือกว่า ^{153}Sm ดังรายละเอียดตามตาราง

Isotope	Energy	Half life	Penetration range in tissue (mm)
^{90}Y	$\beta^- = 2.25 \text{ MeV}$	2.67 d	11.0
^{153}Sm	$\gamma = 106.8 \text{ keV}$ $\beta^- = 810 \text{ keV}$	1.95 d	2.5

จะเห็นว่า ^{90}Y ให้ค่าพลังงานบีตาที่สูงกว่าและมีอำนาจทะลุทะลวงเข้าไปในเนื้อเยื่อ (penetration range in tissue) ได้มากกว่า ซึ่งมีผลทำให้การรักษาข้ออักเสบไขข้ออักเสบมีประสิทธิภาพดีขึ้น ดังนั้นสารประกอบติดฉลากอิตเทรียม-90 จึงสามารถนำมาใช้กับผู้ป่วยที่มีอาการของโรคข้ออักเสบไขข้ออักเสบได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นจนถึงระยะเรื้อรัง แต่อย่างไรก็ตาม ^{90}Y มีข้อเสียคือ ให้เฉพาะอนุภาคบีตาเพราะฉะนั้นในการติดตามและวัดปริมาณของรังสีจะทำได้ยากกว่า ^{153}Sm ซึ่งให้รังสีแกมมาและบีตาพร้อมกัน อย่างไรก็ตามการวัดปริมาณรังสีจาก ^{90}Y ก็สามารถแก้ไขโดยอาศัยการวัดเนื่องมาจากการเกิด Bremsstrahlung ทดแทนได้

ทั้งนี้สารประกอบติดฉลากอิตเทรียม-90 ประกอบด้วย สารไอโซโทปรังสี ^{90}Y และลิแกนด์ที่เหมาะสมในการติดฉลาก ได้แก่ sodium citrate, calcium oxalate, ferric hydroxide macroaggregates เป็นต้น ซึ่งสำหรับการศึกษาวิจัยนี้เลือกใช้ลิแกนด์ trisodium citrate ในการติดฉลาก¹⁻⁷

^{90}Y -Citrate colloid เป็นสารประกอบติดฉลากอิตเทรียม-90 ที่นำมาศึกษาวิจัยในครั้งนี้โดยจะศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมรวมถึงปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการเตรียมสารประกอบดังกล่าว

เช่น ความเป็นกรดเบส (pH) อัตราส่วนโมล (mole ratio) ความแรงรังสี (activity) เป็นต้น นอกจากนั้นจะต้องศึกษาเปอร์เซ็นต์ความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี (radiochemical purity ; RCP), เปอร์เซ็นต์การกระจายตัวของสารประกอบติดฉลากรังสีไอต์เรียม-90 ในสัตว์ทดลอง (biodistribution) ตลอดจนการศึกษาความเป็นพิษ (toxicity) ความปลอดเชื้อ (sterility) และไพโรเจน (pyrogen Test) ก่อนที่จะนำยาดังกล่าวไปใช้กับผู้ป่วย

วิธีการ

1. การเตรียมสารประกอบติดฉลาก ^{90}Y -Citrate colloid¹⁻³

เตรียม YNO_3 ความเข้มข้น 0.2 M และ trisodium citrate ความเข้มข้น 1 M แล้วนำมาทำการทดลองดังนี้

เติม $^{90}\text{YCl}_3$ ประมาณ 5 mCi ลงใน 1 M trisodium citrate incubate 30 min (ระหว่างการ incubate เขย่าเบาๆ ด้วย Rotator) จากนั้นเติม 0.2 M YNO_3 แล้วเติม 0.9%NaCl จนกระทั่งได้ปริมาตรรวม 1 ml เขย่าให้เข้ากันแล้วปรับ pH ให้ได้ 7.0 นำสารละลายที่ได้ไปต้มในน้ำเดือดประมาณ 1 hr. สังเกตผลที่ได้ แล้วเติม 4 ml of 0.9%NaCl จากนั้นนำไป centrifuge (400 rpm, 15 min) จะได้ส่วนที่เป็น precipitate แยกออกจากส่วนที่เป็น supernatant วัดความแรงรังสีทั้ง 2 ส่วนด้วย dose calibrator นำผลที่ได้มาคำนวณหาเปอร์เซ็นต์การติดฉลาก (%labelling) ตามสูตรคำนวณดังนี้

$$\% \text{labelling} = \frac{\text{ความแรงรังสีของ precipitate} \times 100}{(\text{ความแรงรังสีของ precipitate} + \text{ความแรงรังสีของ supernatant})}$$

