

에스트라디올 유도체의 합성, 표지 및 체내동태에 관한 연구

원자력병원 싸이클로트론 응용연구실,¹ 동국대학교 이과대학 화학과²

김상욱^{1,2} · 양승대^{1,2} · 서용섭^{1,2} · 전권수¹ · 안순혁¹ · 임수정¹ · 최창운¹ · 임상무¹ · 김영순² · 유국현²

A Study on the Synthesis, Labeling and Its Biodistribution of Estradiol Derivatives

Sang Wook Kim,^{1,2} Seung Dae Yang,^{1,2} Yong Sup Suh,^{1,2} Kwon Soo Chun, Ph.D.,¹
Soon Hyuk Ahn,¹ Soo Jung Lim,¹ Chang Woon Choi, M.D.,¹ Sang Moo Lim, M.D.,¹
Young Soon Kim, Ph.D.² and Kook Hyun Yu, Ph.D.²

Laboratory of Cyclotron Application, KCCH,¹ Seoul, Korea; Department of Chemistry,
Dongguk University,² Seoul, Korea

Abstract

Objectives: Due to the heterogeneous receptor distribution and changes of receptor status over time, the biochemical measurement of estrogen receptor status of biopsy specimens is not sufficient to diagnose breast cancer. As a result, I-123 labeled estradiols have been applied for the diagnosis. The purpose of this study was to develop a suitable radioligand for imaging estrogen receptor-positive human breast tumors. **Methods:** Among the various estradiol derivatives, 17 α -[¹²³I]iodovinyl estradiol ([¹²³I]IVE) has been prepared from 17 α -ethynyl estradiol. Labeling of E-17 α -[¹²³I]iodovinyl estradiol (E-[¹²³I]IVE) was carried out using peracetic acid with [¹²³I]NaI and Z-[¹²³I]IVE labelling was archived using chloamine-T/HCl solution with [¹²³I]NaI. Labeling yield was determined by silica thin-layer chromatography (TLC) and radiochemical purity was measured by high performance liquid chromatography (HPLC). The biodistribution of E-[¹²³I]IVE was measured in immature female rats at 60 min, 120 min and 300 min after injection. **Results:** The labeling yield of two isomers was 92% and 94% (E-[¹²³I]IVE and Z-[¹²³I]IVE, respectively). The radiochemical purity was more than 98% after purification. The highest uptake was observed at 120 min in uterus (3.11% ID/g for E-[¹²³I]IVE). **Conclusion:** These results suggest the possibility of using E-[¹²³I]IVE as an imaging agent for the evaluation of the presence of estrogen receptor in patients with breast cancer. (Korean J Nucl Med 2000;34:403-9)

Key Words: Breast cancer, [¹²³I]IVE, Estrogen receptor

Received July 10, 2000; revision accepted Oct. 5, 2000
Corresponding Author: Seung Dae Yang, Laboratory of
Cyclotron Application, Korea Cancer Center Hospital,
215-4 Gongleung-Dong, Nowon-Gu, Seoul 139-240, Korea
Tel: 82-2-970-1339, Fax: 82-2-970-1340
E-mail: sdyang@kcchsun.kech.re.kr

※ 이 연구는 과학기술부의 원자력 중장기연구개발 사업
에서 지원하는 “싸이클로트론 및 PET 이용기술개발” 과제
를 통해 수행한 것이며, 동국대학교 연구 교류처 논문게재
연구비의 지원을 받았음.

서론

에스트로젠(estrogen)은 여성 호르몬으로 주로
난소와 태반에서 C19-스테로이드로부터 생합성 되
고 부신 피질과 고환에서도 생성된다. 에스트라디
올은 대표적인 에스트로젠으로 자궁 및 난소에 많
이 분포하고 gonadotrophin의 생성을 유발하여 배

