

## 골친화성 방사성의약품 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP의 합성과 동물영상

원자력의학원 핵의학연구소<sup>1</sup>, 핵의학과<sup>2</sup>, 한국원자력연구소 하나로이용연구단 동위원소이용연구부<sup>3</sup>  
최태현<sup>1</sup> · 김세중<sup>3</sup> · 신병철<sup>3</sup> · 우광선<sup>1</sup> · 정위섭<sup>1</sup> · 최창운<sup>1,2</sup> · 임상무<sup>1,2</sup>

### Preparation and Animal Imaging of $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP as a Bone Seeking Radiopharmaceutical

Tae Hyun Choi, Ph.D.<sup>1</sup>, Se Jung Kim, M.S.<sup>3</sup>, Byung-Chul Shin, Ph.D.<sup>3</sup>, Kwang Sun Woo, M.T.<sup>1</sup>,  
Wee Sup Chung, M.T.<sup>1</sup>, Chang Woon Choi, M.D., Ph.D.<sup>1,3</sup>, Sang-Moo Lim, M.D., Ph.D.<sup>3</sup>

Laboratory of Nuclear Medicine<sup>1</sup>, Department of Nuclear Medicine<sup>2</sup>, Korean Institute of Radiological & Medical Science and Hanaro Application Research<sup>3</sup>, Korea Atomic Energy Research Institute

**Purpose:** Ethylenediamine-tetramethylenephosphonic acid (EDTMP) has widely used chelator for the labeling of bone seeking radiopharmaceuticals complexed with radiometals.  $^{153}\text{Sm}$  can be produced by the HANARO reactor at the Korea Atomic Energy Research Institute, Taejeon, Korea.  $^{153}\text{Sm}$  has favourable radiation characteristics  $T_{1/2}=46.7$  h,  $\beta_{\text{max}}=0.81$  MeV (20%), 0.71 MeV (49%), 0.64 MeV (30%) and  $\gamma=103$  keV (30%) emission which is suitable for imaging purposes during therapy. We investigated the labeling condition of  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP and imaging of  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP in normal rats. **Materials and methods:** EDTMP 20 mg was solved in 0.1 mL 2 M NaOH.  $^{153}\text{SmCl}_3$  was added to EDTMP solution and pH of the reaction mixtures was adjusted to 8 and 12, respectively. Radiochemical purity was determined with paper chromatography. After 30 min. reaction, reaction mixtures were neutralized to pH 7.4, and the stability was estimated upto 120 hrs. Imaging studies of each reaction were performed in normal rats (37 MBq/0.1 mL). **Results:** The labeling yield of  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP was 99%. The stability of pH 8 reaction at 60, 96 and 120 hr was 99%, 95%, 89% and that of pH 12 at 36, 60, 96 and 120 hr was 99%, 95%, 88%, 66%, respectively. The  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP showed constantly higher bone uptake from 2 to 48 hr after injection. **Conclusion:**  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, labeled at pH 8 reaction condition, has been stably maintained. Image of  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP at 2, 24, 48 hr after injection, demonstrate that  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP is a good bone seeking radiopharmaceuticals. (Korean J Nucl Med 39(1):44-48, 2005)

**Key Words:**  $^{153}\text{Sm}$ , EDTMP, radiopharmaceuticals

## 서 론

유방, 폐, 전립선등에서 유래하는 원발성 종양은 골조직으로 전이하는 경향을 가지고 있으며 골전이를 찾아내는 것은 핵의학의 중요한 역할이다.<sup>1-3)</sup> 골전이된 환자의 삶의 질 향상을 위해 골전이시 수반하는 통증을 제어하는 방법으로 약물의 투여와 방사선 치료등이 사용되어 왔다.<sup>4,9)</sup> 그러나