จากนั้นเติม 1 ml of 0.9%NaCl ลงในส่วนที่เป็น precipitate แล้วทำให้ปราศจากเชื้อด้วย autoclave 121 °C, 20 min จะได้สารประกอบติดฉลาก ^{90}Y -Citrate colloid ที่มีลักษณะเป็นสีขาวขุ่นคล้ายน้ำมัน หลังจากนั้นทำการตรวจเช็คเปอร์เซ็นต์ความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี (%RCP) โดยวิธี Centrifuge (วิธีการทดลองเช่นเดียวกับการหา % labelling)

2. การหาอัตราส่วนโมลที่เหมาะสมในการเตรียม ^{90}Y -Citrate colloid

ทำการทดลองเหมือนข้อ 1 โดยเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนโมลระหว่าง Y กับ Citrate ดังนี้ 1:1 , 2:1 , 3:1 , 4:1 และ 5:1 แล้วพิจารณาผลจาก % labelling โดยที่ % labelling สูงที่สุด คืออัตราส่วนโมลที่เหมาะสมในการเตรียม ^{90}Y -Citrate colloid

3. การหาปริมาณ Y ที่เหมาะสมสำหรับการเตรียม ^{90}Y -Citrate colloid

ทำการทดลองเหมือนข้อ 1 โดยเปลี่ยนแปลงปริมาณของ Y ดังนี้ 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 และ 5.0 mg แล้วพิจารณาผลจาก % labelling โดยพิจารณาว่าปริมาณของ Y ตั้งแต่เท่าใดที่สามารถเกิด ^{90}Y -Citrate colloid ได้

4. การหา pH ที่เหมาะสมในการเตรียม ^{90}Y -Citrate colloid¹

ทำการทดลองเหมือนข้อ 1 โดยการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-เบส(pH) ในช่วงการปรับ pH ของการเตรียม ^{90}Y -Citrate colloid แล้วพิจารณาผลจาก % labelling โดยพิจารณาว่า pH ช่วงใดที่ให้ค่า % labelling ดีที่สุด

5. การหาปริมาณความแรงรังสี ^{90}Y ที่มีผลต่อการเตรียม ^{90}Y -Citrate colloid¹

ทำการทดลองเหมือนข้อ 1 โดยการเปลี่ยนแปลงความแรงรังสีของ $^{90}\text{YCl}_3$ ที่มีค่าตั้งแต่ 0.5 ถึง 15 mCi แล้วสังเกตผลจาก % labeling โดยพิจารณาว่าค่าความแรงรังสีตั้งแต่เท่าใดที่สามารถเกิด ^{90}Y -Citrate colloid ได้

6. การหาความคงตัวของ ^{90}Y -Citrate colloid (Stability of ^{90}Y -Citrate colloid)

เตรียม ^{90}Y -Citrate colloid ตามสภาวะที่เหมาะสมที่ได้ผลจากการทดลองข้อ 2-5 แล้วนำมาหาเปอร์เซ็นต์ความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสีโดยวิธี Centrifuge (ทำเช่นเดียวกับการหา % labeling ในข้อ 1) หลังจากการเตรียมทุกวัน สรุปลผลความคงตัวของ ^{90}Y -Citrate colloid ว่าอยู่ได้กี่วัน โดยพิจารณาจาก เปอร์เซ็นต์ความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี ที่ให้ค่ามากกว่า 95.00

7. ศึกษาการกระจายตัวของ ^{90}Y -Citrate colloid ในหนู (Biodistribution in rats)⁴⁻⁵

7.1 Joint leakage studies

แบ่งหนู (Sprague Drawley Rat หนักประมาณ 200 กรัม) ออกเป็น 3 กลุ่ม (4 ตัวต่อ 1 กลุ่ม) ตามเวลาหลังฉีด 1, 3 และ 6 วันตามลำดับ ฉีด ^{90}Y -Citrate colloid ใน 0.9%NaCl ขนาด 15-40 μCi /0.1 ml ลงในข้อเข้าขวาของหนู แล้วเก็บหนูไว้ในกรง เก็บ urine ของหนูแต่ละตัวตลอดเวลาทดลองหลังจากฉีด 1, 3 และ 6 วันตามลำดับ นำหนู 3 ตัวมาฆ่าและตัดแบ่งอวัยวะต่างๆ เพื่อนำมาใช้ในการคำนวณเปอร์เซ็นต์การกระจายตัวของยาฉีดในแต่ละอวัยวะ และหนูที่เหลืออีก 1 ตัวนำมาถ่ายภาพด้วย Imaging Plate System