란을 촉진시킨다. 에스트로겐 수용체가 발현된 유방암은 호르몬 요법으로 유방암을 치료할 수 있다. 따라서 에스트라디올 유도체에 방사성 동위원소인 ^{123}I 를 표지하여 유방암 환자에 있어 에스트로겐 수용체의 발현 여부를 판단함으로써 적절한 치료법을 결정할 수 있다.¹⁾ ^{123}I 는 반감기가 13.2시간으로 대사 속도가 비교적 느린 경우 지연영상을 얻을 수 있는 장점이 있으며, 표지반응이 간단하여 각종 표지화합물 개발에 응용 가능하고, γ -에너지가 SPECT에 적합하여 대사영상 획득에 유리한 장점을 가진 핵종이다. 과거에는 수용체를 영상화하기 위해 16α - ^{123}I iodo-oestradiol과 같은 ^{123}I 표지 리간드를 합성하여 사용하였으나 체내 대사가 빨라서 수용체에 관한 충분한 영상 데이터를 얻기에는 적합하지 않음이 확인되었다.^{2,4)} 반면 에스트라디올의 17α -iodovinyl 유도체와 11β -methoxy 유도체는 에스트로겐 수용체의 영상화를 통한 진단 시약으로서 가능성이 있음이 보고되었다.⁵⁾ 현재까지 연구된 에스트라디올 유도체중에서 화학적 데이터와 동물실험 그리고 임상연구를 통해 11β -methoxy- 17α - ^{123}I -iodovinylestradiol이 가장 가능성 있는 에스트라디올 유도체로 확인되었다.⁶⁾ 본 연구에서는 에스트라디올 유도체중 앞서 언급한 17α -ethynylestradiol을 극성이 서로 다른 용매인 톨루엔과 핵사메틸포스포릭 트리아미드(HMPA)를 이용해 각각 E와 Z-IVE를 합성하여 ^{123}I 을 표지 하였다. ^{123}I 의 표지는 E- ^{123}I IVE의 경우에는 과산화수소/초산용액을 이용하였고 Z- ^{123}I IVE는 클로라민-티(Chloamine-T)/염산 용액을 이용하였다. 또한 표지된 E와 Z- ^{123}I IVE 중 E- ^{123}I IVE에 대해 estrogen receptor positive cell line과 negative cell line의 섭취를 비교하였으며, immature female rats에서의 체내동태를 연구하였다.

대상 및 방법

1. 전구체 및 표준물질의 합성

17α -ethynyl estradiol에 Sn (Bu) $_3$ H를 톨루엔, 핵사메틸포스포릭트리아미드 용매로 처리하여 stannylated 전구체를 합성하였고, 순차적으로 KF와 요오

드를 처리하여 표준물질인(17α ,20E)-and-(17α ,20Z)-21-iodo-19-norpregna-1,3,5(10),20-tetraene-3,17-diol (3:E-IVE, 6:Z-IVE)를 문헌에 보고된 방법⁵⁾에 따라 합성하였다. 전구체 및 표준물질의 합성 과정은 Fig. 1에 표시하였다.

2. E- ^{123}I IVE의 합성

10 ml의 원추형 바이알에 2 (3 mg, 4.98 mmol)를 넣고 5% 소듐아세테이트 초산용액 1.5 ml를 가해 완전히 용해시켰다. 이 용액에 [^{123}I]NaI 0.5 ml (1.9 GBq, 0.01 N 수산화나트륨용액)와 1.5 ml의 산화제 용액(30% 과산화수소/초산, 2/1, v/v%)을 첨가하였다. 이 용액을 상온에서 25분간 반응시킨 후 방사능-얇은 층 크로마토그래피를 통해(핵산/에틸아세테이트, 3/1, v/v%, Rf 0.13) 반응이 완결되었음을 확인하고(표지수율: 92%), 0.75 ml의 5% 소듐바이셀파이트 수용액을 첨가하여 반응을 정지시켰다. 디클로로메탄을 이용하여 추출하고 유기층을 질소가스를 이용하여 80°C에서 증발, 건조하였다. 실리카겔 Sep-Pak 카트리지에 혼합물을 흡착시킨 후 핵산과 에틸아세테이트의 혼합용매(3:1)를 흘려주어 남아있는 ^{123}I 와 표지된 화합물 E- ^{123}I IVE를 분리하였다(80%). 표지된 화합물 E- ^{123}I IVE는 비교물질로 합성된 E-IVE와 같은 Rf값을 나타내어 두 개가 동일 물질임을 확인하였다.

