

# 폐 신티그래피용 $^{99m}\text{Tc}$ 표지 미소구형 인 혈청 알부민의 제조에 관한 연구

한국에너지연구소 원자로동위원소실

박 경 배 · 오 옥 두 · 김 재 록

= Abstract =

## Studies on the Preparation of $^{99m}\text{Tc}$ Labelled Human Albumin Microsphere for Lung Scintigraphy

Kyung Bae Park, Ph.D., Ok Doo Awh, Ph.D. and Jae Rok Kim, Ph.D.

Reactor Radioisotope Department, Korea Advanced Energy Research Institute, Seoul, Korea

In order to develop technetium-99m-labelled human albumin microsphere (HAM) for lung scintigraphy, various experiments such as preparation and fractionation of HAM, establishment of optimal labelling conditions, determination of radiochemical purity, stability test and biodistribution of  $^{99m}\text{Tc}$ -HAM were carried out.

HAM was prepared from the suspension of 1 ml aqueous human serum albumin (25%) in 130 ml of olive oil at 130~135° with vigorous stirring. The resulting HAM was fractionated with microsieve to get the desired particle size (15~50  $\mu$ ) and autoclaved for sterilization. The HAM particles were treated with stannous chloride and the pH of the suspension was adjusted to 3.0~3.5 with phosphate buffer. After freeze-drying the contents of single reaction vial containing 5 mg of HAM and 0.2 mg of  $\text{SnCl}_2$  it was reacted with  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ . The labelling yield was higher than 99.5% and the stability of  $^{99m}\text{Tc}$ -HAM was high enough to maintain 99.1% of radiochemical purity up to 24 hours. Lung and liver uptake in mice was found to be 94% and 0.9%, respectively. Excellent rabbit and human lung scans were also obtained.

### 서 론

1963년 Taplin 등은  $^{131}\text{I}$ -표지 거응집알부민( $^{131}\text{I}$ -macroaggregated albumin,  $^{131}\text{I}$ -MAA)을 사용하여 폐주사(pulmonary scanning)에 최초로 응용하였다. 그러나  $^{131}\text{I}$ 에 비해  $^{99m}\text{Tc}$ 는 그 핵종의 특성으로 인하여 단시간 내에 선명한 영상을 얻을 수 있을 뿐만 아니라  $\gamma$ 선에 의한 피폭량도 적기 때문에  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA가 최초로 도입된<sup>1)</sup> 이래 최근까지도 폐신티그래피용으로 널리 사용되고 있다. 최근에는 간암환자의 간동맥 화학요법(hepatic artery chemotherapy)에 의한

감응성조사<sup>2)</sup>, 카테타의 위치선정 및 perfusion scintigraphy 등<sup>4-7)</sup>에도 이용되고 있다.

그러나 이 MAA 입자는 그 크기와 모양이 불규칙적이기 때문에 arteriovenous shunting의 측정에는 비효과적이다. 따라서 모양과 크기가 균일한 구형입자의 개발이 더욱 요청되었다. 1968년 Zolle 등<sup>8)</sup>은 인혈청알부민으로 직경이 약 16~30  $\mu$ 인 구형입자(human albumin microsphere, HAM)를 만들고 여러가지 방사성핵종으로 표지하였다. 그 후 이들은 HAM의 제법에 관한 체계적인 연구를 하였으나  $^{99m}\text{Tc}$ -HAM은 여러단계를 거쳐 낮은 표지수율로 밖에 얻을 수 없었다<sup>9)</sup>. 이후에도  $^{99m}\text{Tc}$ -HAM의 제조방법에 대한 연구가 계속되었으나<sup>11,12)</sup> 킷형태 즉, HAM입자에  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$  용액만 가하여 쉽게  $^{99m}\text{Tc}$ 로 표지할 수

\* 본 연구는 1987년도 정부출연 연구비로 이루어 졌음.

