

Tungsten-188/Rhenium-188 발생기의 정도관리

서울대학교 의과대학 핵의학교실

장영수 · 정재민 · 이동수 · 정준기 · 이명철

Quality Control of Tungsten-188/Rhenium-188 Generator

Young Soo Chang, M.S., Jae Min Jeong, Ph.D., Dong Soo Lee, M.D.,
June-Key Chung, M.D. and Myung Chul Lee, M.D

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Purpose: For the purpose of using Re-188 as a therapeutic radionuclide, we performed the quality control of the W-188/Re-188 generator system. **Materials and Methods:** Several quality control tests of the Re-188 eluate from generator were carried out for about 300 days. After elution of Re-188 with normal saline (20 ml), chromatogram and gamma-ray spectrum of Re-188 eluate were obtained. The presence of aluminum which was derived from the alumina bed of the generator was detected by using aluminum ion indicator kit. Re-188 eluate was allowed to decay for several days, and then W-188 breakthrough in the Re-188 eluate was measured by detecting gamma-ray at 227 keV and 290 keV. The pH and the pyrogenicity of the eluate were checked. The Re-188 bolus was concentrated with ion exchange columns. **Results:** The radioactivity of Re-188 eluate from the generator was $67.4 \pm 7.0\%$ of W-188 during 270 days, and it was highest at third day after previous elution. Radiochemical purity of Re-188 eluate obtained from chromatogram was higher than 99%. Gamma-ray spectrum of Re-188 eluate showed a peak at 155 keV. Aluminum ion and W-188 contamination were not detected. The pH of Re-188 eluate was 3 and the concentration yield was 85%. **Conclusion:** Our experiments and results on quality control tests of Re-188 eluate from W-188/Re-188 generator may be useful for setting W-188/Re-188 generator in hospitals. (*Korean J Nucl Med* 1998;32:425-32)

Key Words: W-188/Re-188 generator, Quality control, Radionuclide therapy

서 론

핵의학분야에서 방사성동위원소를 생산할 수 있는 방사성핵종 발생기(radionuclide generator)는 아주 중요한 역할을 하고 있다. 특히 진단 및 치료용

물질을 표지하는 방사성핵종을 발생기를 사용하여 무담체 형태로 얻을 수 있도록 하기 위하여 발생기 개발에 많은 연구가 진행되고 있다.^{1,2)}

치료용 방사성동위원소를 생산하는 발생기로는 현재 strontium-90/yttrium-90 (Sr-90/Y-90) 발생기, lead-212/bismuth-212 (Pb-212/Bi-212) 발생기, tungsten-188/rhenium-188 (W-188/Re-188) 발생기 등이 관심을 받고 있는데,²⁾ 이것은 Y-90, Bi-212, Re-188 등의 방사성핵종이 치료용으로 좋은 여러 가지 물리적, 화학적 특성들을 갖고있기 때문이다. Sr-90 ($t_{1/2}=28.8$ y)이 붕괴하면서 생산이 되는 Y-90

Received Apr. 15, 1998; revision accepted Sep. 24, 1998
Corresponding Author: Jae Min Jeong, Ph.D., Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital, 28 Yunkun-Dong Chongno-Ku, Seoul 110-744, Korea
Tel: (02) 760-3805, Fax: (02) 745-7690
E-mail: jmjng@snu.ac.kr