3. Z- ^{123}I IVE의 합성

10 ml의 원추형 바이알에 3 mg (4.98 mmol)의 4를 넣고 0.5 ml의 디클로로메탄으로 완전히 용해시켰다. 이 용액에 클로라민-티 용액 0.5 ml (20 mg/10 ml, 1 N 염산용액)와 [^{123}I]NaI 0.5 ml (1.9 GBq, 0.01 N 수산화나트륨용액)를 첨가하였다. 이 용액을 상온에서 25분간 반응시킨 후 방사능-얇은 층 크로마토그래피를 통해(핵산/에틸아세테이트, 3/1, Rf 0.13) 반응이 완결되었음을 확인하고(표지수율: 94%), 0.75 ml의 5% 소듐바이셀파이트 수용액을 첨가하여 반응을 정지시켰다. 디클로로메탄을 이용하여 추출하고 물층과 분리한 후 유기층을 질소가스를 이용하여 80°C에서 증발, 건조하였다. 분리된 전술한 E- ^{123}I IVE와 동일하게 하였다(85%,

Rf 0.13).

4. *In vitro*에서 E-^[123]I]IVE의 세포섭취율 비교

E-^[123]I]IVE의 섭취를 측정하기 위해 MCF-7 (breast adenocarcinoma, estrogen receptor positive)과 MDA-MB-468 (breast adenocarcinoma, estrogen receptor negative)을 사용하였다. ATCC (American Type Culture Collection)로부터 분양 받은 MCF-7과 MDA-MB-468 두 세포주를 각각의 배양액을 이용하여 37°C, 5% CO₂ incubator에서 이틀에 한번씩 배양액을 교환하면서 culture flask 배양면의 80% 정도를 덮을 정도로 세포가 배양되었을 때 제대 배양하였다. 0.25%의 Trypsin-EDTA를 사용하여 culture flask에 있는 세포주를 떼어낸 후 배양액을 이용하여 2회 세척하고 1.0×10⁶개씩의 세포주를 25 cm² culture flask에 동일하게 분주한 후 24시간 배양하였다. 24시간 배양 후에 E-^[123]I]IVE 3.0×10⁴ Bq/45 μl를 각각의 flask에 직접 넣어준 후 15, 30, 60, 120, 300분 후에 각각의 flask에서 세포주를 수확한 후 PBS로 2회 세척하고

1,200 rpm에서 5분간 원심분리하여 상층액을 제거하고 cell pellet을 γ-counter로 측정하였다. 실험은 각 시간 군에 3개씩 시행하였고 결과는 주사량의 백분율로 표시하였다.

5. E-^[123]I]IVE의 rat에서의 체내동태 연구

체내동태 연구는 immature female Fischer rats (24 days old, 55~60g)를 이용하였다. E-^[123]I]IVE 5.6 MBq를 백서 꼬리정맥에 주사한 후 1시간, 2시간, 5시간 후 희생하여 혈액 및 장기를 적출하여 무게와 방사능을 측정하였다. 실험은 각 시간 군에 세 마리씩 시행하였다. 결과는 조직 그램 당 주사량의 백분율(percentage of injected dose per gram: %ID/g)로 표시하였다.

결 과

1. 전구체 및 표준물질의 합성

합성된 전구체 및 표준물질은 각각 TLC와 NMR 그리고 기타 분광기기를 통해 확인하였다. E와 Z-IVE는 NMR에서 vinylic proton의 짝지음 상수