있는 방법은 최근에 이르러서야 보고되었다<sup>13)</sup>. <sup>99m</sup>Tc-HAM은 <sup>99m</sup>Tc-MAA의 대체품으로 사용될 수 있을 뿐만 아니라 나팔관의 폐쇄유무를 진단할 수 있는 hysterosalpingography에도 이용될 수 있다<sup>14,15)</sup>.

이에 저자들은 HAM키트를 제조하여 사용자로 하여금 쉽게 <sup>99m</sup>Tc-HAM을 만들어 사용할 수 있는 연구결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 재료 및 실험방법

### 1. 실험 재료

$\gamma$ -counter: Well type, Polyspec Research Spectrometer, Baird Atomic

$\gamma$ -Camera: ZLC 3700S BASICAM, Siemens

pH meter: Microprocessor 장착 digital형, Orion Research

Stirrer: Talboys T-Line, Model 8596-A10

Sonic Dismembrator: Fisher, Model 300

Stannous chloride: 99.9%, Fisher

Human serum albumin (HSA): 25%수용액, 녹십자 Instant thin layer chromatograph (ITLC)판, silica gel (1×20 cm) 또는 silisic acid (1×20 cm), Gelman Sodium pertechnetate ( $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ ): 한국에너지연구소

### 2. 실험 방법

#### 1) HAM의 제조

250 ml의 둥근 바닥 플라스크속에 120 ml의 올리브 기름을 넣고 전기모터에 부착된 유리교반기로 교반하였다. 여기에 25% HSA용액 1ml를 가한다음 계속 교반하면서 가열하여플라스크 내용물의 온도가 130~140℃정도 되도록 약 5분간 유지시킨 다음 서서히 식혔다. 기름에 현탁되어 있는 구형입자(HAM)들을 원심 분리한 다음 에테르로 씻어 입자에 남아있는 기름을 완전히 제거하였다. 즉 sonic dismembrator를 사용하여 기름을 녹여내고 여과하는 과정을 되풀이하였다.

#### 2) HAM의 분획화

5% Tween-80이 소량 들어있는 증류수 50 ml에 HAM을 넣고 sonic dismembrator를 사용하여 서로 엉켜있는 입자들을 골고루 퍼지게 한 다음 그대로 방치

하면 10  $\mu$ 이하의 작은 입자들은 수용액속에 현탁된 채로 남게되고 그 이상의 것은 비교적 빨리 바닥에 가라앉는다. 현탁액을 따라낸 다음 위의 조작을 몇번 되풀이하여 작은 입자들을 완전히 제거하였다(현미경으로 확인). 나머지 입자들을 다시 45  $\mu$  sieve를 사용하여 걸러내면 용액속의 입자는 대부분 15~50  $\mu$ 크기의 구형입자들만 남게된다. 이들을 냉동건조한 다음 열소독하여(120°, 20분)하여 멸균하였다.

#### 3) <sup>99m</sup>Tc 표지반응

$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  10 mg을 진한 염산 약 0.01 ml에 녹인 다음 증류수 10 ml를 가하고 5% Tween-80 2 ml를 추가하였다. 인산염 완충용액(0.1 M, pH 6.8)으로 pH가 3.2~3.5되게 조절되되 전체 부피는 50 ml가 되도록 증류수로 맞추었다. 용액전부를 0.2  $\mu$  membrane filter로 여과하여 멸균한 다음 이 여과액속에 HAM 250 mg을 가해 교반하면서 1 ml씩 유리바이알에 소분하여 냉동건조하였다. 한 바이알에  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$  용액(2~5 ml, 5~10 mCi)을 가한다음 입자들이 충분히 현탁될 수 있도록 약 1분간 흔들어 주었다.

#### 4) 표지수득률 및 방사화학적 순도 측정

반응물을 잘 현탁시킨 후 일부를 취하여 원심분리한 다음 상층액(<sup>99m</sup>Tc-콜로이드, <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>)과 침전(<sup>99m</sup>Tc-HAM)의 방사능을 각각 계측하여 침전의 방사능을 전체 방사능으로 나누어 백분율로 표시하였다. 상층액속의 두가지 방사화학적 불순물을 측정하기 위하여 증석박층크로마토그래프(ITLC)판에 위의 상층액을 점적하고 말린다음 0.9% NaCl용액 또는 85% MeOH용매로 상승전개 하였다. 두 피크에 해당하는 방사능을 계측하여 그 비를 구하였다.