($t_{1/2}=64.06$ h)은 순수베타 방출체이며 에너지($E_{\beta\text{-max}}=2.29$ MeV)가 세고 사용이 비교적 용이하기 때문에 유럽에서는 방사선 활액막 절제술(radiation synovectomy) 등에 광범위하게 사용되고 있다.^{3,4)} 또한 Y-90을 단일클론 항체에 표지하여 방사면역 치료에 이용하려는 연구들이 있으나 Y-90은 감마선이 방출되지 않기 때문에 영상화를 할 수 없고, Y-90이 골수에 흡수되어 골수억제를 일으키는 단점이 있다.⁵⁾ Bi-212는 반감기($t_{1/2}=60.6$ min)가 짧고 베타선($E_{\text{max}}=2.27$ MeV) 뿐만 아니라 알파선($E_{\text{max}}=6.09$ MeV)도 방출하기 때문에 비표적 장기에 대한 노출을 최소화 하여야 한다. 따라서 Bi-212를 사용하려면 아주 높은 표적 특이성을 갖고 있는 배위자가 요구된다. Re-188 ($t_{1/2}=16.9$ h)은 W-188 ($t_{1/2}=69$ d)이 베타붕괴를 하면서 생산되며, 높은 베타에너지($E_{\text{max}}=2.1$ MeV) 뿐만 아니라 영상화에 적합한 155 keV의 감마에너지(15%)를 방출한다.⁶⁾ Re-188은 치료용으로 적합한 물리적성질과 진단용으로 널리 사용되는 Tc-99m과 화학적성질이 유사하여 Re-188을 생산할 수 있는 발생기 개발에 더 많은 관심이 주어졌다.⁷⁻⁹⁾

W-188/Re-188 발생기는 컬럼의 흡착제로 지르코늄(Zirconium)과 알루미늄을 사용한 것 두가지 종류가 개발되었다.²⁾ 지르코늄 컬럼을 사용한 발생기는 개발초기에는 용매로 메칠에칠케톤(methylethylketone)을 사용하였으나, 최근에는 생리식염수를 사용하는 방법이 개발되었다.¹⁰⁾ 알루미늄 컬럼의 경우 Re-188의 용출 용매로 생리식염수를 사용하며,⁶⁾ 현재 시판이 되어 이를 이용한 연구들이 진행되고 있다.

알루미늄 컬럼을 사용한 W-188/Re-188 발생기는 사용법이 Mo-99/Tc-99m 발생기와 비슷하다. Tc-99m (NaTcO_4)을 생리식염수를 사용하여 Mo-99/Tc-99m 발생기에서 무담체로 용출하는 것 처럼 W-188/Re-188 발생기로부터 생리식염수로 무담체 Re-188 (NaReO_4)을 용출할 수 있다.²⁾

방사성의약품을 사람에게 사용하기 위해서는 엄격한 정도관리가 요구된다. W-188/Re-188 발생기는 아직 광범위하게 사용되고 있지 않아 W-188/Re-188 발생기에 대한 사용자 입장에서의 종합적이

고 체계적인 정도관리를 연속적으로 하여 보고한 예가 없었다. 이 연구는 병원 내에서 Re-188을 치료용으로 사용하기 위하여 약 300일 동안 실행한 W-188/Re-188 발생기 정도관리의 결과이다.

대상 및 방법

1. W-188/Re-188 발생기

이 실험에는 알루미늄 컬럼에 W-188 약 18.5 GBq (500 mCi)을 흡착시킨 W-188/Re-188 발생기(Oak Ridge National Laboratory)를 사용하였다. W-188/Re-188 발생기를 설치하고, 주사용 생리식염수(중외제약) 100 ml을 사용하여 용출한 후, 공기를 주입하여 발생기의 컬럼을 건조한 상태로 보관하였다.

2. Re-188 (ReO_4^-)의 용출

Re-188을 주사용 생리식염수 20 ml을 사용하여 W-188/Re-188 발생기로부터 무균 진공 시험관에 회수하였다. 회수 후 공기를 W-188/Re-188 발생기에 주입하여 발생기의 컬럼이 용출시를 제외하고는 건조상태로 있도록 하였다. 감마카운터(Packard)상에서 Re-188의 계수효율이 Tc-99m과 같다고 가정하여 검량기(dose calibrator, Atomlab 100, Biodex Medical System Inc.)를 보정한 후 용출한 Re-188의 방사능 양을 측정하였다.

3. Re-188의 방사화학적 순도 시험

W-188/Re-188 발생기로부터 용출한 Re-188의 방사화학적 순도를 측정하기 위하여 고정상으로 ITLC-SG (Gelman Science Inc.)(1×10 cm), 이동상으로 아세톤(덕산화학)과 생리식염수를 사용하여 박층크로마토그래피를 실시하였다. 결과는 방사크로마토그램 스캐너(Imaging Scanner System 200, Bioscan)를 사용하여 판독하였다.

