

몇가지 ^{99m}Tc 即席標識키트 製造를 爲한 實驗研究

韓國에너지研究所

金載祿 · 吳玉斗 · 具賢淑 · 朴敬培

= Abstract =

Experimental Studies on the Preparation of Some ^{99m}Tc Instant Labelling Kits

Jae-Rok Kim, Ok-Doo Awh, Hyeon Sook Koo and Kyung-Bae Park,

Korea Advanced Energy Research Institute

Using stannous chloride, optimum conditions for ^{99m}Tc labelling of some scanning agents such as phytic acid (PA), dimercaptosuccinic acid (DMSA), and calcium diethylenetriaminepentaacetate (Ca-DTPA) were established. Methods of separation and identification of the labelled compounds were practiced by a paper- or thin layer- chromatography. Biodynamic studies of the compounds were also carried out.

The results indicate that the molar ratios of the chelating agent and stannous chloride varies only with the concentrations of the chelating agents, and thus the amounts of the stannous chloride per labelling tube were nearly constant (500~600 μg) regardless the variation of the molar ratios. It suggests that the given experimental conditions require about 500 μg of stannous chloride regardless of the chelating agents. Under alkaline pH, the labelling yields were drastically decreased due to the probable formation of colloidal tin compounds. Biodynamic data showed characteristic patterns with each compound indicating that they are all suitable for the relevant scanning applications.

序 論

鹽化第1錒(SnCl_2)에 의한 $^{99m}\text{TcO}_4$ 의還元으로 ^{99m}Tc 의酸化狀態를 낮추어 標識하는 方法에서 Sn 이 $^{99m}\text{Tc}^{7+}$ 를還元하는作用 以外에도 錯化合物 形成에 直接參與하여 生成錯化合物의 安定化에 寄與하느냐의 與否로 論難되고 있으며¹⁻³⁾ 또 이 方法으로 即席標識키트를 製造할 環境 chelating agent와 Sn 의 몰比率에 따라서 키트當 Sn 量이 問題되기도 한다. Sn 量이 過少하면 $^{99m}\text{Tc}^{7+}$ 의還元力弱화로 키트保存期間이 短縮되는 反面 Sn 이 過量이면 키트有効保存期間은 길어지나 그 키트內容物이 患者에게 投與될 경우 有害하며 또 不溶性 콜로이드를 形成함에 따라還元된 $^{99m}\text{Tc}^{4+}$ 가 콜로이드에 吸着되어 肝臟에 集積함으로 肝을 中心으로 한 内部臟器의 選擇 imaging을 妨害하기도 한다^{7,8)}.

한편 여러가지 水溶性 ^{99m}Tc 錯化合物들의 分離確認 方法에 關한 뚜렷한 方法이 없이 85% MeOH와 0.85% NaCl을 各各 使用하는 종이크로마토그래피(PC)⁸⁻¹⁰⁾나 간편 얇은 막 크로마토그래피(ITLC)¹¹⁻¹³⁾를 흔히 실시하고 있다. 그러나 이 方法들이 모든 ^{99m}Tc 錯化合物 分離確認에 通用될 수 있는지는 確實하지않다.

그리고 錯化合物 生成收得率도 높은 pH 領域에서 더 클것으로 期待할 수 있으나 實際 大部分 酸性 pH 下에서 標識反應하는 것으로 알려져 있다. 酸性下에서는 SnCl_2 의 溶解度增加로 말미아마 콜로이드 生成率이 減少되는 結果, $^{99m}\text{Tc}^{4+}$ 의 吸着率도 작아져서 標識收得率 이 相對적으로 增加하리라는 推論도 可能하다.

Sn 量, 錯化劑와 Sn 의 몰比率, pH, 分離確認方法等 不確實한 事實들의 解明을 爲하여 Ca-DTPA(calcium diethylenetriaminepentaacetate), PA(phytic acid), DMSA(2,3-dimercaptosuccinic acid)等 醫療的 價値

를 가진 3種 化合物에 對한 ^{99m}Tc 標識反應을 爲한 諸 因子 調節實驗, 分離確認 및 動物體內 分布實驗等을 遂 行하였기에 그 結果를 報告한다.

實 驗

1) 器具 및 材料

○ γ 計測器; Polyspec research spectrometer, Baird Atomic, U.S.A.

○ 아르곤(Ar); 99.99%, Tokachi Co., Japan.