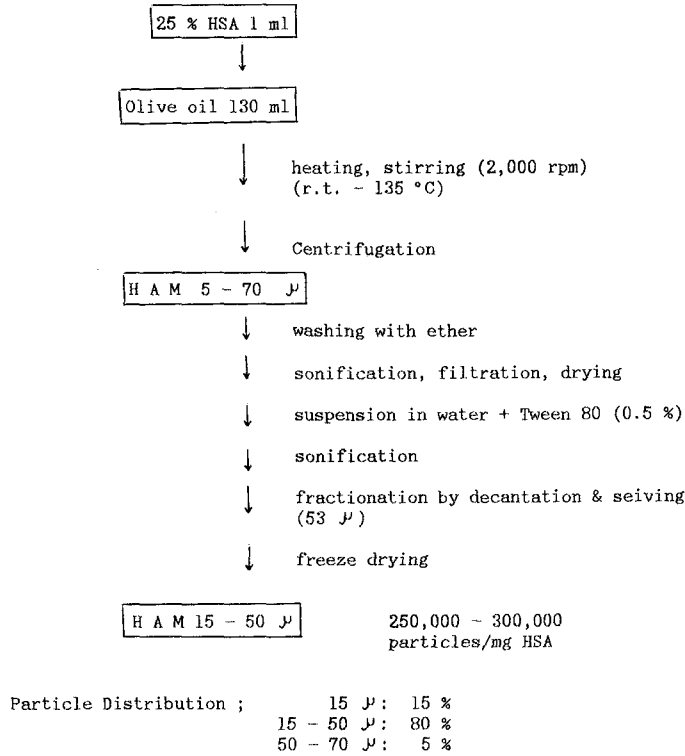
#### 5) 생체 실험

**체내 분포도 측정**: 체중 약 20 g의 건강한 생쥐의 꼬리정맥에 약 0.1 ml의 <sup>99m</sup>Tc-HAM 현탁액(5~10  $\mu$ C)을 주사하고 10분 경과후 도살하여 간, 신장, 폐 등 주요장기를 적출, 그 방사능을 계측하여 % organ/total administered dose로 표시하였으며 3마리씩 실험하여 그 평균치를 취하였다.

**전신촬영**: 체중 약 2.5 kg의 건강한 토끼의 귀정맥에 위의 현탁액 0.3~0.5 ml(0.5~1 mCi)을 주사하고 10분 경과후 감마카메라로 전신을 촬영하였다.

#### 6) 안정성 검사

HAM 증석표지키트에 대한 유효사용시간을 설정



Scheme 1. A schematic representation of the preparation of human albumin microsphere (HAM) established in this study.

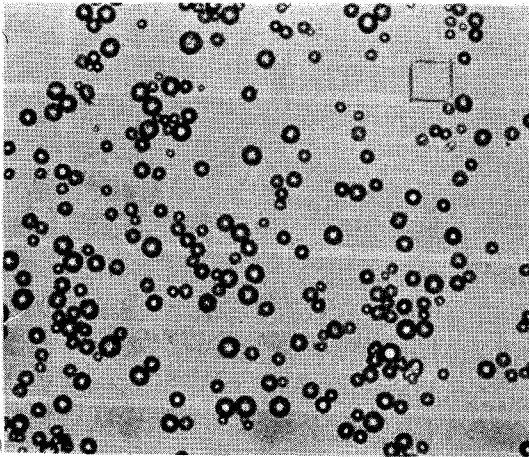


Photo 1. Preparation of human albumin microsphere (HAM) before fractionation. The small square is  $100 \times 100 \mu m^2$ .

하기 위하여 키트를  $0 \sim 4^\circ C$ 의 냉장고에 보관하고 일정기간 간격으로 <sup>99m</sup>Tc로 표지하여 그 표지수득율을

구하였다.