Re-188의 감마에너지 스펙트럼을 보기 위하여 생리식염수로 약 0.37 kBq (0.01 μCi)/0.1 ml로 희석한 후 감마선 계측기를 사용하여 15-2,000 keV 사이의 스펙트럼을 확인하였다. 비교목적으로 Tc-99m을 생리식염수로 약 0.37 kBq (0.01 μCi)/0.1 ml로

회석하여 감마에너지 스펙트럼을 보았다.

4. 발생기의 화학 순도 시험

생리식염수로 Re-188을 용출시 W-188/Re-188 발생기의 알루미늄아 컬럼으로부터 불순물로 나올 수 있는 알루미늄을 알루미늄 이온 확인 키트(The DuPont Merck Pharmaceutical Co.)를 사용하여 확인하였다. Re-188 용액과 알루미늄이온 표준액(10 µg/ml) 각 10 µl씩을 검색지에 떨어뜨린 후 변색의 정도를 비교 확인(n=12)하였다.¹¹⁾

5. 방사성핵종의 순도 시험

용출한 Re-188 용액 중에 모핵종인 W-188이 불순물로 존재할 수 있다. W-188의 존재는 Re-188 방사능이 붕괴된 후 W-188에서 방출되는 감마에너지인 227 keV와 290 keV의 감마에너지를 감마에너지 스펙트럼으로 확인하였다.¹²⁾

6. Re-188의 pH 검사와 발열성물질(pyrogen) 시험

W-188/Re-188 발생기에서 용출한 Re-188 용액의 pH를 pH 측정용 검색지(Whatman)를 사용하여 측정(n=12)하였다. Re-188의 방사능이 붕괴된 후 LAL 검사법(Limulus amoebocyte lysate test, Asso-

ciates of Cape Cod, Inc.)으로 발열성물질 시험을 시행(n=12)하였다.^{11,13)}

7. Re-188의 농축

생리식염수로 Re-188을 용출했을 때 일정부피에 대한 방사능양(비방사능)을 높이기 위해서는 농축이 필요하다. 미리 연결하여 주사용 증류수로 세척한 은(silver) 양이온 교환컬럼(Maxi-clean IC/Ag Altech Associates, Inc.)과 음이온 교환컬럼(Waters Accell Plus QMA Sep-pak Cartridge, Waters Co.)에 Re-188용액을 차례로 통과시킨 후, 음이온 교환컬럼을 떼어내어 생리식염수(1~2 ml)로 흡착되어 있는 Re-188을 용출해냈다.¹⁴⁾ 농축에 사용한 Re-188 용액과 회수한 Re-188의 방사능을 측정하여 농축시 회수율을 계산(n=4)하였다.

결 과

W-188/Re-188 발생기에서 Re-188을 용출할 때 비방사능이 높은 분획을 알아보기 위하여 생리식염수 20 ml로 발생기에서 Re-188 용액을 1 ml씩 용출하여 각 분획의 Re-188 방사능 양을 전체 용출한 방사능 양에 대한 백분율로 계산하였다(Fig. 1). 5~10 ml 사이의 용출액이 용출한 전체 방사능양의 약

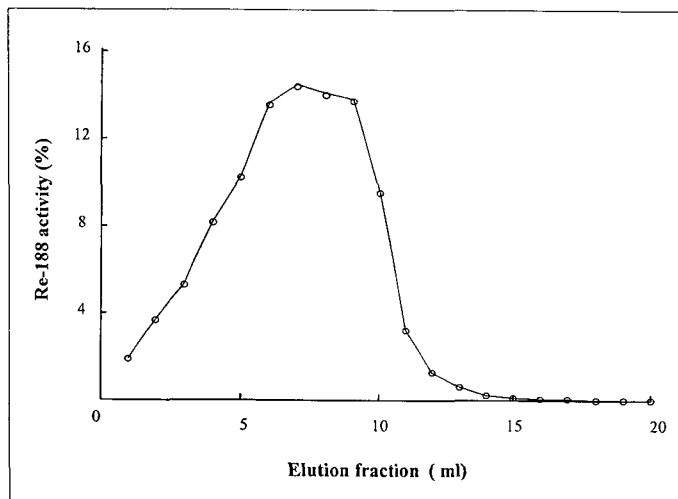


Fig. 1. Percentage of Re-188 activity in each eluted fraction was measured.