○ Ar 充塡水; 蒸溜水를 10分以上 끓인 다음 冷却過程에서 Ar 을 흘려넣어(Ar gas bubbling) 酸素代身 Ar 이 溶存토록한 물.

○ 피틴酸(phytic acid, PA); inositolhexaphosphoric acid, type V, >97%, Sigma, U.S.A.

○ 칼슘 DTPA (calcium diethylenetriaminepentaacetate, Ca-DTPA): >97%, Aldrich, U.S.A.의 DTPA 를 生石灰水로 pH 4까지 滴定, 蒸發乾固한 것.

○ 메소-2,3-디머캡토석신酸(meso-2,3-dimercaptosuccinic acid, DMSA), 90~95%, Sigma, U.S.A.

○ $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; G.R., Merck.

○ ITLC 板; Silica gel S.G., Gelman, U.S.A.

○ 크로마토그래피 종이; Whatman No.1.

2) 實驗方法

(1) 標識反應: Ca-DTPA, PA, DMSA 등의 一定濃度 水溶液을 Ar 充塡水를 使用하여 Ar 氣流를 흘리면서 만들었으며 같은 方法으로 一定濃度の $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 水溶液도 만들었다. $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 의 水溶液을 만들 때에는 먼저 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 를 약 0.1 ml 의 濃鹽酸에 녹인後 물로 稀釋토록 하였다. 이 chelating agent 水溶液과 SnCl_2 溶液을 Table 1의 物比率이 되게 各各 混合하고 pH를 調節한 다음 沸騰水浴에서 約 10分間 加熱하였다(DMSA의 境遇에는 加熱하지 않음).

1 ml 容積內에 Table 1에 表示된 試藥量이 各各 包含되도록 부피를 調節한 다음 1 ml 씩 分取하여 冷凍乾燥하였다.

(2) 標識生成物 分離確認: 85% 메탄올과 0.85% NaCl 水溶液을 各各 使用하는 중크로마토그래피(PC)나 간편 얇은 층 크로마토그래피(ITLC)를 實施하여 分離한 다음 1 cm 간격으로 切斷하여 各 切斷片의 放射能을 計測하고 全體 放射能에 對한 主生成物 피크의 放射能 百分率로부터 標識收得率을 求하였다.

(3) 動物體內 分布狀態 確認實驗: 放射化學의 純도가

높은 各 標識生成物 約 20 μl ($\approx 20 \mu\text{Ci}$)를 靜脈 또는 腹腔에 注射하고 一定時間 經過後 各 臟器를 摘出하여 放射能을 計測하였다.

實驗結果 및 討議

1) 標識反應 및 收得率

Table 1에서 보는 바와 같이 PA 는 Ca-DTPA에 比해서 標識收率이 낮다. 卽 바이알當 PA 量(57 μmole)은 Ca-DTPA (23 μmole)에 比해 2倍以上이며 또 SnCl_2 量은 비슷한데도 PA 標識收率은 낮다. 이와같은 事實은 chelating agent 自體의 性質이 SnCl_2 의 量이나 chelating agent와 SnCl_2 의 物比率보다 크게 影響을 미친다는것을 意味한다. 實際로 DTPA는 強力한 chelating agent로 알려져 있으며 分子構造도 PA에 比해 錯化合物 形成이 有利한 것으로 본다.

DMSA와 PA를 各各 5.4 μmole 씩 쓰고 이들 chelating agent와 SnCl_2 의 物比率를 18:1~20:1로 하여 反應시킬 때에 DMSA 標識收率은 70%로써 PA의 38%보다 높다. 따라서 이들 세 가지 化合物의 最適 pH에서의 SnCl_2 에 依한 標識收率은 높은 順序는 Ca-DTPA > DMSA > PA이며 그 分子構造로 본 豫想과 一致한다. 標識收率은 95~100% 때의 chelating agent와 SnCl_2 의 物比率는 Ca-DTPA: SnCl_2 = 640:1, PA: SnCl_2 = 1000:1, DMSA: SnCl_2 = 3:1로써 바이알當 chelating agent의 濃도와 SnCl_2 의 物비가 反比例하였다.