전신 골전이의 경우 비용과 독성을 낮추기 위해서는 골친화성 물질에 방사성 동위원소를 표지하여 치료하는 것이 가장 효과적으로 알려져 있다.<sup>2,11)</sup>  $^{89}\text{Sr}$ 는 물리적 반감기가 50.5일로 효과적이지만 감마선을 방출하지 않아 영상화가 곤란하고 가격이 비싼 단점이 있다. 반면에 Table 1에서 보는 바와 같이  $^{153}\text{Sm}$ 과  $^{188}\text{Re}$ 은 감마선을 방출하여 영상화가 가능하고 이를 이용하여 각 장기에서의 dosimetry가 가능하다.<sup>5-8)</sup> 방사성동위원소를 biphosphonate나 polyphosphonate에 표지하여 사용하는 치료용 방사성의약품 중에서, hydroxyethylidene diphosphonate (HEDP)는  $^{186/188}\text{Re}$ 이라는 편리한 치료용 동위원소의 이용에, EDTMP는  $^{153}\text{Sm}$ 이라는 동위원소에 표지하여 사용할 수 있다.<sup>5,7,15)</sup> 두 가지 화합물은 각각의 장단점이 있는데,  $^{188}\text{Re}$ 은 밀킹 시스템으로 원하는 때에 편리하게 사용할 수 있는 장점이 있으나, 고가의  $^{188}\text{Re}$  제네레

• Received: 2004. 12. 22. • Accepted: 2005. 2. 1.  
• Address for reprints: Sang Moo Lim, M.D., Laboratory of Nuclear Medicine, Korean Institute of Radiological & Medical Science, #215-4 Gongneung-dong, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea  
Tel: 82-2-970-1341, Fax: 82-2-970-1341  
E-mail: smlim328@kcch.re.kr

Table 1. Decay Properties of Samarium-153 and Rhenium-188

Nuclide	half-life	γ-rays keV (%)	β-rays E <sub>max</sub> , keV (%)
Sm-153	46.7h	103 (28)	805 (21)
		47 (12)	702 (44)
		41 (31)	632 (34)
		40 (17)	
		5 (11)	
Re-188	16.98h	633 (1)	2,119 (71)
		477 (1)	1,964 (25)
		155 (14)	1,486 (1)
		71 (1)	
		63 (2)	

Data were taken from Radiation Decay version 3, designed by Charles Hacker.

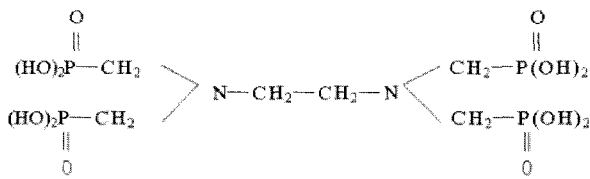


Fig. 1. Structure of Ethylene-diamino-N,N,N',N'-tetrakis-methylene-phosphoric acid (EDTMP).

이터를 구입하여야 얻을 수 있으며 잦은 횟수의 치료 대상이 없으면 경제적 효과가 떨어진다. 원자로에서 중성자 조사에 의해 만들어지는 <sup>153</sup>Sm은 환자가 있는 병원과는 지역적으로 멀리 떨어져 있기 때문에 원하는 시기의 사용이 불편하나, 이동과 보관에 있어 충분한 물리적 반감기(46.7시간)를 가져 임상이용이 가능하다.<sup>10)</sup>

이 논문에서는 Fig. 1과 같은 ethylene-diamino-N,N,N',N'-tetrakis-methylene phosphoric acid (EDTMP)를 하나로에서 생산되는 <sup>153</sup>Sm으로 표지하는 반응과 안정성을 확인하고 표지된 <sup>153</sup>Sm- EDTMP의 실험동물에서의 영상을 획득하여 목적하는 골섭취가 이루어지는지를 관찰하였다.

## 재료 및 방법

### 1. <sup>153</sup>SmCl<sub>3</sub> 용액의 제조

10 mg의 농축된 <sup>152</sup>Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub>를 원자력연구소의 하나로 (30MW)에서 1시간동안 중성자 조사하였다. <sup>153</sup>Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub>의 방사성 핵종순도는 GEM25815 (EG&G Ortec, Oak Ridge, USA) 다중채널 분석기로 확인하였고, 방사능은 Atomlab 200 dose calibrator (Biodex, USA)의 dial setting (dial value 18.3)을 사용하여 확인하였다. <sup>153</sup>Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub>를 유리바이알에 옮긴 후 2 mL의 4 N HCl로 녹인 후, 건조하였다. 최종적으로 얻은 <sup>153</sup>SmCl<sub>3</sub>의 방사능은 69 mCi이고 비방사능은 10

mCi/mg이었다. EDTMP와의 표지 반응 직전에 원하는 양의 증류수를 사용하여 <sup>153</sup>SmCl<sub>3</sub> 용액으로 만든다