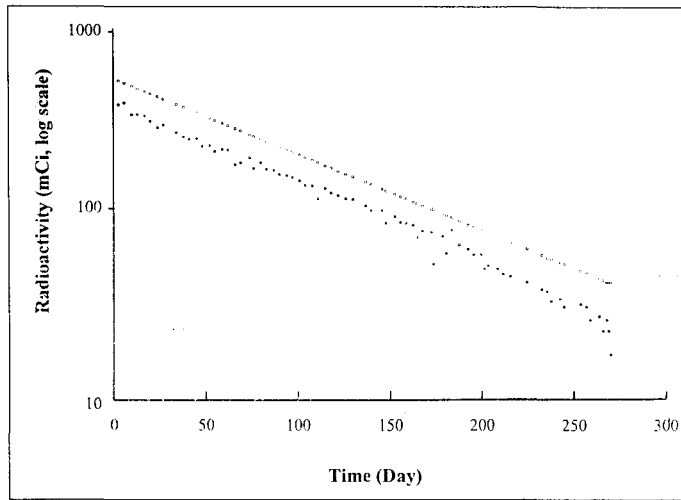


Fig. 2. Radioactivities of W-188 and Re-188. Radioactivities of W-188 are calculated values and radioactivities of Re-188 are measured values of each eluate. (□: W-188, ■: Re-188).

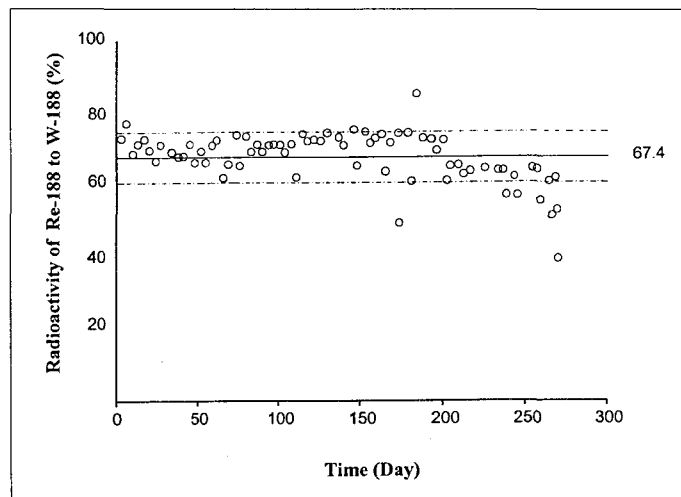


Fig. 3. Percentage of radioactivity of eluted Re-188 to calculated W-188 was plotted.

76%를 차지하였다. Fig. 2는 270일간 W-188/Re-188 발생기를 사용하였을 때 W-188의 계산된 방사능 양과 용출한 Re-188의 방사능 양을 나타낸 것이다. Fig. 3과 Fig. 4는 용출한 Re-188의 방사능 양을 W-188의 방사능양에 대한 백분율로 나타낸 것이다. 용출한 Re-188의 W-188에 대한 방사능 비는 270일간 평균 $67.4 \pm 7.0\%$ ($n=74$)였으며, 용출간격을 3일 이상 두었을 때가 높았다.

용출한 Re-188의 방사화학적 순도를 박층크로마토그래피를 실행하여 측정된 결과, ReO_4^- ($R_f=1$) 이외의 에너지 정점은 보이지 않았다(Fig. 5). 감마에너지 스펙트럼을 그렸을 때, Tc-99m의 에너지 정점은 120~170 keV 사이에서 나타났으며, Re-188은 135~188 keV 사이에 나타났었다(Fig. 6). 500~2,000 keV 사이에는 두 가지 핵종 모두 다른 정점이 나타나지 않았다.