Chelating agent의 溶液濃도가 작으면 相對的으로 SnCl_2 의 物數가 增加되는데 이 때 그 物比率만이 달라질뿐 ml當 또는 바이알當 SnCl_2 의 絕對量이 增加되는 것은 아니다. 實際로 DMSA의 경우와 같이 物比率가 3:1이라도 chelating agent인 DMSA의 濃도가 작아 SnCl_2 의 바이알當 絕對量은 412 μg , PA 때는 670 μg , Ca-DTPA 때에는 500 μg 등 큰 差異가 없다.

바이알當 SnCl_2 量이 1300 μg ~1500 μg 의 範圍까지 增加하더라도 이 程度의 增加로는 收率減少가 일어나지 않았다. $^{99m}\text{Tc}^{4+}$ 는 chelating agent에 標識되는 것과 콜로이드에 對한 吸着이 競爭의으로 일어난다고 생각되므로 錯化能力이 弱한 chelating agent가 SnCl_2 와 함께 진한 濃도로 存在할 때에만 相對的으로 SnOCl_2 等 콜로이드 生成이 많아 標識收率이 떨어진다고 생각된다.

Table 1에서 chelating agent와 SnCl_2 의 物比率 差異는 chelating agent의 濃도차에 비롯된 것이며, Sn^{2+} 나 Sn^{4+} 가 $^{99m}\text{Tc}^{4+}$ 와 共參한 錯化合物이 생긴다는

Table 1. Variation of Labelling Yields with the Amounts of Chelating Agents and Stannous Chloride

pH	Chelating agents*		SnCl ₂ · 2H ₂ O*		Molar ratios chl. agt: SnCl ₂	Labelling yield (%)
	ug	umole	ug	umole		
Ca-DPTA						
4.0	10,000	23	1520	6.6	3.5:1	100#
	10,000	23	500	2.2	10.5:1	100
	10,000	23	50	0.22	115:1	100
	10,000	23	24	0.10	230:1	99
	10,000	23	12	0.05	640:1	97
	10,000	23	2.4	0.01	2300:1	91
PA						
5.0	33,000	57	1300	6	10:1	100##
	33,000	57	670	3	20:1	100
	33,000	57	67	0.3	200:1	98
	33,000	57	13.4	0.06	1000:1	95
	33,000	57	6.7	0.03	2000:1	84
	33,000	57	3.4	0.02	4000:1	70
	33,000	57	0.7	0.01	20000:1	10
PA						
5.0	313	5.4	120	0.54	10:1	60##
	313	5.4	60	0.27	20:1	38
	313	5.4	12	0.05	100:1	12
	313	5.4	1.2	0.005	1000:1	4
DMSA						
2.5	1,000	5.4	412	1.8	3:1	95**(40)
	1,000	5.4	165	0.7	8:1	80(18)
	1,000	5.4	82	0.3	18:1	70(5)
	1,000	5.4	16	0.06	90:1	65(0)

PC, 85% MeOH & 0.85% NaCl

ITLC, 85% MeOH & 0.85% NaCl

* Quantity per labelling vial

** Determined by an ITLC using acetone as a developing solvent. The numbers in the parentheses are the yields determined by an ITLC using 85% MeOH and 0.85% NaCl as developing solvents.

結論을 내리기는 困難하다. 그 理由는 各바이알當 添加하는 ^{99m}Tc의 放射能이 거의 一定(500 μCi~1 mCi) (이 때 嚴密한 意味는 아니나 化學的量도 비슷하다고 할 수 있음)하고 chelating agent의 種類에 따라 물 比率는 다르나 SnCl₂의 絕對量에는 큰 差異가 없기 때문이다. 卽 주어진 反應條件下에서 만든 卽席標識키트로 ^{99m}Tc⁷⁺ 1~20mCi(+微量 ^{99m}Tc⁷⁺)를 還元시키는데 必要한 SnCl₂ · 2H₂O의 最少量은 대략 500 μg로 一定하기 때문이다. Chelating agent의 濃도가 增加되던 標

識收率이 向上됨으로 濃度を 어느程度 크게 해야하나 溶解度나 毒性 등으로 量的 制約이 不可避한 경우도 있다. 따라서 SnCl₂를 使用하여 ^{99m}Tc를 標識하려면 chelating agent의 量을 溶解度, 毒性 등을 考慮하여 可能한 限 늘리고 주어진 條件下에서 約 500 μg의 SnCl₂를 써서 反應시키는 것이 効果的이라고 본다.