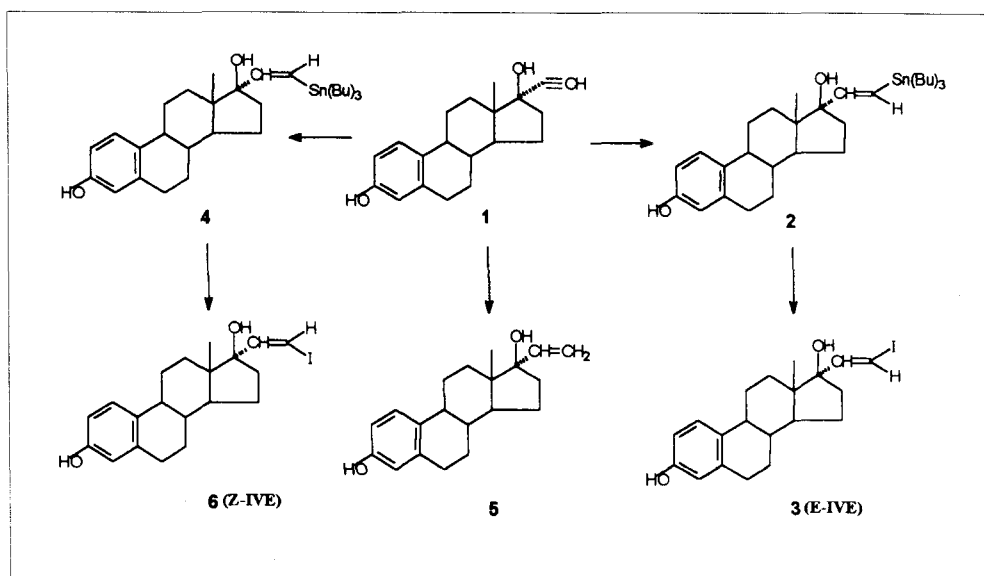


Fig. 1. Procedure of the synthesis of E-IVE and Z-IVE. The E-IVE and Z-IVE were prepared via destannylation of the tributylstannyl precursors. Regioselectivity of E and Z isomers was controlled by catalyst and solvent polarity.

로 구별하였다. E-IVE의 경우 짝지음 상수 J값이 14 Hz이고 Z-IVE의 경우는 8.5 Hz로서 두 화합물이 큰 차이를 보이는 것을 확인하였다⁵⁾.

2. E-[¹²³I]IVE 와 Z-[¹²³I]IVE 의 합성

E-[¹²³I]IVE 표지시 최적 조건은 3 mg (4.98 mmol)의 전구체에 1.5 ml의 산화제 용액(30% 과산화수소/초산, 2/1, v/v%)을 ¹²³I와 함께 25분간 반응시킬 때였고, 분리 후 수율은 약 80% 정도였다. 한편 Z-[¹²³I]IVE의 경우에는 3 mg (4.98 mmol)의 전구체를 디클로로메탄에 녹인 후 0.5 ml의 클로라민-티(20 mg/10 ml, 1 N 염산용액)용액을 ¹²³I와 함께 25분간 반응시킬 때로 나타났고 이 때의 수율은 약 84% 정도였다. 화합물의 분석은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 이용하였다. 역상 칼럼(Nova-Pak C-18, 2×150 mm, 60 Å, 4 μm)과 아세토니트릴을 용매로 하여 실험하였고 용매는 0.5 ml/min으로 흘려주었다. 출발물질인 17α-ethynylestradiol의 머무름 시간은 1.502분이었고, 스테닐화 이성질체인 2와 4의 머무름 시간은 각각 3.402분, 5.448분이었다. 표지 후 최종 정제된 용액의 크로마토그램을 Fig. 2에 나타내었다. 표지된 E-[¹²³I]IVE

의 머무름 시간은 2.867분이었고, 전구체의 UV 흡광은 없었고, 출발물질인 17α-ethynylestradiol의 흡광이 있음을 확인할 수 있었다. 이것으로부터 표지 반응 중에, 반응이 되지 않은 전구체로부터 스테닐기가 떨어져 나오고 있음을 확인할 수 있었다.

3. In vitro에서 E-[¹²³I]IVE의 세포섭취율 비교

Estrogen receptor-positive인 MCF-7 cell과 negative인 MDA-MB-468 cell의 E-[¹²³I]IVE 섭취는 15분부터 5시간에 이르기까지 큰 변화 없이 일정하게 유지되었다. In vitro에서 각 시간별로 positive/negative의 섭취 비율은 약 1.7이었고 Fig. 3에서와 같이 시간에 따른 큰 변화는 관찰되지 않았다.

4. E-[¹²³I]IVE의 rat에서의 체내동태 연구

Immature female Fisher rat에서 E-[¹²³I]IVE의 1시간, 2시간 및 5시간에서의 체내 분포는 Table 1과 같다. E-[¹²³I]IVE의 최대 섭취는 adrenals, uterus 및 ovaries에서 2시간에 나타났으며, 그 외의 장기에서는 1시간에서 최대 섭취율을 나타냈다. E-[¹²³I]IVE의 uterus와 ovaries에서의 섭취는 2시간에