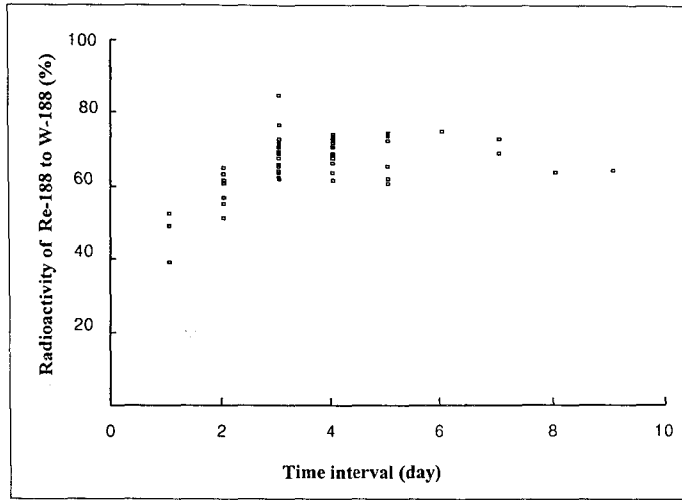


Fig. 4. Variation of eluted Re-188 radioactivity according to the time interval between elutions. The eluted Re-188 radioactivity was expressed as the percentage to calculated W-188 radioactivity.

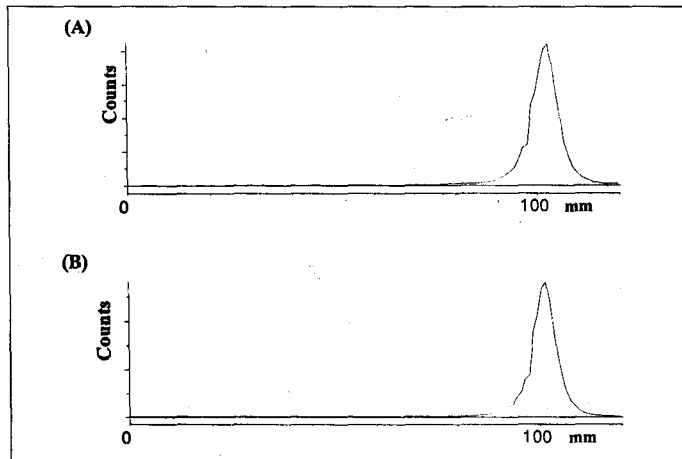


Fig. 5. Chromatograms of Re-188 eluate show no other radioactivity except perrhenate. (A: acetone. B: saline).

알루미늄 용출 여부를 보기 위하여 알루미늄 이온 확인 키트를 사용하여 비색 실험을 한 결과, 표준액과 비교하였을 때 Re-188 용출액은 변색이 거의 되지 않아 알루미늄 용출은 무시할 수 있었다.

W-188의 용출을 보기 위하여 Re-188의 방사능이 붕괴된 후 감마에너지 스펙트럼을 측정하였을 때 W-188 방출 감마에너지인 227 keV와 290 keV에서 정점이 관찰되지 않아 W-188의 유출 역시 무시할

수 있었다.

W-188/Re-188에서 용출한 Re-188 용액의 pH는 3이었으며, 발열성 물질 시험(LAL test) 결과는 모두 발열성 물질이 없는 것으로 나타났다.

Re-188 용액을 두 종류의 이온교환 컬럼을 사용하여 농축하였을 때 Re-188 방사능의 회수율은 평균 $87.4 \pm 1.0\%$ (n=4)였다.

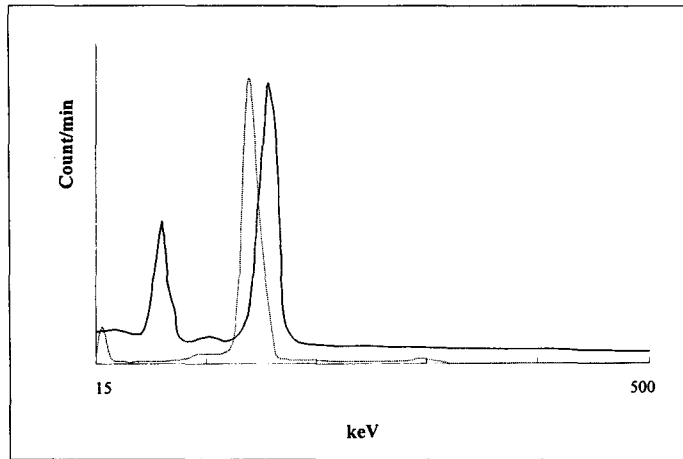


Fig. 6. Gamma-ray spectra of Re-188 and Tc-99m were obtained by gamma-scintillation counter. (— : Re-188, : Tc-99m)