7.2 Control studies

ทำการทดลองเหมือนข้อ 7.1 แต่ใช้ $^{90}\text{YCl}_3$ แทน ^{90}Y -Citrate colloid ที่ผลิตเอง

7.3 ทำการทดลองเช่นเดียวกับข้อ 7.1 แต่ใช้ ^{90}Y -Citrate colloid ของบริษัท CIS ฉีด

แทน ^{90}Y -Citrate colloid ที่ผลิตเอง และทำการทดลองเช่นเดียวกับข้อ 7.2 แล้วเปรียบเทียบผลระหว่าง ^{90}Y -Citrate colloid ที่ผลิตเองกับของบริษัท CIS ที่นำเข้าจากต่างประเทศ

8. Sterility, Pyrogen Test และ Toxicity

นำ ^{90}Y -Citrate colloid มาตรวจเช็คความปลอดภัย¹, ไพโรเจน² และความเป็นพิษ³ แล้วสรุปผลที่ได้

Note 1 = ตรวจเช็คความปลอดภัยโดยใช้อาหารเลี้ยงเชื้อเหลว

2 = การตรวจไพโรเจนโดยใช้ LAL

3 = ทดสอบความเป็นพิษ โดยการฉีด ^{90}Y -Citrate colloid ปริมาณ 3 เท่าของปริมาณปกติ (ปริมาณปกติ = 15-40 μCi /0.1 ml/ หนู 1 ตัว) ในหนูจำนวน 5 ตัว ที่ไว้ค้างคืน สังเกตว่ามีจำนวน หนูตายหรือไม่ ถ้าไม่มีหนูตายเลย แสดงว่า “สารที่นำมาฉีดปราศจากพิษ”

9. Clinical Trial

เตรียม ^{90}Y -Citrate colloid ที่ผ่านการควบคุมคุณภาพทั้งทางด้านเคมีและชีววิทยา เพื่อให้โรงพยาบาลนำไปทดลองใช้กับคนไข้ โดยผลทางคลินิกจะต้องรอผลจากโรงพยาบาลตลอดอายุของการรักษา (ระยะเวลาการรักษาและติดตามผลหลังการฉีดอยู่ในช่วง 1, 3, 6, 9, 12, 24 และ 36 เดือน)