近來 S_n이 錯物形成에 共參하는 것이 아니고 다만 ^{99m}Tc錯物과 S_n錯物이 混合된다는 報告가 있다. L.L. Kamin⁹⁾ 및 K. Horiuchi¹⁰⁾ 등은 S_n錯物과 ^{99m}Tc錯物의

혼합을防止하기爲하여 S_n 吸着이온交換樹脂를 bleomycin의 ^{99m}Tc 標識反應에 使用하였으며 M.D.Loberg 等⁶⁾도 HIDA- ^{99m}Tc 錯化合物에 S_n 이 參與하지 않았음을 構造的으로 確認하였다. I.Ikeda 等⁴⁾도 DMSA- ^{99m}Tc 錯物生成反應에서 S_n 의 行動을 究明하기爲해 $^{113}SnCl_2$ 를 使用한 바 生成錯化合物의 腎臟 uptake가 增加함을 ^{99m}Tc 放射能計測으로 確認할 수 있었으나 ^{113}Sn 의 放射能으로는 確認되지 않았고 거의 一定하였다고 한다. 따라서 DMSA의 ^{99m}Tc 標識때에 ^{113}Sn 은 錯物形成에 共參하지 않는다고 主張하였다.

DMSA의 溶解度는 酸性水溶液에서 比較的 작아 5.4 μ mole/ml 以下이었으므로 Table 1에서 보는 바와 같이 溶解度가 比較的 큰 PA의 濃度を 줄여서 DMSA의 濃도와 비슷하게 하고 標識收得率을 比較한 바 PA 濃도가 클 때나 또는 DMSA의 경우보다도 標識收率이 減少하였다. 即 DMSA는 錯化能은 크나 溶解度가 작아서 結果的으로 標識收率이 낮았다. 即 效果的 標識을爲해서는 우선 溶解度가 커서 chelating agent의 濃度を 크게 해야 한다는 것이 前提條件이다.

溶解度가 크고 活性基를 가졌으면 가장 標識이 용이할 것이다.

大部分의 極性基를 가진 有機酸類는 酸性水溶液에서의 溶解度가 작으나 鹼性水溶液에서는 增加할 것임으로 pH를 調節해 볼 必要가 있다.

W.C. Eckelman 등¹⁴⁾에 依하면 DTPA: S_nCl_2 의 물

比率 5:1에서 最大收率을 나타냈다고 하나 本 研究의 結果는 100:1임으로 같은 DTPA 量에 比較 S_nCl_2 의 量을 줄일 수 있었다. A.B. Sewatkar 등¹⁵⁾에 依하면 PA: S_nCl_2 물比率 10:1인 때에 높은 收率을 보인다고 하나 本 研究의 結果에 依하면 20:1도 可能함으로 標識 tube 當 S_nCl_2 量은 1/2로 줄일 수 있었다.

2) pH의 影響

Fig. 1이 보이는 바와 같이 어느 화합물이건 모두 鹼性水溶液에서는 酸性水溶液에서 보다 標識收率이 낮았다. 鹼性反應生成物의 85% MeOH ITLC에서 $^{99m}Tc^{7+}$ 가 檢出되지 않는 點으로 보아 $^{99m}Tc^{7+}$ 의 選

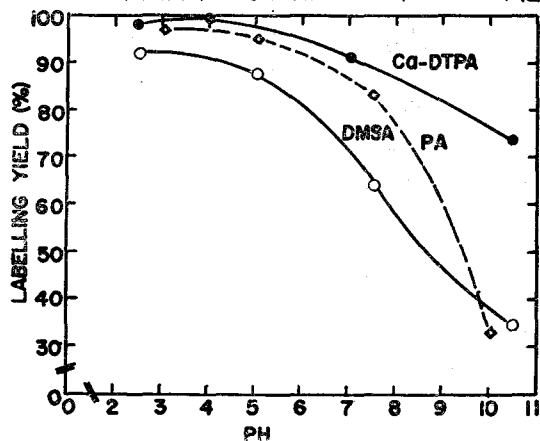


Fig. 1. Dependence of labelling yields upon pH.