고 찰

W-188/Re-188 발생기를 2~3일 이상 사용하지 않을 때에는 컬럼에 공기를 주입하여 건조한 상태로 보관하도록 되어 있다. 이는 알루미늄 컬럼을 사용한 W-188/Re-188 발생기의 경우 Re-188을 용출하기 전후에 컬럼을 건조한 상태로 두는 것이 생리식염수가 채워진 상태보다 방사선분해를 방지할 수 있고 생산율을 높일 수 있기 때문이다.⁷⁾ 따라서 우리는 매회 Re-188 용출 전후에 발생기에 공기를 주입하여 컬럼이 늘 건조한 상태로 있도록 하였다. 생리식염수 20 ml를 사용하여 Re-188을 용출할 때 5~10 ml 사이의 용출액이 용출한 Re-188 전체 방사능량의 약 76%를 차지(Fig. 1)하기 때문에 Re-188의 회수에 하나의 용기를 사용하기보다 작은 용량의 무균 진공 시험관을 여러개 사용하면 비방사능이 높은 분획을 얻을 수 있다. 이 방법은 Re-188의 농축을 용이하게 해 주며, 결과적으로 발생기의 유효사용기한을 조금 더 연장시킬 수 있다.

W-188/Re-188 발생기에서 Re-188은 사용 200일까지는 W-188 방사능량의 $70.1 \pm 5.0\%$ 정도가 회수되었으나 200일 이후에는 $60.3 \pm 6.9\%$ 로 감소되었다(Fig. 3). W-188과 Re-188의 물리적 반감기로 인하여 Re-188은 한번 용출하고 24시간 후에는 이론

적으로 이용가능한 양의 약 63%가 생성되며 72시간 후에는 평형상태(95%)에 도달한다.⁶⁾ 따라서 Fig. 4에서 보듯이 3일 간격 이상으로 용출하였을때 Re-188의 수율이 높음을 알 수 있다.

Mo-99/Tc-99m 발생기의 경우 알루미늄 컬럼에서 용출될 수 있는 알루미늄이 Tc-99m 표지 방사성의약품의 방사화학적 순도를 감소시킬수 있기 때문에 미국에서는 알루미늄의 용출량을 10 µg/ml로 제한하고 있다.¹¹⁾ 같은 알루미늄 컬럼을 사용하는 W-188/Re-188 발생기는 아직 이러한 규제가 없으나, 앞으로 W-188/Re-188 발생기가 광범위하게 사용될 경우 발생기의 화학순도 실험에 대한 규정이 필요하다.

Re-188의 모핵종인 W-188은 Re-188에 비해 반감기가 길기 때문에, 적은 양이 용출되더라도 흡수 방사선량은 유의하게 증가하게 된다. 따라서 W-188의 용출을 확인하고 가능한 제거해야 한다. W-188의 확인은 Re-188 방사능이 충분히 제거된 후 W-188의 227 keV와 290 keV의 감마에너지를 측정하는 법이 있는데 이것은 Re-188을 용출하고 바로 확인할 수 없다.¹²⁾ Callahan 등¹²⁾은 알루미늄 Sep-Pak[®]을 사용하면 W-188을 흡착시킬 수 있고, 흡착된 W-188은 감마에너지 스펙트럼으로 바로 확인할 수 있다고 하였다. 이 방법은 Re-188을 용출시 W-188의 정제와 정량이 가능하다.