ผลการทดลองและวิจารณ์

ผลการศึกษา Sterility, Pyrogen Test and Toxicity of ^{90}Y -Citrate colloid

ผล Sterility, Pyrogen Test and Toxicity of ^{90}Y -Citrate colloid ให้ -ve

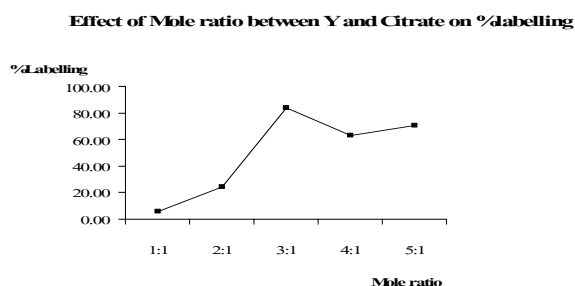


Figure 1 : Effect of Mole ratio between Y and Citrate on % labelling

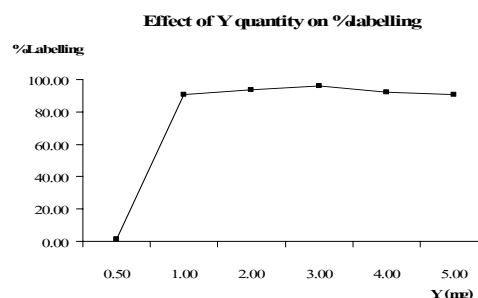


Figure 2 : Effect of Yttrium quantity on % labelling

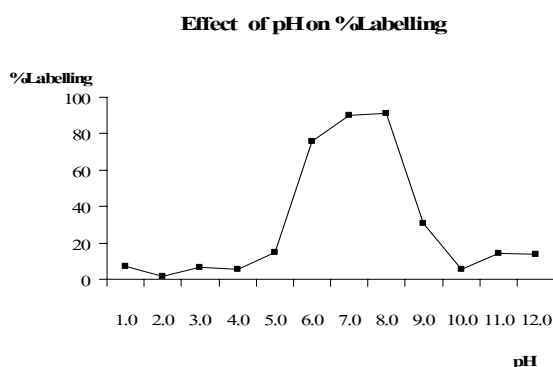


Figure 3 : Effect of pH on % labelling

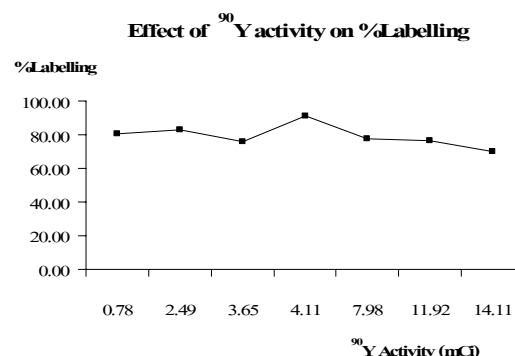


Figure 4 : Effect of ^{90}Y activity on % labelling

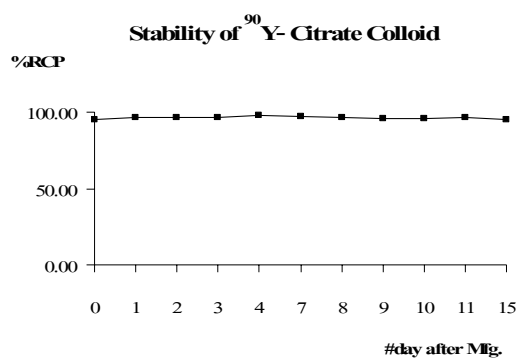


Figure 5 : Stability of ^{90}Y Citrate Colloid

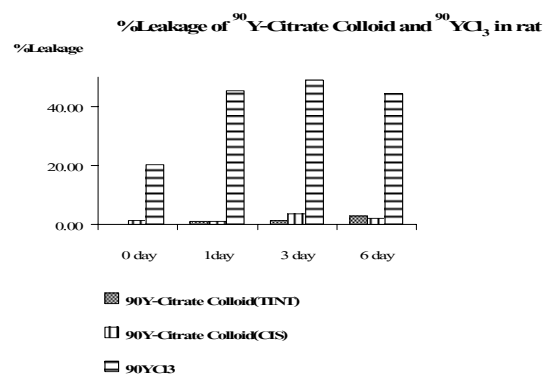


Figure 6 : %Leakage of ^{90}Y Citrate Colloid and $^{90}\text{YCl}_3$ in rats after injection 1, 3 and 6 day

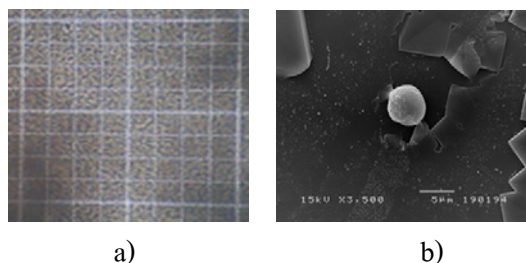


Figure 7 : Particle size of ^{90}Y Citrate Colloid

- Measured by Microscope (Olympus)& haemocytometer
- Measured by Scanning Electron Microscope (JSM-5410L)

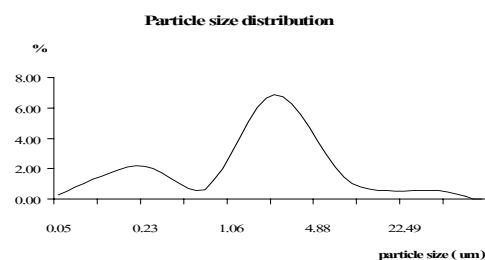


Figure 8 : Particle size distribution of ^{90}Y Citrate Colloid (Measured by Laser Particle size Analyzer, Masterizer&Malvern)

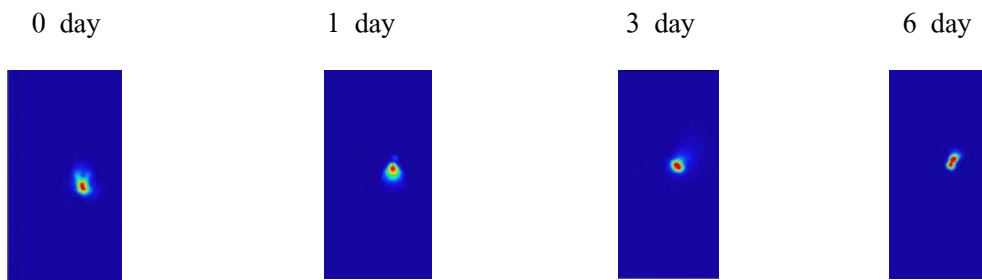


Figure 9: Distribution of ^{90}Y Citrate Colloid (TINT) in rat (knee joint) after injection 0, 1, 3 and 6 day