### 2. 안정성 실험

<sup>153</sup>SmCl<sub>3</sub>의 크로마토그래피 조건을 확인하기 위하여 ITLC-SG와 <sup>153</sup>SmCl<sub>3</sub>와 <sup>153</sup>Sm-EDTMP의 비특이적인 흡착을 막기 위해 5% Bovine Serum albumin(BSA)로 시료 점적 부위를 적신 후 종이 크로마토그래피(Whatman 3 MM)를 각각 아세톤과 생리식염수로 10 cm 전개하여 Radio TLC scanner (AR 2000, USA)를 사용하여 2회씩 실시하여 확인하였다. pH 8과 pH 12에서 각각 반응한 <sup>153</sup>Sm-EDTMP의 안정성을 관찰하기 위하여 표지 반응 1시간 후에 1 M phosphate buffer pH 7.4 첨가하여 <sup>153</sup>Sm-EDTMP의 방사화학적 순도를 Radio TLC 스캐너로 측정하였다.

### 3. <sup>153</sup>Sm-EDTMP 표지

반응 용기에 EDTMP (퓨처켄, 한국) 20 mg을 2 M NaOH 0.1 mL로 녹였다. 여기에 <sup>153</sup>SmCl<sub>3</sub> 분말을 증류수를 첨가하여 1 mL에 10 mCi (1 mg/mL)로 만든 것을 EDTMP가 들어 있는 반응 용기에 0.5 mL (5 mCi)를 첨가하였다. 5 M NaOH를 사용하여 반응 pH를 8과 12로 각각 조절하였다. 반응 종료 후, 1 M phosphate buffer pH 7.4를 첨가하여 중화하였다. 안정성 시험을 위해 실온에서 방치하며 120시간까지의 방사화학적 순도를 확인하였다.

### 4. 동물 영상

<sup>153</sup>Sm-EDTMP의 동물영상을 얻기 위하여 정상 래트 (Sprague Dawley) 5주 약 139 g과 10주 325 g 두 마리를 diethyl ether로 마취하여 꼬리 정맥에 <sup>153</sup>Sm-EDTMP (37 MBq/0.2 mL)를 주사하였다. <sup>153</sup>Sm-EDTMP 주사 후 2, 24, 48 시간에 영상 획득을 위하여 케타민과 럼폰 혼합액을 복

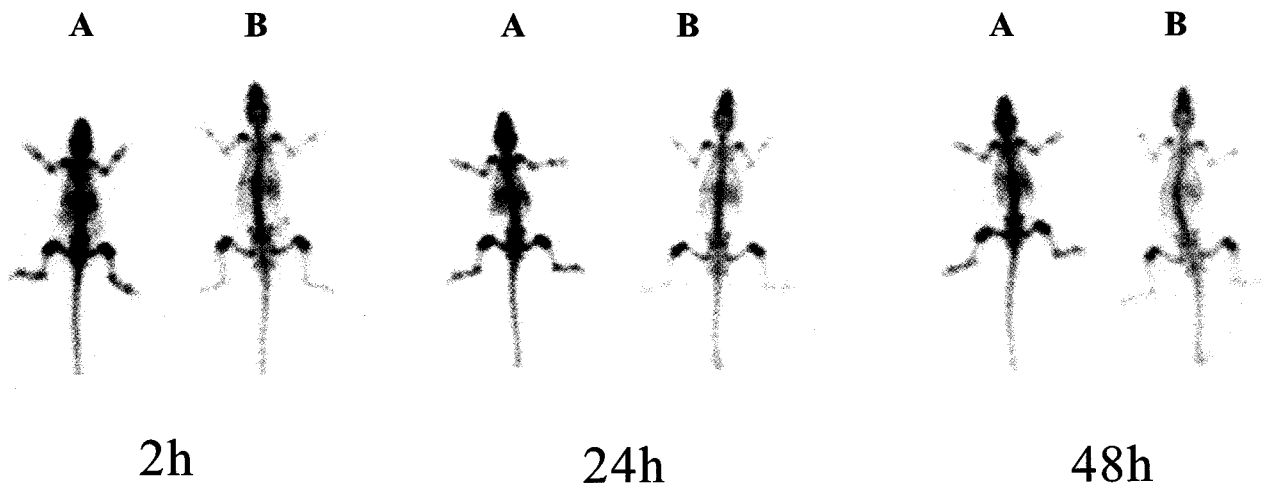
**Table 2.** Chromatography Condition of  $^{153}\text{SmCl}_3$  and  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP