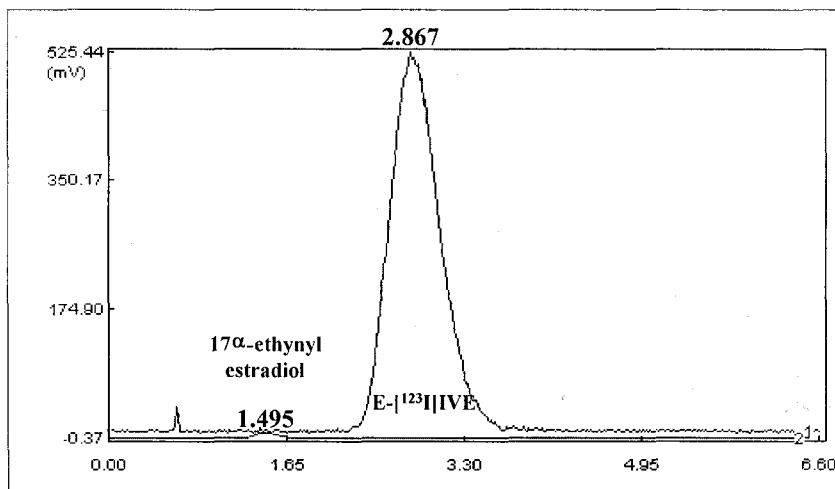


Fig. 2. HPLC analysis of the purified E-[¹²³I]IVE. UV(2) and RA(1) profiles were recorded simultaneously. Retention time 2.867 min in RA profile is E-[¹²³I]IVE. Retention time 1.495 min in UV profile is the absorption of 17 α-ethynylestradiol which indicates the destannylation of precursor during the reaction.

서 각각 3.117 ± 0.352 와 2.288 ± 0.190 로서 가장 큰 값을 나타내었고, 이때 자궁 대 혈액비(uterus to blood ratio) 및 난소 대 혈액비(ovaries to blood ratio)의 값은 14와 10이었다.

고 찰

^{123}I 표지반응은 크게 물리화학적 방법, 화학적 방법 그리고 효소를 이용한 방법 세 가지로 분류되며 화학적 방법은 다시 친전자성 치환반응, 친핵성

치환반응 그리고 iodogen을 이용한 방법 등으로 분류된다.⁷⁾ 본 연구에서는 17α -vinylestradiol의 비닐 치환체에 ^{123}I 를 도입하기 위해 친전자성 치환반응법을 사용하였다. 이 반응은 반응속도가 빠르며 표지수율이 높아 방사성 의약품 합성에 널리 쓰이고 있는 방법이다. 두 이성질체 20E와 20Z 스테닐화 중간체는 보고된 반응으로 합성하였다.⁵⁾ 1을 톨루엔을 용매로 아조비스이소부티로니트릴(AIBN)을 처리하여 $90 \sim 100^\circ\text{C}$ 에서 반응시켜 열역학적으로 안정한 E 이성질체를 얻었으며, 반면 열역학적 안

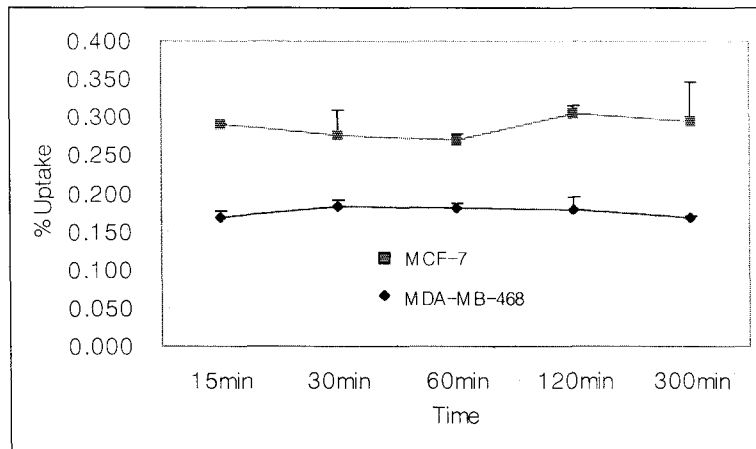


Fig. 3. Cellular uptakes of E-[¹²³I]IVE using MCF-7 (ER positive) and MDA-MB- 468 (ER negative) cells. The uptake ratios were about 1.7 over time.

Table 11. Biodistribution of E-[¹²³I]IVE in Immature Female Fisher Rats (mean ± SD)

Organ	1 hr	2 hr	5 hr
Blood	0.294 ± 0.008	0.225 ± 0.022	0.190 ± 0.018
Liver	2.757 ± 0.127	2.098 ± 0.229	1.199 ± 0.091
Lung	0.993 ± 0.054	0.610 ± 0.058	0.219 ± 0.023
Spleen	0.565 ± 0.049	0.349 ± 0.018	0.149 ± 0.047
Kidney	1.219 ± 0.061	0.759 ± 0.093	0.303 ± 0.036
Adrenals	1.645 ± 0.798	1.994 ± 1.076	0.635 ± 0.080
Uterus	2.851 ± 0.888	3.117 ± 0.352	1.135 ± 0.168
Ovaries	2.271 ± 1.208	2.288 ± 0.190	1.019 ± 0.188
Muscle	0.522 ± 0.048	0.322 ± 0.037	0.139 ± 0.011
Brain	0.628 ± 0.025	0.333 ± 0.021	0.083 ± 0.010