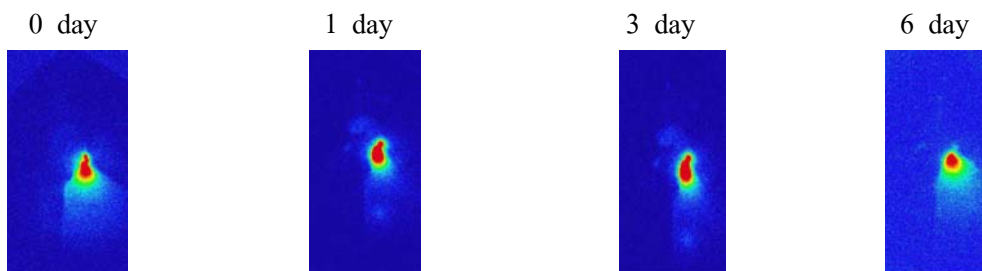


Figure 10 : Distribution of ^{90}Y Citrate Colloid (CIS) in rat (knee joint) after injection 0, 1, 3 and 6 day

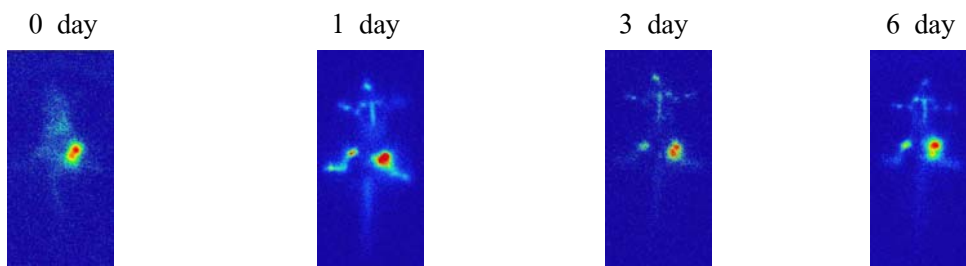


Figure 11 : Distribution of $^{90}\text{YCl}_3$ in rat (knee joint) after injection 0, 1, 3 and 6 day

Note : Figure 9, 10 and 11 imaged by Imaging plate system (Fujifilmbase 2500)

Clinical Result : อยู่ระหว่างการติดตามผลการรักษาจากทางโรงพยาบาล

จาก Figure 1 จะเห็นว่าอัตราส่วนโมลที่เหมาะสมสำหรับการเตรียมสารประกอบติดฉลาก ^{90}Y Citrate Colloid มีค่าเท่ากับ 3 : 1 (Y : Citrate) เนื่องจากให้เปอร์เซ็นต์การติดฉลากสูงที่สุด ในขณะที่ปริมาณของ Y คำน้อยที่สุดที่สามารถเกิดสารประกอบติดฉลากได้มีค่าเท่ากับ 1 mg (Figure 2)

ในการทดลองนี้ได้ศึกษาผลกระทบของ pH ที่มีผลต่อการเกิดสารประกอบติดฉลากซึ่งพบว่า ช่วงปรับ pH = 7.0-8.0 ให้ค่า ให้เปอร์เซ็นต์การติดฉลาก ≥ 90 (Figure 3) นอกจากนี้ยังพบว่าความแรงรังสีที่สามารถก่อให้เกิดสารประกอบติดฉลากได้มีค่าตั้งแต่ 0.70 mCi

ขึ้นไป โดยเฉพาะที่ความแรงรังสีประมาณ 5.00 mCi ให้ค่าให้เปอร์เซ็นต์การติดฉลาก > 90.00 (Figure 4)

ความคงตัวของสารประกอบติดฉลาก ^{90}Y Citrate Collid ที่ได้จากการเตรียมที่ mole ratio = 3 : 1 , Y = 1 mg , pH = 7.0-8.0 , Activity = 5 mCi เมื่อนำมาหาเปอร์เซ็นต์ความบริสุทธิ์ทางเคมี รังสีพบว่า มีค่า $\geq 95.00\%$ ตลอดระยะเวลา 15 วัน หลังจากวันผลิต (Figure 5)