	Rf value $^{153}\text{SmCl}_3$	Rf value $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP
ITLC-SG with acetone	0	0
Paper chromatography with saline	0	1

**Table 3.** Stability of  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP during storage at room temperature.

Reaction at pH8				Reaction at pH12			
36h	60h	96h	120h	36h	60h	96h	120h
99%	99%	95%	89%	99%	95%	88%	66%

Reaction was performed at different pH for 1 hour, and stored at neutral pH.



**Fig. 2.** Planar images of  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP in normal S.D. rats. Images were obtained by gamma camera after 2, 24 and 48hr postinjection of 37 MBq(A; 5 weeks old, B; 10 weeks old).

강 내에 주사 마취하여 영상을 얻었다. 감마카메라를 사용하여 영상을 획득시 에너지 채널을  $103 \pm 10$  keV에 맞추어 매 번 150,000 카운트를 얻었다.

## 결 과

### 1. $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 표지

HCl로 녹인 후, 건조된  $^{153}\text{SmCl}_3$ 을 2 M NaOH에 녹인 EDTMP에 첨가한 뒤의 pH는 2-3이었다.  $^{153}\text{SmCl}_3$ 의 크로마토그래피를 이용한 안정성 시험에서는 ITLC-SG와 BSA (5 mg/mL) 10  $\mu$ 를 원점에 적신 후 식염수로 전개한 종이 크로마토그래피에서 전부 원점에 검출되었다.  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP의 경우 ITLC-SG에서는 원점에 머무르지만, 종이 크로마토그래피에서는 전개액을 따라 전개되는 것을 확인하였다 (Table 2).  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP을 5 M NaOH로 pH를 8과 12로

올린 후 1시간 실온 반응하여 99%의 표지 수율을 확인하였다.

### 2. 안정성

pH 8과 pH 12에서 1시간 동안 반응한  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP의 방사화학적 순도는 99% 이상으로 동일하였으나, pH 8에서 표지한  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP의 경우 안정성이 더 오래 유지되었다 (Table 3). pH 8과 pH 12에서 반응한  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP의 안정성은 60시간까지는 비슷하였으나, 120시간 경과 후에는 pH 8에서 표지한  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP의 안정성이 23% 정도 높았다.

### 3. 동물 영상

$^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 주입 래트를 48시간 동안 사육하며 반복 마취하여 2, 24, 48시간에서의 영상을 Fig. 2에 나타내었다.

$^{153}\text{Sm}$ -EDTMP의 영상은 낮은 간섭취와 함께 높은 골섭취를 나타내었다. 5주령과 10주령의 래트의 골섭취에서는 5주령의 어린 래트가 높게 나타났으며, 2시간에서 거의 대부분 골섭취가 이루어지었고 배후 방사능 대비  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP의 골섭취는 2시간 영상에서 5주령은 9배, 10주령은 8배이고 48시간이 경과 후에는 5주령은 14배, 10주령은 10배의 높은 골섭취가 유지되었다.

## 고 찰

$^{153}\text{Sm}$ -EDTMP는 골전이암의 고통 완화에 있어 효과적인 약물로  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{186/188}\text{Re}$ -HEDP 등과 함께 널리 사용되는 방사성의약품이다. EDTMP는 1970년대에 방사성핵종과 표지하여 골스캔에 사용할 수 있는 biphosphonates로 등장하였다.<sup>12,18)</sup>  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP는 골전이 통증완화 외에도 관절치료와 골수 이식시 일시적인 면역억제를 위한 약물로도 연구가 진행되고 있다.<sup>13,14)</sup> 이렇게 다양한 분야에 적용될 수 있는 이유로는 적당한 beta 에너지와 물리적 반감기(46.7시간)를 가지기 때문이다.