치료 목적의 방사성의약품의 표지에는 비방사능이 높은 방사성핵종이 요구된다. Knapp 등¹⁴⁾은 Re-188 용출 용매인 생리식염수 중의 chloride 이온을 양이온 교환컬럼에 흡착시킨 후, 음이온 교환컬럼에 과레늄산 음이온(perhenate anion)을 흡착시키고 이것을 생리식염수를 사용하여 1~2 ml의 부피로 농축시킬 수 있다고 하였다. 이들이 제시한 방법은 Re-188의 농도를 높일 수 있고 동시에 발생기의 유효사용기간을 연장시켜 줄 수 있으며, 이것은 Re-188의 사용 비용을 절감시켜 주는 이점이 있다. 우리는 양이온 교환컬럼의 사용 개수를 증가시켜 약 10 ml 정도의 Re-188액을 1~2 ml의 부피로 농축시킬 수 있었다

일상적으로 임상에 사용할 수 있을 정도의 Re-188을 생산할 수 있는 W-188/Re-188 발생기의 개발은 많은 치료용 Re-188 표지 방사성의약품의 개발과 연구를 가능하게 하였다.^{14,16-19)} 또한 우리나라에서도 Re-188을 이용한 연구가 진행되고 있다.^{20,21)} 따라서 본 연구에서 실행한 정도관리 실험이 앞으로 각 병원에서 치료용으로 Re-188을 사용할 때 W-188/Re-188 발생기의 정도관리 지침에 도움이 될 것으로 생각된다.

요 약

목적: Re-188을 치료용 방사성핵종으로 사용하기 위하여 W-188/Re-188 발생기를 병원 내에서 사용할 때 발생기 정도관리에 관한 실험을 실시하였다.
대상 및 방법: 알루미나 컬럼을 사용한 W-188/Re-188 발생기를 대상으로 하여 약 300일간 정도관리 실험을 하였다. 생리식염수 20 ml을 사용하여 발생기로부터 Re-188을 용출한 후 Re-188 용출액의 방사화학적 순도를 보기 위하여 박층크로마토그래피를 실시하고 감마에너지 스펙트럼을 측정하였다. 발생기의 화학순도실험으로 알루미늄의 용출을 알루미늄 이온 확인 키트를 사용하여 확인하였다. Re-188 용출액에 불순물로 있을 수 있는 모핵종 W-188은 감마에너지 스펙트럼으로 확인하였다. Re-188 용출액의 pH를 측정하였으며 발열원검사로 LAL 검사를 시행하였다. Re-188 용출액을 이온교환컬럼

을 사용하여 농축하였다. **결과:** 용출분획의 Re-188 방사능양을 전체 용출한 방사능 양에 대한 백분율로 계산하였을 때 5~10 ml 사이의 용출액이 전체 방사능양의 약 76%를 차지하였다. W-188의 방사능에 대한 Re-188 용출액의 방사능비는 270일간 평균 $67.4 \pm 7.0\%$ 였으며, 용출 간격을 3일 이상 두었을 때가 높았다. 용출한 Re-188의 방사화학적 순도는 거의 100%였으며, 감마에너지 스펙트럼상에서 정점은 135~188 keV 사이에 나타났다. 알루미늄 유출은 없었으며, W-188의 유출 역시 없었다. Re-188 용출액의 pH는 3이었으며, 발열성물질은 검출되지 않았다. 이온교환컬럼을 사용하여 Re-188을 농축하였을 때 회수율은 87%였다. **결론:** 이 연구에서 사용한 W-188/Re-188 발생기는 각종 임상연구에 사용하기에 충분한 수준의 정도관리 결과를 나타내었다.

참 고 문 헌

- 1) Hoefnagel CA. Radionuclide therapy revisited. *Eur J Nucl Med* 1991;18:408-31.
- 2) Knapp FF Jr, Mirzadeh S. The continuing important role of radionuclide generator systems for nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 1994;21:1151-65.
- 3) Deutsch E, Brodack JW, Deutsch KF. Radiation synovectomy revisited. *Eur J Nucl Med* 1993;20:1113-27.
- 4) Johnson LS, Yanch JC, Shortkroff S, Barnes CL, Spitzer AI, Sledge CB. Beta-particle dosimetry in radiation synovectomy. *Eur J Nucl Med* 1995;22:977-88.
- 5) Coursey BM, Calhoun JM, Cessna J, Hoppes DD, Schima FJ, Unterweger MP, et al. Assay of the eluent from the alumina-based tungsten-188/rhenium-188 generator. *Radioact and Radiochem* 1990;3:38-49.
- 6) Callahan AP, Rice DE, Knapp FF Jr. Rhenium-188 for therapeutic applications from an alumina-based tungsten-188/rhenium-188 radionuclide generator. *Nuc Compact* 1989;20:3-6.
- 7) Knapp FF Jr, Liscic EC, Mirzadeh S, Callahan AP, Rice DE. A new clinical prototype tungsten-188/rhenium-188 generator to provide high levels of carrier-free rhenium-188 for radioimmunotherapy