ขนาดของ ^{90}Y Citrate Collid มีค่าอยู่ในช่วง 0.49-9.00 μm มากที่สุด และมีขนาดเล็ก 4.32 μm (Figure 7 และ 8)

จากการศึกษาการกระจายตัวของ ^{90}Y Citrate Collid ในหนูเปรียบเทียบกับ $^{90}\text{YCl}_3$ และ ^{90}Y Citrate Collid (CIS) ผลปรากฏว่า มีเปอร์เซ็นต์การรั่วไหล (%Leakage) ออกจากข้อในช่วง 0.07-2.70% , 20.33-48.90% และ 1.10-2.04 % Injected dose ตามลำดับ (Figure 6) แสดงว่า ^{90}Y Citrate Collid ที่ได้จากการเตรียมเอง (TINT) มีการรั่วไหลออกจากข้อน้อยกว่าตลอดระยะเวลา 6 วัน ซึ่งมีผลต่อการรักษาข้ออักเสบได้ดีขึ้น และเมื่อเปรียบเทียบผลกับ ^{90}Y Citrate Collid (บริษัท CIS) จะเห็นว่า %Leakage ใกล้เคียงกัน (Figure 9 10 และ 11)

^{90}Y Citrate Collid ที่เตรียมได้เอง (TINT) มีความปลอดภัย ปราศจากไฟโรเจน และปลอดภัย

สรุป

สรุปคุณสมบัติของ ^{90}Y Citrate Collid (TINT) ที่เตรียมได้มีดังนี้

1. เป็นยานีคปลอดเชื้อ ปราศจากไฟโรเจนและปลอดภัย
2. ความเป็นกรด-เบส = 5.5-7.0
3. ความเข้มข้นของรังสี = 0.7-15 mCi/ml
4. ความคงตัว = 15 วัน
5. ความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสี $\geq 95.00\%$ ที่อุณหภูมิห้อง (25 °C)
6. ขนาดของคอลลอยด์เฉลี่ย = 4.32 μm
7. ลักษณะเป็นคอลลอยด์สีขาวขุ่นในน้ำเกลือ 0.9%

เอกสารอ้างอิง

1. Bowen B.M. , et al. Yttrium-90 citrate collid for radioisotope synovectomy, Am. J. Hosp. Pharm. 1975 ; 32 : 1027-1030.
2. CIS bio international. Injectable Yttrium (Y^{90}) collid suspension YMM-1 . 2000 ; D K R. 1034 : 1-8

3. Michael A. D. and Marco C. Radiopharmaceuticals for Radiation Synovectomy :
Evaluation of Two Yttrium-90 Particulate Agents. J. Nucl. Med. 1989 ; 30 : 1047-1055
4. Liesbeth L J H. et al. Yttrium radiosynoviorthesis in the treatment of knee
arthritis in rheumatoid arthritis : a systematic review. Ann. Rheum. Dis. 2000 ; 59 :583-586
5. Bridgman J. F., et al. Radioactive Yttrium in the treatment of rheumatoid knee effusions. Ann.
Rheum. Dis. 1971 ; 30 : 180-182
6. Gempel. J. M. ⁹⁰Y colliods in chronic synovitis of the knee : A review 1970-1977.
Rheumatol. Rehabil. 1979 ; 18 : 38-41
7. Paijit Asavatanabodee, et. al. Yttrium-90 Radiochemical Synovectomy in Chronic Knee
Synovitis : A One Year Retrospective Review of 133 Treatment intervention. The Journal of
Rheumatology. 1997 ; 24 : 4 : 639-642
8. Jahangier Z. N., et. al. Persistent synovitis treated with radiation synovectomy using yttrium-
90 : A retrospective evaluation of 83 procedures for 45 patients. British society for
Rheumatology. 1997 ; 36 :861-869
9. Hanatowich D.J. et. al. Dysposium-165 ferric hydroxide macroaggregates for radiation
synovectomy. J. Nucl. Med. 1978 : 19 : 303-308.
10. Deutch E. et. al. Radiation synovectomy revisited. Eur. J. Nucl. Med. 1993 ; 20 : 1113-
1127.
11. Gumbel JM, et. al. Yttrium-90 in persistent synovitis of the bone. A single center
comparison of four radiocolliods. Br. J. Raiol. 1975 ; 48 :377.
12. Szanto E. Long-term follow up of yttrium-90 treated knee joints. Scand. J. Rheumatol.
1978 ; 6 : 209-212.