## 결과 및 고찰

### 1. HAM의 입자크기 조절 및 분획화

HAM을 제조할 때 입자크기에 영향을 미치는 주요 인자는 인혈청알부민(HSA) 수용액의 농도, 현탁시 킬 기름과의 체적비, 교반속도, 가열온도 등이다. 인혈청알부민의 농도를 25%로 고정시키고 교반속도 및 기름과 수용액의 체적비를 변화시키면서 HAM을 제조하였다. Scheme 1에 나타난 바와 같이 HSA 수용액 1 ml를 올리브기름 130 ml에 가한다음 전동교반기로 약 2,000 rpm정도로 교반하면서 기름의 온도가  $135 \sim 140^\circ C$  정도 상승할 때까지 서서히 가열(약 20~30분 소요)하였다. 계속 교반하면서 실온으로 냉각시키고 나서 HAM입자를 원심분리한 다음 에테르로 기름을 완전히 제거하였다. 이때 사용된 초음파 즉 sonicator는 엉켜있는 입자들을 쉽게 유리시킬 뿐만

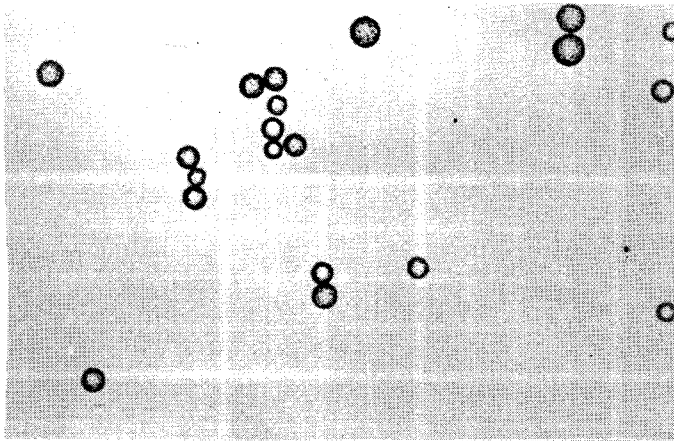


Photo 2. HAM after fractionation by combined sieving and sonification in the presence of Tween-80.

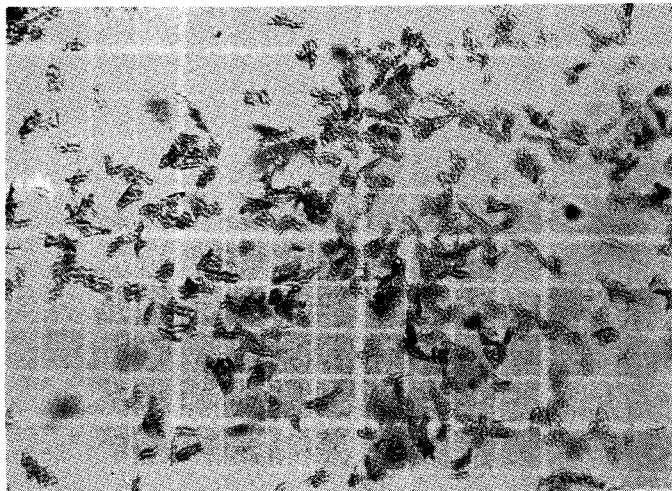


Photo 3. Macroaggregated albumin (MAA) obtained from Amersham, England. The small square is  $100 \times 100 \mu\text{m}^2$ .

아니라 올리브기름을 제거하는데 매우 효과적이었다.