- (RAIT). In: *Nuclear Medicine in Reserch and practice*, Schattauer Verlag, Stuttgart, Germany 1992:183-6.
- 8) Knapp FF Jr, Callahan AP, Beets AL, Mirzadeh S, Hsieh BT. Processing of reactor-produced ^{188}W for fabrication of clinical scale alumina-based $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ generators. *Appl Radiat Isot* 1994;12: 1123-8.
 - 9) Knapp FF Jr, Mirzadeh S, Beets AL. Reactor production and processing of therapeutic radioisotopes for applications in nuclear medicine. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, Articles* 1996;205:93-100.
 - 10) Ehrhardt G, Ketring AP, Turpin TA, Razavi MS, Vanderheyden J-L, Fritzberg AR. An improved tungsten-188/Re-188 generator for radiotherapeutic applications. *J Nucl Med* 1987;28:656-657.
 - 11) Saha GB. Fundamentals of nuclear pharmacy. 3rd ed. New York: Springer-Verlag; 1992.
 - 12) Callahan AP, Rice DE, Mcpherson DW, Mirzadeh S, Knapp FF Jr. The use of alumina "SepPaks[®]" as a simple method for the removal and determination of tungsten-188 breakthrough from tungsten- 188/rhenium-188 generators. *Appl Radiat Isot* 1992;43:801-4.
 - 13) Kim YJ, Jeong JM, Cho JH, Chang YS, Lee DS, Chung JK, et al. Kit preparation and biodistribution of Bz-MAG3 (benzoylmercapto-acetylglycylglycylglycine) for renal imaging. *Korean J Nucl Med* 1996;30:367-71.
 - 14) Knapp FF Jr, Beets AL, Guhlke S, Zamora PP, Bender H, Palmedo H, et al. Availability of rhenium-188 from the alumina-based tungsten-188/rhenium-188 generator for preparation of rhenium-188-labeled radiopharmaceuticals for cancer treatment. *Anticancer Research* 1997;17: 1783-96.
 - 15) Knapp FF Jr, Mirzadeh S, Beets AL, Sharkey R, Griffiths G, Juweid M, et al. Curie-scale tungsten-188/rhenium-188 generators for routine clinical applications. In, *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine, SGEditoriali, Padova, Italy* 1995;367-72.
 - 16) Rhodes BA, Lambert CR, Marek MJ, Knapp FF Jr, Harvey EB. Re-188 labelled antibodies. *Appl Radiat Isot* 1996;47:7-14.
 - 17) Wang SJ, Lin WY, Chen MN, Hsieh BT, Shen LH, Tsai ZT, et al. Biodistribution of rhenium-188 lipiodol infused via the hepatic artery of rats with hepatic tumors. *Eur J Nucl Med* 1996;23: 13-7.
 - 18) Grillenberger KG, Glatz S, Reske SN. Rhenium-188 labeled hydroxyapatite and rhenium-188 sulfur colloid. *Nuklearmedizin* 1997;36:71-5.
 - 19) Lin WY, Lin CP, Yeh SJ, Hsieh BT, Tsai ZT, Ting G, et al. Rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate: a new generator-produced radiotherapeutic drug of potential value for the treatment of bone metastases. *Eur J Nucl Med* 1997;24:590-5.
 - 20) Lee J, Lee DS, Kim YJ, Chang YS, Jeong JM, Shin S-A, et al. Labeling and biodistribution of Re-188-DTPA (diethylenetriaminepenta-acetic acid). *Korean J Nucl Med* 1997;31:427-32.
 - 21) Kim YJ, Jeong JM, Chang YS, Lee DS, Chung J-K, Lee MC. Study of $^{188}\text{Re(V)}$ -DMSA for treatment of cancer: radiolabeling and biodistribution. *Korean J Nucl Med* 1998;32:81-8.