그러나  $^{153}\text{Sm}$ 과  $^{186}\text{Re}$ 는 중성자 조사에 의해 생산되며 한정된 국가에서만 사용가능하다. 이러한 불편함을 해소하고자  $^{186}\text{Re}$ -HEDP와 유사한  $^{188}\text{Re}$ -HEDP가 활발하게 사용되고 있다.  $^{188}\text{Re}$ 은 최대 베타에너지 2.1 MeV, 155 keV의 감마선을 방출하고, 물리적 반감기는 16.9시간으로 짧아서 반복투여가 가능하다. 특히  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  발생기를 사용하여 얻을 수 있어 임상에서의 방사성핵종 사용이 용이하다.<sup>8)</sup>

$^{186}\text{Re}$ -HEDP는 이러한 장점을 가지지만, 표지반응에서 Tc과 같은 7B족으로 화학적 성질이 유사하기는 하지만 Tc보다 환원이 어렵기 때문에 반응성이 떨어진다. 이러한 반응성으로 인하여 carrier의 첨가와 tin (II) ion의 양에 따라 표지화합물의 안정성이 달라지며, 이러한 반응조건이 달라지면서  $^{188}\text{Re}$ -HEDP는 polymerization의 형태를 이루게 된다. 이러한  $^{188}\text{Re}$ -HEDP의 polymerization의 형태에 따라 biokinetics에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.<sup>11)</sup> 실제로 장 등<sup>8)</sup>은  $^{188}\text{Re}$ -HEDP의 담체첨가반응으로 인한 안정성 증가에도 불구하고 시험관 내 안정성이 혈청 내에서 10시간 경과 후에 급격히 떨어지는 것을 보고 하였으며 주입 후 영상에서도 관찰되었다. 표지 반응시 carrier와 tin (II) ion의 반응조건에 따라 반응물 복합체의 구조 배열에 영향을 미치는 것은 대부분의 골친화성 방사성의약품의 공통된 경향으로 뼈로의 집적 기전과 최적의 복합체 구조 형성 조건에 미치는 영향에 대해서는 아직도 논쟁의 여지가 많다. 이러한 논쟁에서 공통된 의견은 방사성 복합체의 구조에 따라 골표

면에 대한 화학적 흡착과 뼈 성분으로 참여 정도가 달라진다는 것이다. 이러한 복합체의 구조 인자 외에도 용해성이나 ligand의 농도, 방사성 핵종의 화학적 물리적 특성등은 골섭취에 영향을 미치는 중요한 인자들이다. EDTMP를 ligand로 골친화성 방사성의약품의 연구에서 골집적도가  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP >  $^{111}\text{In}$ -EDTMP >  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDTMP 순서로 높게 나타난 것은 골섭취 증가의 주요인자가 carrier의 첨가인 것을 의미한다.<sup>3)</sup>  $^{186}\text{Re}$  또는  $^{153}\text{Sm}$  표지 phosphonates가 동일한 약역학적 형태를 보이는데, 이 두 가지 물질의 인체 내 초기 전신투여 방사능의 비골격계 섭취가 약 13%로 유사한 반면 투여 후 24시간 경과된 골섭취는  $^{186}\text{Re}$ -HEDP가 약 22%,  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP가 약 48%로 두 배에 가까운 차이를 보인다.<sup>15)</sup> 이와 유사한 결과가 토끼를 사용한 동물실험에서도 확인되었다.<sup>5)</sup>

$^{153}\text{Sm}$ -EDTMP는  $^{153}\text{Sm}$  생산여부에 따라 이용도가 떨어지지만 우리나라의 경우 원자력연구소의 하나로에서 생산이 가능하며, 반감기가 46.7시간이고 최대 베타에너지는 810 keV, 감마선의 에너지는 103 keV (29%)로 골전이 통증완화의 목적으로 낮은 베타에너지 방출핵종이 효과적이라는 보고와 잘맞는 핵종이다.<sup>16)</sup> 또한,  $^{186/188}\text{Re}$ -HEDP 보다 높은 골섭취가 이루어지는 것으로 보고되었다.<sup>5,6,15)</sup>