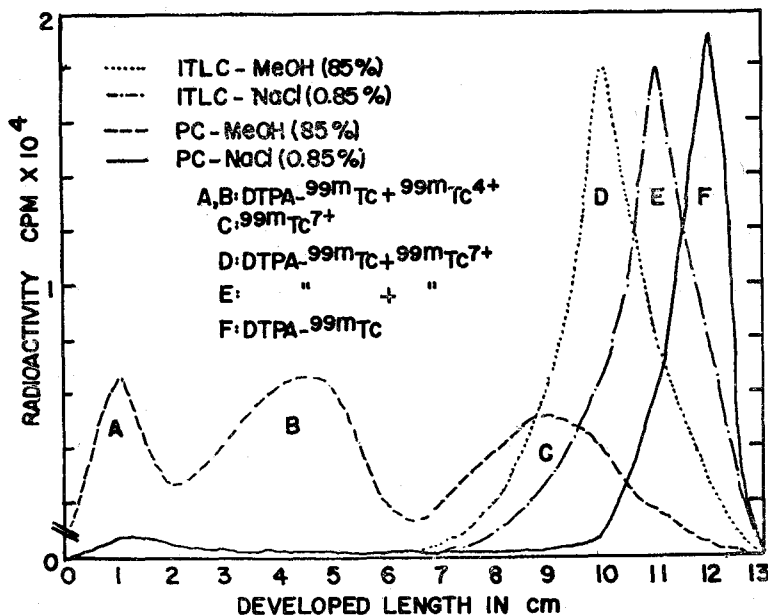


Fig. 2. Paper and thin layer chromatography of DTPA- ^{99m}Tc labelling mixture.