생성된 HAM 입자들의 직경은  $5 \sim 70 \mu$  범위에 속하였으며(사진 1) 말린 다음 바로 micro sieve로 걸러 폐신티그래피용에 적합한 분획( $15 \sim 50 \mu$ )을 얻으려 하였으나 입자들이 sieve에 막혀 잘 빠지지 않아 어려웠다. 따라서 본 실험에서는 계면활성제인 Tween-80가 함유된(0.5%) 수용액에 HAM 입자를 다시 가한 다음 sonicator로 충분히 현탁시킨 후에  $53 \mu$  Sieve로 걸러서 큰 입자들을 제거하였다.  $15 \mu$  이하의 작은 입자들은 빨리 침강되지 않고 당분간 떠 있기 때문에 따라내

어 쉽게 분리제거할 수 있었다. 나머지 HAM 입자들을 동결건조한 다음 현미경으로 확인한 결과 이들은 대부분  $15 \sim 50 \mu$ 에 속하였다(사진 2). 결과적으로 HSA mg당  $15 \sim 50 \mu$ 인 HAM의 입자수는 약 250,000~300,000이고 그 입자분포도는 무게비로 80%였다.

사진 3은 영국 Amersham 회사제품인 폐신티그래피용 MAA 입자를 촬영한 것이며 그 모양과 크기가 불규칙적이면서 서로 엉켜 큰 입자를 이루고 있음을 알 수 있다(사진중의 작은 사각형의 크기는  $100 \times 100$

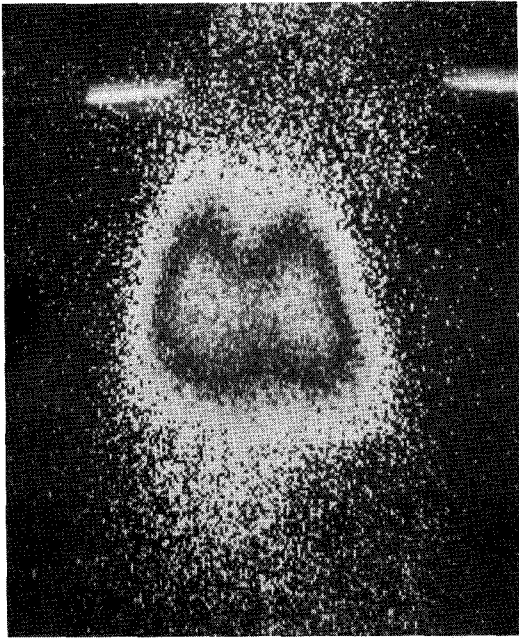


Photo 4. Typical scintiphoto of rabbit at 10 min after I.V. administration of  $^{99m}\text{Tc}$ -HAM.

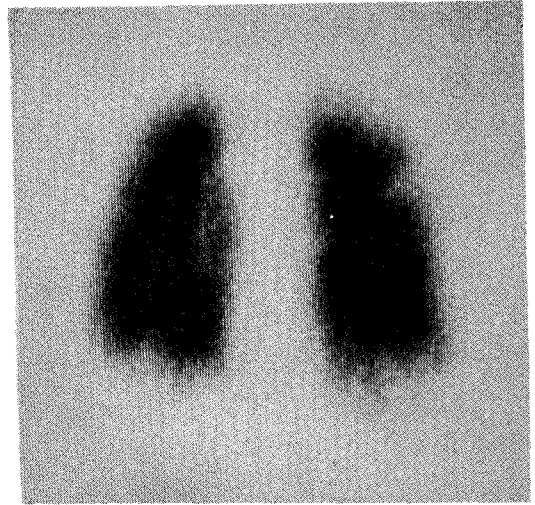


Photo 5. Typical scintiphoto of human at 15 min. after I.V. administration of  $^{99m}\text{Tc}$ -HAM.

$\mu$ ). 따라서 시진 2와 3을 비교해 볼 때 HAM이 MAA보다는 폐 신티그래피용으로 보다 효과적으로 사용될 수 있으리라 생각한다.