이번 실험의 결과에서 보여주듯이  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP를 pH 8에서 반응 후 (Table 3) 120시간 경과후에도 안정한 것을 확인하였고 동물실험에서 정맥주사하여 48시간 경과 후에도 골섭취가 그대로 유지되며 103 keV 에너지 창으로 조절된 감마카메라의 영상도 선명하게 얻을 수 있었다.  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP의 동물영상 결과에서 정맥주사 후 2시간에서 48시간까지 낮지만 간섭취 영상이 나타났다(Figure 2). 이것은  $^{153}\text{Sm}$ 의 생산방법이  $^{152}\text{Sm}$ 을 중성자 조사하여 생산하는 것으로 안정된 표지를 위하여 EDTMP와의 물비를 조정시 과도한 담체의 사용이 간섭취의 증가의 원인으로 예상되었다.<sup>17)</sup> 이와 같은 단점을 개선하기 위해서는 높은 비방사능을 가지는  $^{153}\text{Sm}$ 을 사용하여 표지반응시 cold 형태인  $^{152}\text{Sm}$ 의 양을 최소화시켜 골섭취 효과를 극대화시킬 수 있을 것으로 생각되었다.

## 요 약

**목적:** Ethylenediamine-tetramethylenephosphonic acid (EDTMP)는 방사성 금속과 안정된 착화물을 형성하여 골친화성 방사성의약품으로 사용되고 있다.  $^{153}\text{Sm}$ 은 원자력연구소의 하나로에서 생산가능하며, 물리적 반감기가 46.7시간이고 베타 최대에너지=0.81 MeV (20%), 0.71 MeV

(49%), 0.64 MeV (30%)와 감마방출=103 KeV (30%)하여 치료와 영상이 동시에 가능한 방사성동위원소이다. <sup>153</sup>Sm-EDTMP의 표지 조건과 정상 래트에서의 영상을 확인하고자 하였다. **방법:** EDTMP 20 mg을 2 M NaOH 0.1 mL로 녹이고 <sup>153</sup>SmCl<sub>3</sub>를 넣어 pH 8 과 pH 12에서의 표지 수율과 안정성을 관찰하였다. 방사화학적 순도는 ITLC와 paper chromatography법으로 확인하였다. 반응 후, pH 7.4로 중화하고 실은 방치하며 안정성을 관찰하였다. 정상 래트에 <sup>153</sup>Sm-EDTMP 37 MBq을 주사하여 평면영상을 얻었다. **결과:** 표지 수율은 실은 반응 1시간에 99%를 나타내었다. pH 중화 후 안정성은 pH 8 반응물이 60시간 99%, 96시간 95%, 120시간 89%이었고 pH 12 반응물은 36시간 99%, 60시간 95%, 96시간 88%, 120시간 66%를 나타내었다. 정상래트에서의 평면영상은 주사 후 2시간, 24시간, 48시간에서 동일하게 빼어 흡수 된 것을 관찰하였다. **결론:** <sup>153</sup>Sm-EDTMP는 pH 8에서 표지된 것이 pH 12 조건보다 안정하게 유지되었으며, 2시간, 24시간, 48시간 평면영상에서 골섭취되는 것을 관찰하여 생체 내에서 안정하게 유지됨을 확인할 수 있었다.