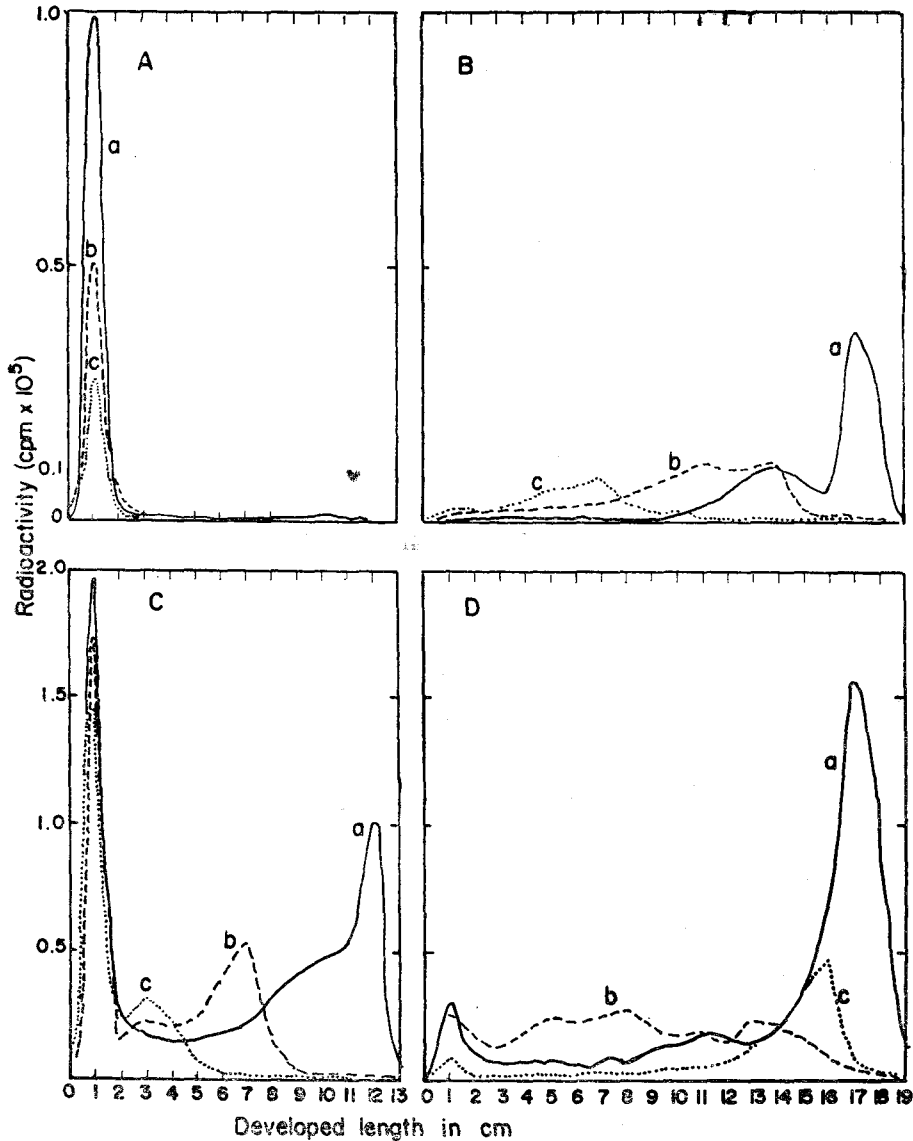


Fig. 3. Comparison of the chromatographical separation efficiencies between ITLC and PC (A; PA- ^{99m}Tc developed by 85% MeOH, B; PA- ^{99m}Tc , developed by 0.85% NaCl, C; DMSA- ^{99m}Tc , developed by 85% MeOH, D; DMSA- ^{99m}Tc developed by 0.85% NaCl, a; ITLC, b; PC, Whatman No. 1 paper (old), c; PC, Whatman No. 1 paper (new).

元에 미치는 pH의 影響은 뚜렷하지 않으나 0.85% NaCl ITLC에서는 點滴原點에서 방사능 피크 卽 $^{99m}\text{Tc}^{4+}$ 가 增加하는 事實로 보아 SnCl_2 또는 SnOHCl 等 不溶性 Sn 콜로이드 生成이 알칼리性에서 많아지고 $^{99m}\text{Tc}^{4+}$ 가 여기에 吸着되는 關係로 標識收率의 低下를 招來한다고 생각된다. $^{99m}\text{Tc}^{4+}$ 의 콜로이드 吸着과 chelating agent와의 錯化合物 形成은 競爭的으로 일어난다고 보는데 어느 쪽이 더 強力하게 作用하느냐의 問

題는 chelating agent에 固有한 것으로 보아야 할 것이다. 既報된 文獻에서도 Ca-DTPA는 pH4¹⁴⁾, PA는 pH5¹⁵⁾, DMSA는 pH2.5¹⁶⁾ 등 모두 酸性에서 標識이 容易한 것으로 되어있어 本 研究에서의 結果와 一致한다.

3) 分離 確認

85% MeOH 및 0.85% NaCl을 各各 使用하는 PC 나 ITLC에 依해 分離確認實驗을 한 結果를 Fig. 2 및

Table 2. Organ Distribution of Some ^{99m}Tc and ^{131}I Labelled Compounds

Compound	Organ distributions								
	Liver			Kidney			Bone		
	cpm/g tissue	% cpm/g tissue	ratio to kidney**	cpm/g tissue	%cpm/g tissue	ratio to kidney**	cpm/g tissue	% cpm/g tissue	ratio to kidney**
Ca-DTPA-^{99m}Tc*									
after 2 hrs.	93206 ±37682	1.49±1.6	0.437	212624 ±83129	3.4±1.3	1	31747 ±3552	0.5±0.1	0.15
after 3 hrs.	76332 ±23351	1.22±0.4	0.622	122321 ±18850	2.0±0.8	1	25722 ±10936	0.4±0.2	0.21
DMSA-^{99m}Tc*									
after 2 hrs.	194096 ±29012	3.11±0.5	0.267	726956 ±181476	10±3.0	1	1079546 ±102724	17±2.0	1.49
after 3 hrs.	137134 ±29490	2.20±0.5	0.215	637543 ±82783	10±1.3	1	910946 ±277929	14±4.5	1.43
after 6 hrs***	265481 ±30874	5.10±0.6	0.21	1296343 ±84173	24±1.6	1	154587 ±44163	3.3±0.9	0.14
Hippuran- ^{131}I #		0.83	0.27		3.0	1		0.92	0.30
Phytic acid- ^{99m}Tc ##		12.5			1.14			0.08	

* Administered by an intraperitoneal injection. The radiochemical purity of Ca-DTPA- ^{99m}Tc is 98%, and that of DMSA- ^{99m}Tc is 88%.

** The ratio of the cpm/g tissue of the organ to that of kidney.

*** Administered by an intravenous injection of radiochemically pure (98%) DMSA- ^{99m}Tc (mostly complex 2).

Fifteen minutes after an IV injection of the pure compound (97%).

Thirty minutes after an IV injection of the pure compound (100%).