* Three animals were used at each time point

정성이 떨어지는 Z 이성질체를 얻기 위하여 촉매 없이 극성 용매인 핵사메틸포스포릭 트리아미드를 사용하여 E 이성질체 합성시 보다 낮은 온도인 60°C에서 48시간 동안 반응시켰다. E 이성질체와 Z 이성질체는 ^1H NMR을 이용하여 확인하였다.⁵⁾ 두 이성질체의 차이는 NMR 상에서 비닐기 수소의 짝지음 상수로 구별하였다. E 이성질체의 경우 짝지음 상수 J값이 14 Hz, Z 이성질체의 경우는 8.5 Hz로서 두 화합물이 큰 차이를 보이는 것을 확인하였다. 표지에 사용한 ^{123}I 는 원자력병원의 MC-50 싸이클로트론으로 ^{124}Te (p,2n) 핵반응을 이용해 생산한 것을 사용하였다.⁸⁾ 두 개의 표지된 유도체 E- ^{123}I IIVE와 Z- ^{123}I IIVE는 서로 다른 조건에서 합성되었다. E- ^{123}I IIVE는 산화제인 과산화수소를 사용해 표지 하였으며 표지수율은 92%이었다.⁹⁾ 반면 Z- ^{123}I IIVE의 경우는 E- ^{123}I IIVE와 동일한 조건에서 표지 시켰을 때 수율이 10%를 넘지 못하였고, 클로라민-티 에탄올 용액을 이용한 방법⁵⁾ 역시 표지수율이 13%를 넘지 못하였다. 문헌에 의하면 클로라민-티 에탄올 용액 사용시 표지 수율이 75~80%로 보고되어 있으나 이는 첨가하는 ^{123}I 를 포함하는 수산화나트륨 용액의 비방사능이 높을 경우에만 적용되는 것으로 본 연구에서 확인되었다. 임상에 이용 가능한 수준의 표지수율을 얻기 위해 클로라민-티 염산 용액을 사용해 표지 하였다.¹⁰⁾ 이 방법은 첨가하는 ^{123}I 를 포함하는 용액의 수산화나트륨과 클로라민-티를 포함하는 용액의 염산의 몰(mole)비가 1:10일 경우에 표지수율이 94% 이상임을 확인하였다. ^{123}I 와 표지된 E- ^{123}I IIVE 그리고 Z- ^{123}I IIVE와의 분리는 극성이 강한 실리카겔 Sep-Pak 카트리지를 이용하였다. 핵산과 에틸아세테이트 혼합 유기용매(핵산/에틸아세테이트, 3/1, v/v%)를 흘려주어 분획을 나누어 받고 순수한 분획을 합쳐서 사용하였고, 정제 후 방사 화학적 순도는 98% 이상이었다. E- ^{123}I IIVE에 대해 estrogen receptor positive cell line과 negative cell line의 섭취를 비교한 결과 두 cell line의 비가 15분에서 3시간에 걸쳐 약 1.7배가됨을 확인하였고, immature female Fisher rats에서의 체내분포를 확인한 결과 E- ^{123}I IIVE주사 2시간 후에 estrogen receptor의 분

포가 높은 장기인 uterus와 ovaries에서 가장 높은 섭취(uterus 3.117 ± 0.352 , ovaries 2.288 ± 0.190)를 나타냄이 확인되었다. 이 체내 분포의 결과는 주사 1시간 후에 uterus와 ovaries에서 가장 높은 섭취를 나타낸다는 문헌⁵⁾의 보고와는 달리 본 연구에서는 주사 2시간 후에 최고 섭취를 보인 것으로 확인되었다. 이상의 결과를 볼 때 E- ^{123}I IIVE는 estrogen receptor positive breast cancer의 SPECT영상 획득에 적합할 것으로 기대된다. 결론적으로 혼한 부인과 질환의 하나인 유방암의 진단과 치료 방법의 결정에 E- ^{123}I IIVE를 이용할 수 있으리라 기대된다.