## 2. HAM 입자의 $^{99m}\text{Tc}$ - 표지반응 ( $^{99m}\text{Tc}$ -HAM)

HAM의  $^{99m}\text{Tc}$ - 표지 최적조건을 확립하기 위하여 먼저  $\text{SnCl}_2$ 의 양은 0.1, 0.15, 0.2등으로 각각 고정시킨 반면에 HAM의 양을 변화(2.5~10 mg)시키고 pH를 3.2~3.5되게 조절하였다. 여기에  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$  용액 2 ml(5 mCi)를 가하여 잘 혼든 다음 10분 후에 ITLC로 그 표지수율을 확인하였다. Table 1에서 보는 바와 같이  $\text{SnCl}_2$  0.1 mg을 사용하였을 때 HAM양이 증가함에 따라서 표지수율도 증가하여 2.5 mg, 5 mg일때 90.2%와 98.3%로 각각 나타났다.  $\text{SnCl}_2$ 의 양을 0.15 mg으로 증가시켰을 때 표지수율도 증가하여 2.5 mg, 5 mg 일때 97.3%와 99.6%로 각각 나타났다.

이와같은 표지수율의 증가현상은  $\text{SnCl}_2$  0.2 mg을 사용했을 때도 나타났다. 결과적으로 HAM 5~10 mg에 대하여  $\text{SnCl}_2$  0.15~0.2 mg정도를 사용하면

Table 1. Labelling of Human Albumin Microsphere (HAM) with Sodium Pertechnetate ( $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ )<sup>a</sup>

Amounts of HAM/vial (mg)	Amounts of $\text{SnCl}_2$ /vial (mg)	Labelling yield <sup>b</sup> (%)
2.5	0.1	90.1
5.0	0.1	98.3
10	0.1	98.5
2.5	0.15	97.3
5.0	0.15	99.6
10.0	0.15	99.5
2.5	0.2	97.5
5.0	0.2	99.6
10.0	0.2	99.5

a. Lyophilized HAM vial (pH 3.2--3.5) was labelled with 2 ml of  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$  (5 mCi)

b. Determined by radio-ITLC

99.5%이상의 높은 표지수율을 얻을 수 있었다. Al-Janabi등<sup>12)</sup>의 보고에 의하면 HAM 10 mg에 대하여  $\text{SnCl}_2$  약 0.1 mg을 사용하였을 때 표지수율은 99.1%였다. 그러나 HAM 10 mg미만을 사용한 결과는 없었다. HAM도 가능한 한 적은양을 사용하는 것이 임상에 적용할 때 유리하기 때문에 이후 실험결과는 모두 HAM 5 mg,  $\text{SnCl}_2$  0.2 mg으로부터 만든 냉동건조된 vial을 사용하여 얻은 것이다.

다음으로 pH의 변화에 따른 표지수율의 변화를 조

Table 2. Influence of pH on the Labelling Yield of <sup>99m</sup>Tc-HAM<sup>a</sup>

pH	Labelling Yield <sup>b</sup> (%)
2.0	97.2
3.0	99.5
3.5	99.5
4.0	95.6
6.0	80.4

a. Five mg of HAM was labelled with 2 ml of Na<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> (5 mCi) in the presence of 0.15 mg of SnCl<sub>2</sub>

b. Determined by radio-ITLC.

Table 3. Variation of Radiochemical Purity of <sup>99m</sup>Tc-HAM with Storage Time<sup>a</sup>

Fractions	Storage time at room temperature				
	10min	1h	3h	6h	24h
<sup>99m</sup> Tc-HAM	99.5%	99.5%	99.3%	99.3%	99.0%
<sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub>	0	0	0	0	0
<sup>99m</sup> TcO <sub>2</sub> <sup>b</sup>	1	1	1	1	1

a. Determined by radio-ITLC

b. Identified after separation from <sup>99m</sup>Tc-HAM by centrifugation.

사한 결과 Table 2에서 보는 바와같이 pH 2.0일때 97.2%, 3.0~3.5일때는 증가하여 99.5%로 최대값을 이루었고 그 이후부터는 점점 감소하여 pH 6.0일때 80.4%로 나타났다. 따라서 <sup>99m</sup>Tc 표지용 증석 키트를 만들때는 그 내용물의 pH를 3.0~3.5되게 조절한 다음 냉동건조하는 것이 표지수율 제고를 위해 효과적이었다.