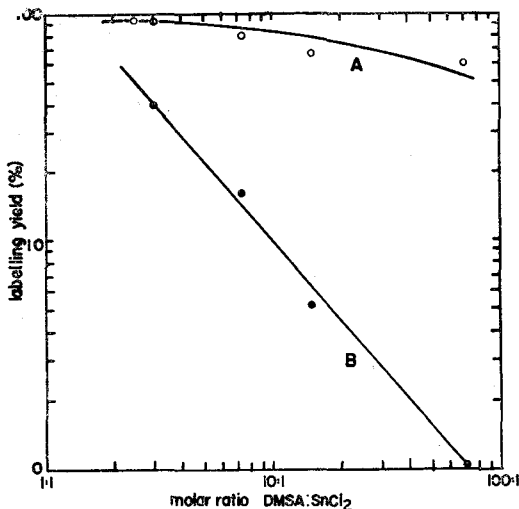


Fig. 4. Variation of labelling yield with molar ratios, DMSA: SnCl_2 (determined by ITLC using solvents A; acetone, B; 85% MeOH and 0.85% NaCl).

Fig. 3에 나타내었다.

Ca-DTPA- ^{99m}Tc 는 85%MeOH PC에서 原點에 남

지 않으며 Rf \approx 0.2까지上昇하였다. PC와 ITLC를比較할 때 Ca-DTPA 때에는 PC가, PA나 DMSA 때에는 ITLC가分離效果로 보아 各各 優秀하였다. 이들 두가지 展開溶媒를 쓰는 PC나 ITLC는 $^{66}\text{Tc}^{7+}$ 나 $^{99m}\text{Tc}^{4+}$ 等 두가지 主要 放射性物質의 分離確認만을考慮할 때 通用될 수 있으나 生成錯化合物이 이들과 結合하거나 分離되지 않는 경우가 있으므로 各 標識化合物에 對해 確認해야함을 알 수 있었다.

Fig. 4에서 보는 바와 같이 DMSA- ^{99m}Tc 의 경우는 acetone을 展開溶媒로 使用하는 ITLC⁴⁾와 通常의 85% MeOH, 및 0.85% NaCl을 使用하는 ITLC 사이에 顯격한 收率差를 나타내었다. 動物體內 分布結果로 보아 6時間後에는 24%가 腎臟에 集積됨으로 比較的 높은 放射化學純度を 가진 DMSA- ^{99m}Tc 로 생각되며 靜注 6時間後에 腎臟內集積率이 既報된 文獻值⁴⁾(3時間後 20% dose g/tissue)보다 높다는 事實이 acetone 溶媒에 依한 ITLC結果가 比較的 正確함을 말 해주고 있다.

4) 動物體內 分布

Ca-DTPA- ^{99m}Tc , PA- ^{99m}Tc , DMSA- ^{99m}Tc 등의 생

취체내분포實驗結果를 Table 2에 要約하였다. Ca-DTPA-^{99m}Tc는 腹腔注射 2時間後의 腎臟內 分布가 靜注 15分後의 Hippuran-¹³¹I의 腎臟內分布에 比較 相對的으로 크므로 腎臟스캔에도 使用할 수 있다고 본다.

DMSA-^{99m}Tc는 Complex 1 및 Complex 2의 두 形態가 알려져 있는데⁴⁾ 本 研究로 얻은 것은 Complex 2의 製造方法에 따른 것이다. 2時間 및 3時間後의 data는 DMSA-^{99m}Tc의 放射化學의 純度가 比較的 좋지 못한것을 腹腔注射했을 경우이며 6時間後의 data는 比較的 高純度의 것을 靜注한 境遇이다. 後者의 경우 24 %cpm/g.tissue의 높은 腎臟內 分布率을 보이므로써 文獻值(靜注 3時間後의 값) 20% cpm/g.tissue⁴⁾보다 높았다. phytic acid(PA)-^{99m}Tc의 경우는 靜注 30分後 約 13% dose/g.tissue가 肝臟에 集積되었고 文獻值¹⁵⁾보다 多少 낮았다.

結 論

1) Chelating agent 濃度가 클 때 標識收率이 向上되 었다.

2) Chelating agent와 SnCl₂의 몰比率은 비록 Chelating agent의 종류에 따라 달라지나 그 몰比率 差異는 녹인 chelating agent의 量에 依해 變動되는 것 일 뿐 SnCl₂의 바이알當 絕對量은 變化하지 않고 約 500 μg로 一定하였다.