요 약

목적: 에스트로겐 수용체의 불균질 분포와 시간 변화에 따른 수용체 상태의 변화 때문에 조직검사를 통한 에스트로겐 수용체의 생화학적 측정은 유방암을 진단하기에 충분하지 못한 단점이 있다. 이런 단점을 개선하고 좀더 나은 유방암의 진단을 위하여 E- ^{123}I IIVE에 대하여 연구하였다. 본 연구에서는 에스트로겐 수용체 양성 유방암 환자의 영상을 얻기에 적합한 방사성 추적자를 개발 하였다. **대상 및 방법:** 여러 가지 에스트라디올 유도체 중에서 17 α -ethynyl estradiol로부터 17 α - ^{123}I iodovinyl estradiol (E- ^{123}I IIVE)을 합성하였다. E- ^{123}I IIVE는 peracetic acid와 ^{123}I NaI를 이용하여 합성하였고, Z- ^{123}I IIVE는 chloramine-T/HCl과 ^{123}I NaI로 합성하였다. 표지수율은 TLC-scanner를 이용해 측정하였으며, 방사 화학적 순도는 HPLC로 측정하였다. E- ^{123}I IIVE의 체내 동태 연구는 immature female Fisher rats를 사용해 60분, 120분 그리고 300분에 측정하였다. **결과:** E- ^{123}I IIVE와 Z- ^{123}I IIVE의 표지수율은 각각 92%와 94%이었고, 정제 후 방사 화학적 순도는 98% 이상이었다. E- ^{123}I IIVE의 최고섭취는 uterus에서 주사 120분 후에 관찰되었다(3.11%ID/g). **결론:** 이상의 결과를 종합해 볼 때 E- ^{123}I IIVE는 유방암환자의 에스트로겐 수용체의 존재를 평가하는 진단시약으로서의 사용 가능성을 확인하였다.

참 고 문 헌

- 1) Allegra JC, Lippman ME, Thomson EB, Simon R, Barlock A, Green L, et al. Estrogen receptor status: an important variable in predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1980;16:323-31.
- 2) Kenady DE, Pavlik EJ, Nelson K, Van Nagell JR, Gallion H, DePriest PD, et al. Images of estrogen-receptor-positive breast tumors produced by estradiol labeled with iodine I-123 at 16 alpha. *Arch Surg* 1993;128:1373-81.
- 3) Scheidhauer K, Muller S, Smolarz K, Brautigam P, Briele B. Tumor scintigraphy using ¹²³I-labeled estradiol in breast cancer--receptor scintigraphy. *Nucl Med* 1991;30:84-99.
- 4) Schober O, Scheidhauer K, Jackisch C, Schicha H, Smolarz K, Bolte A, et al. Breast cancer imaging with radioiodinated oestradiol. *The lancet* 1990;335:1522.
- 5) Ali H, Rousseau J, Ghaffari M, Van Lier AJE. Synthesis, receptor binding, and tissue distribution of (17 α ,20E)-and (17- α ,20Z)-21-[¹²⁵I]iodo-19-norpregna-1,3,5(10), 20-tetraene-3,17-diol. *J Med Chem* 1988;31:1946-50.
- 6) Ribeiro-Barras MJ, Foulon C, Baulieu JL, Guiloteau D, Bougnoux P, Lansac J, et al. Estrogen receptor imaging with 17 α -[¹²³I]iodovinyl-11 β -methoxyestradiol (MIVE2) - Part II. Preliminary results in patients with breast carcinoma. *Nucl Med Biol* 1992;19:263-67.
- 7) Bourguignon MH, Pauwels EKJ, Loc'h C, Maziere B. Iodine-123 labelled radiopharmaceuticals and single-photon emission tomography: a natural liason. *Eur J Nucl Med* 1997; 24:331-44.
- 8) Suh YS, Yang SD, Chun KS, Lee JD, Han HS. The development of iodine-123 with MC-50 cyclotron. *Korean J Nucl Med* 1991;25:286-93.
- 9) Hanson R, Franke LA. Preparation and evaluation of 17 α -[¹²³I]iodovinyl-11 β -methoxyestradiol as a highly selective radioligand for tissue containing estrogen receptors: Concise communication. *J Nucl Med* 1984;25:998.
- 10) Dewanjee MK. Radioiodination: Theory, Practice, and Biomedical Applications, London, Boston, U.S.A.: Kluwer Academic Publishers; 1992. p. 133-37.