## References

- Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med* 2004;45:1358-65.
- Maini CL, Bergomi S, Romano L, Sciuto R. <sup>153</sup>Sm-EDTMP for bone pain palliation in skeletal metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:S171-8.
- Mitterhauser M, Wadsk W, Eidherr H, Krcal A, Kletter K, Dudczak R et al. Labelling of EDTMP (Multibone) with [<sup>111</sup>In], [<sup>99m</sup>Tc] and [<sup>188</sup>Re] using different carriers for "cross complexation". *Appl Radiat Isot* 2004;60:653-8.
- Washiyam K, Amano R, Sasaki J, Kinuya S, Tonami N, Shiokawa Y, et al. <sup>227</sup>Th-EDTMP: A potential therapeutic agent for bone metastasis. *Nucl Med Biol* 2004;31:901-8.
- Brenner W, Kampen WU, Brummer C, von Forstner C, Zuhayra M, Czech N et al. Bone uptake studies in rabbits before and after high-dose treatment with <sup>153</sup>Sm-EDTMP or <sup>186</sup>Re-HEDP. *J Nucl Med* 2003;44:247-51.
- Liepe K, Runge R, Kotzerke J. The benefit of bone-seeking radiopharmaceuticals in the treatment of metastatic bone pain. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005 [in press]
- Brenner W, Kampen WU, von Forstner C, Brummer C, Zuhayra M, Muhle C et al. High-dose treatment with <sup>186</sup>Re-HEDP or <sup>153</sup>Sm-EDTMP combined with amifostine in a rabbit model. *J Nucl Med* 2001;42:1545-50.
- Chang YS, Jeong JM, Kim BK, Cho J, Lee DS, Chung J et al. Effect of carrier on labeling and biodistribution of Re-188-hydroxyethylidene diphosphonate. *Korean J Nucl Med* 2000;34:344-52.
- van Rensburg AJ, Alberts AS, Kouw WKA. Quantifying the radiation dosage to individual skeletal lesions treated with samarium-153-EDTMP. *J Nucl Med* 1998;39:2110-5.
- Shin BC, Park KB, Jang BS, Lim SM, Shim CK. Preparation of <sup>153</sup>Sm-chitosan complex for radiation synovectomy. *Nucl Med Biol* 2001;28:719-25.
- Mitterhauser M, Togel S, Wadsak W, Mien L, Eidherr H, Wiesner K et al. Binding studies of [<sup>18</sup>F]-fluoride and polyphosphonates radiolabelled with [<sup>111</sup>In], [<sup>99m</sup>Tc], [<sup>153</sup>Sm], and [<sup>188</sup>Re] on bone compartments: a new model for the pre vivo evaluation of bone seekers. *Bone* 2004;34:835-44.
- Majali MA, Mathakar AR, Shimpi HH, Banerjee S, Samuel G. Studies on the preparation and stability of samarium-153 propylene diamine tetramethylene phosphonate (PDTMP) complex as a bone seeker. *Appl Radiat Isot* 2000;53:987-91.
- Essman SC, Lattimer J, Cook JL, Turnquist S, Kuroki K. Effects of <sup>153</sup>Sm-Ethylendiaminetetramethylene phosphonate on Physal and articular cartilage in juvenile rabbits. *J Nucl Med* 2003;44:1510-5.
- Inverardi L, Linetsky E, Pileggi A, Molano RD, Serafini A, Paganelli G et al. Targeted bone marrow radioablation with <sup>153</sup>Samarium-lexidronam promotes allogeneic hematopoietic himerism and donor-specific immunologic hyporesponsiveness. *Transplantation* 2004;77:647-55.
- Brenner W, Kampen WU, Kampen AM, Henze E. Skeletal uptake and soft-tissue retention of <sup>186</sup>Re-HEDP and <sup>153</sup>Sm-EDTMP in patients with metastatic bone disease. *J Nucl Med* 2001;42:230-6.
- Bishayee A, Rao DV, Srivastava SC, Bouchet LG, Bolch WE, Howell RW. Marrow-sparing effects of <sup>117m</sup>Sn(4+)diethylenetriaminepentaacetic acid for radionuclide therapy of bone cancer. *J Nucl Med* 2000;41:2043-50.
- Tian JH, Zhang JM, Hou QT, Oyang QH, Wang JM, Luan ZS et al. Multicentre trial on the efficacy and toxicity of single-dose samarium-153-ethylene diamine tetramethylene phosphonate as a palliative treatment for painful skeletal metastases in china. *Eur J Nucl Med* 1999;26:2-7.
- Garnuszek G, Pawlak D, Licinska I, Kaminska A. Evaluation of a freeze-dried kit for EDTMP-based bone-seeking radiopharmaceuticals. *Appl Radiat Isot* 2003;58:481-8.