### 3. <sup>99m</sup>Tc-HAM의 안정성

증석 표지용 HAM 키트를 <sup>99m</sup>Tc로 표지한 다음 실온에 방치한 채로 시간 경과에 따른 방사화학적 순도를 조사하였다. Table 3에서 보는바와 같이 1, 3, 6시간이 경과하여도 원래의 방사화학적 순도(99.5%)를 거의 그대로 유지하였으며 24시간이 지나도 97.1%로 높게 나타났다. 따라서 본 키트는 임상에 적용할 수 있는 충분한 체외 안정성을 가지고 있다고 할 수 있다.

Table 4. Organ Distribution of <sup>99m</sup>Tc-HAM in Mice<sup>a</sup>

Organs	Radioactivity (cpm)	Organ Distribution <sup>b</sup> (% cpm/organ)
Liver	2,496	0.9
Lung	260,492	94.5
Spleen	432	0.06
Kidney	1,300	0.47
Heart	341	0.12
Stomach	432	0.15
Carcase	10,290	3.73

a. Ten minutes after administration

b. Mean concentration (% dose/organ) in three mice

### 4. <sup>99m</sup>Tc-HAM의 동물체내분포도

생쥐를 대상으로 꼬리에 <sup>99m</sup>Tc-HAM을 주사한 다음 그 체내분포도를 조사하였다. Table 4에서 보는 바와 같이 주사 10분 후에 폐(94.5%), 신장(0.47%), 위(0.15%), 심장(0.12%), 간(0.9%), 비장(0.06%), carcass (3.7%) 등으로 각각 분포되었다. 이와같이 폐에 절대적으로 많이 집적되고 나머지 장기에는 미량 집적됨으로 폐 신틸그래피용으로 적합함을 알 수 있었고 문헌치<sup>12)</sup>(90.6%)와 비교해도 더 우수하였다. 또한 건강한 토끼의 귀에 정맥주사한 다음 10분후에 전신을 촬영하였다. 사진 4에서 보는 바와 같이 역시 폐에 압도적으로 많이 집적되어 폐의 영상을 선명하게 볼 수 있었다. 따라서 동물실험을 통해서 얻은 결과로 미루어보다 본 키트는 폐 신틸그래피용으로 손색이 없을 것으로 생각된다.

### 5. 인체내 투여

HAM의 입자크기 조절 및 분획화, 표지수율제고를 위한 최적조건 확립, 멸균, 체외 안정성 조사, 동물체내분포도 측정등 일련의 실험결과 본 HAM 키트의 우수성이 입증되었다. 실제로 인체에 직접 투여한 결과 사진 5에서 보는 바와같이 주사 15분후에 양쪽 폐의 선명한 영상이 잘 나타났다. 따라서 폐질환 진단에 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 기대된다. 또한 HAM 입자의 크기가 대부분 25~50 μ 정도 되도록 조절하였기 때문에 불임여성의 나팔관 폐쇄 여부를 진단하는데도<sup>14)</sup> 유용하게 사용될 것으로 기대된다.

## 결 론

폐 스inti그래피용 <sup>99m</sup>Tc-HAM 키트를 개발하기 위하여 HAM 입자의 제조 및 분획화, 최적포지조건의 확립, 방사화학적 순도검정, 안정성 조사, 동물체내 분포도 측정등의 실험을 수행한 결과 본 HAM 즉석 포지키트는 폐 스inti그래피용으로 적합함이 확인되었다. 그 주요내용은 아래와 같다.

1) HAM 입자를 제조할 때 올리브기름과 인혈청 알부민 수용액(25%)의 체적비는 130 : 1이었고 가열 온도는 130~135°C였다.

2) HAM 입자의 분획화는 계면활성제인 Tween-80가 0.1~0.5% 함유된 수용액속에서 초음파기를 사용하여 서로 응집되어 있는 입자들을 분리한 다음 micre sieve (54 μ)로 큰것은 걸러낸 반면에 15 μ이하의 것은 상층액을 따라냄으로써 효율적으로 수행되었다. 이렇게 하여 얻은 HAM 입자는 크기가 15~50 μ범위에 속하는 것이 80%였으며 그 입자수는 mg 당 250,000~300,000이었다.