3) 알칼리性에서 標識할 경우 標識收率이 低下되는데 그 理由는 主로 SnCl₂의 溶解度 減少에 起因한 콜로이드 生成量增加에 따라 ^{99m}Tc⁴⁺의 콜로이드 吸着이 基化되기 때문이며 ^{99m}Tc⁷⁺의 환원에 對한 영향은 거의 없었다.

4) 分離確認法은 chelating agent에 따라 달라져야하며, Ca-DTPA-^{99m}Tc는 85% MeOH, 0.85% NaCl, PC로, PA-^{99m}Tc는 같은 溶媒에 依한 ITLC로, DMSA-^{99m}Tc는 acetone ITLC로 실시할 경우 각각 좋은 分離를 보였다.

5) Ca-DTPA-^{99m}Tc는 Hippuran-¹³¹I보다 腎臟集積率이 약간 높으며 PA-^{99m}Tc는 靜注 30分後 20% dose/g.tissue에 이른다. 또 DMSA-^{99m}Tc는 靜注 6時間後 約 25% dose/g. tissue에 이른다.

參 考 文 獻

- 1) M. Tubis, W. Wolf: "Radiopharmacy" p.219, Wiley-Interscience, New York(1976).
- 2) W.C. Eckelman, G. Meinken and P. Richards: Chemical states of ^{99m}Tc in Biomedical Products, J. Nucl. Med., 12, 596(1971).
- 3) L.L. Camin and M.P. Liteplo: Reductant Composition for ^{99m}Tc and method for making ^{99m}Tc Labelled Ligands, U.K. Pat. GB 2023327A (1979).
- 4) I. Ikeda, O. Inoue, and K. Kurata: Preparation of Various ^{99m}Tc Dimercaptosuccinate Complexes and Their Evaluation as Radiotracers, J. Nucl. Med., 18, 1221(1977).
- 5) K. Horiuchi, A. Yokoyama, Y. Fujibayashi, H. Tanaka, T. Odori, H. Saji, R. Morita, and K. Torijuka: Tin adsorbed Resin for the Preparation of ^{99m}Tc Radiopharmaceuticals, Int'l J. Appl. Radiat. Isotopes, 32, 47(1981).
- 6) M.D. Loberg and A.T. Fields: Chemical structure of ^{99m}Tc Labelled N-(2,6-dimethylphenylcarbamoylmethyl) iminodiacetic acid(Tc-HIDA), Int'l J. Appl. Radiat. Isotopes, 29, 167(1978).
- 7) P.P. Banjamin,: Reduced Pertechnetate-Metal Ion Complex, Int'l J. Appl. Radiat. Isotopes, 20, 187(1969).
- 8) J.R. Kim and O.D. Awh: Studies on the Formation of Pyrophosphate-^{99m}Tc Complex, Korean J. Nucl. Med., 12(1), 19(1980).
- 9) L.G. Colmbetti, S. Moerlien, G.C. Patel and S.M. Pinsky: Rapid Determination of Oxidation State of Unbound ^{99m}Tc and Labelling Yield in ^{99m}Tc-Labelled Radiopharmaceuticals, J. Nucl. Med., 17, 805(1976).
- 10) W.C. Eckelman and P. Richards: Analytical Pitfalls with ^{99m}Tc-Labelled Compounds, J. Nucl. Med., 13(3), 202(1972).
- 11) A.M. Zimmer and R.A. Holmes: A Precise Chromatography System for Specific Technetium-99m Radiopharmaceuticals, Nucl. Med. (Stuttgart), 192(1975).

- 12) R.F. Gutkowski and H.J. Dworkin: *A Simplified Radiochromatographic Purity Check*, *J. Nucl. Med.*, 12(7), 513(1971).
- 13) M.K. Elson and R.B. Shafer: *Quality Assurance of ^{99m}Tc -Sn-Pyrophosphate*, *J. Nucl. Med.*, 17(10), 918(1976).
- 14) W.C. Eckelman and P. Richards: *Instant ^{99m}Tc Compounds, Isotopes Radiat. Technol.*, 9(2), 160(1972).
- 15) A.B. Sewatkar, O.P.D. Noronha, R.D. Ganatra, and H.J. Glenn: *Some Aspects of the Radiopharmaceutics of ^{99m}Tc -Phytate*, *Nucl. Med.*, 14(1), 46 (1975).
-