3) <sup>99m</sup>Tc 표지를 위한 최적조건은 HAM 5 mg당 SnCl<sub>2</sub> 0.2 mg, pH는 3.0~3.5이었으며 최고 표지수율은 99.6%로 나타났다. 또한 표지후 24시간 까지도 99.1%의 방사화학적 순도를 유지함으로써 체외 안정성도 크다는 것이 입증되었다.

4) 동물실험결과 주사 10분후에 폐(94.5%), 신장(0.47%), 위(0.15%), 심장(0.12%), 간(0.9%), 비장(0.06%) 나머지 carcase (3.73%)등으로 각각 분포되었다.

또한 전신촬영의 경우 폐에 절대적으로 많이 집적되어 선명한 폐의 영상을 얻을 수 있었다.

## REFERENCES

- 1) Taplin GV, Dore EK, Johnson, DE, Kapline HS: *Colloidal Radioalbumin Aggregates for Organ Scanning. Reprint of scientific exhibit presented at the 10th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine. Montreal Canada June 26-29, 1963*
- 2) De Paoli T, Hager A, Nicolini JO, Radicella R: *Macroagregades de albumino marcadas con technecio-99m, Comision Nacional de Energia*

*Atomica. Argentina Rep CNEA-193, Buenos Aires, 1967*

- 3) Kaplan DW, Ensminger WD, Come SE, et al: *Radionuclide Angiography to Predict Patient Response to Hepatic Artery Chemotherapy. Cancer Treat Rep 64:1217, 1980*
- 4) Yang PJ, Thrall JH, Ensminger WD, et al: *Perfusion Scintigraphy (<sup>99m</sup>Tc-MAA) During Surgery for Placement of Chemotherapy Catheter in Hepatic Artery: Concise Communication. J Nucl Med 23: 1066, 1982*
- 5) Bledin AG, Kantarjian, HM, Kim EE, et al: *<sup>99m</sup>Tc-Labeled Macroaggregated Albumin in Intrahepatic Arterial Chemotherapy. ATR 139:711, 1982*
- 6) Gyves JW, Ziessman HA, Ensminger WD, et al: *Definition of Hepatic Tumor Microcirculation by Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT). J Nucl Med 25:982, 1984*
- 7) Ridge JA, Bading JR, Gelbard AS, et al: *Perfusion of Colorectal Hepatic Metastases, Relative Distribution of Flow from the Hepatic Artery and Portal Vein. Cancer 59:1547, 1987*
- 8) Zolle I, Rhodes BA, Wagner HN: *Radioactive Serum Albumin Microsphere. J Nucl Med 9:363, 1968*
- 9) Zolle I, Rhodes BA, Wagner HN: *Preparation of Metabolizable Radioactive Human Serum Albumin Microsphere for Studies of the Circulation. Int J Appl Radiat Isot 21:155, 1970*
- 10) Burdine JA, Sonnemader RE, Ryder LA, Spjut HJ: *Perfusion Studies with Technetium-99m Human Albumin Microsphere (HAM). Radiology 95:101, 1970*
- 11) Raban P, Gregora V, Sindelar J, Cervera JA: *Two Alternate Techniques of Labelling Iron-Free Albumin Microsphere with <sup>99m</sup>Tc and <sup>113m</sup>In. J Nucl Med 14:344, 1973*
- 12) Al-Janabi MAA, Ali HY, Al-Salem AM: *Preparation, Analysis and Application of <sup>99m</sup>Tc Human Albumin Microspheres (<sup>99m</sup>Tc HAM) for Lung Scanning. Int J Appl Radiat Isot 35:209, 1984*
- 13) Iturralde M, Ventner PF: *Hysterosalpingoradionuclide Scintigraphy (GERs). Semin Nucl Med 11:301, 1981*
- 14) McCalley MG, Braunstein P, Stone S, et al: *Radionuclide Hysterosalpingography for Evaluation of Fallopian Tube Patency. J Nucl Med 26:868, 1985*