

^{67}Ga , $^{113\text{m}}\text{In}$, ^{201}Tl 标记BAT

类螯合物的研究

I. BAT类螯合物的制备及动物实验

蒙 敏 金昱泰 刘伯里 朱 霖

(北京师范大学, 化学系)

3, 3, 10, 10-四乙基-1,2-二巯基-5,8-二杂氮环癸烷 (BAT-TE) 和3, 3, 6, 6, 10, 10-, 六甲基-1, 2-二巯基-5,8-二杂氮环癸烷 (BAT-HM) 可与 Ga^{3+} , Tl^{3+} 螯合。螯合反应快速、简单, 并且产率很高。BAT类螯合物在小白鼠体内主要浓集在心脏。静脉注射2-3min, 心脏的清除率下降较慢, 而且心/血比较高。由此看来, M-BAT-TE ($\text{M}=\text{Ga}^{3+}$, In^{3+}), M-BAT-HM ($\text{M}=\text{Ga}^{3+}$, In^{3+} , Tl^{3+}) 是一类新的、值得研究的心肌显像剂, 尤其是Tl-BAT-HM可能是一种有前途的心肌显像剂。

关键词 Ga -BAT-TE, Ga -BAT-HM, In -BAT-TE, In -BAT-HM, Tl -BAT-TE, 标记反应, 心肌显像剂。

一、前 言

BAT类 (1,2-二巯基-5,8-二杂氮环癸烷) 是近几年出现的一种新的有机螯合剂。它与 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 可形成脂溶性的螯合物 (图1), 用于脑显像^[1]。我们从1986年得到心肌摄取较高的 $^{113\text{m}}\text{In}$ -BAT-TE心肌显像剂^[2]以后, 开展了对 Ga , In , Tl 的BAT类螯合物的系列研究。

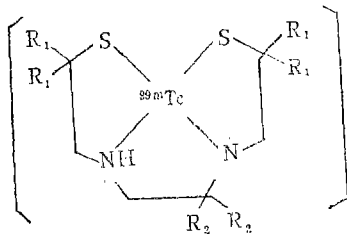


图1 BAT-TE (HM) 的结构

$\text{R}_1=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}_2=\text{H}$, BAT-TE- $^{99\text{m}}\text{Tc}$;
 $\text{R}_1=\text{CH}_3$, $\text{R}_2=\text{CH}_3$,
BAT-HM- $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

本文报道用 ^{67}Ga , $^{113\text{m}}\text{In}$, ^{201}Tl 标记BAT类有机螯合剂的标记反应, 研究了各种影响标记率的因素, 提出了合适的标记条件。此外, 还测定了它们在小白鼠体内的分布, 并与 $^{201}\text{TlCl}$ 进行了比较讨论。动物实验表明, Ga , In , Tl 标记BAT类螯合物是亲动物心肌的, 而且 $^{201}\text{Tl(III)}$ -BAT在动物心肌中浓集还优于 $^{201}\text{TlCl}$ 。

二、实 验

1. Ga, In, Tl的BAT类螯合物的标记

(1) 仪器及药品 分析天平, 恒温电磁搅拌仪。BAT-HM (TE) 由美国纽约州立大学提供, 化学纯; ^{113m}In -三氯化铟(Sn-In母牛淋洗液), 放化纯, 由中国原子能科学研究院制备; ^{67}Ga -柠檬酸镓溶液; ^{201}Tl -氯化亚铊溶液, 由核工业总公司自动化研究所医用同位素加速器生产, 北京师范大学应化所制备, 符合医用药盒纯度。

(2) Ga的标记 取0.1 ml (3.7MBq) ^{67}Ga 水溶液于青霉素小瓶中, 加入1mg BAT-TE, 用pH 3的缓冲液稀释到1 ml。水浴75℃下加热搅拌15min。用硅胶薄板层析法分析, 以丙酮作展开剂, ^{67}Ga -BAT-TE的 R_f 值为0.3—0.4, Ga^{3+} 的 R_f 值为0.0。标记率最高可达85%。

^{67}Ga -BAT-HM的标记同上。

由于 Ga^{3+} 在pH2.5就开始水解成 $\text{Ga}(\text{OH})^{2+}$, $\text{Ga}(\text{OH})_2^+$, 因此Ga的标记必须在酸度较高的条件下进行。温度对标记影响不大。时间太长标记率反而会下降, 说明Ga-BAT类螯合物不太稳定, 似乎存在一个络合、解离平衡。

(3) In的标记 将从Sn-In母牛中得到的0.1 ml(3.7MBq) ^{113m}In 的0.05mol/l盐酸淋洗液, 加入含1mgBAT-HM的1ml溶液中。用稀NaOH调至pH3—4, 混合物在室温下搅拌15min。硅胶薄板层析, 丙酮作展开剂, ^{113m}In -BAT-HM的 R_f 值约0.5, In^{3+} 的 R_f 值0.0。标记率超过95%。In-BAT-TE的标记见文献[2]。

In的标记较镓容易, 在室温下即可进行。标记In时同样要注意防止水解成胶体的问题。

(4) Tl的标记 0.1 ml(3.7MBq) ^{201}Tl (I)溶液中加入10 μl Br₂水、1 mg BAT-TE, 1ml pH 3的缓冲溶液。在水浴50℃下加热搅拌15min, 最后升温去除剩余的Br₂水。硅胶薄板层析, 丙酮作展开剂, ^{201}Tl (III)-BAT-TE的 R_f 值约0.4—0.5。标记率可达95%以上。Tl(III)-BAT-HM的标记同上所述。

Tl(I)不与BAT类螯合, 但Tl(III)却能很好的与BAT类螯合, Tl(I)与Tl(III)在丙酮中的 R_f 值分别为0.0, 0.9。当不加氧化剂时, 将Tl(I)与配体混合, 放射性仍在原点。在Br₂水存在下, Tl(I)氧化成Tl(III), 和配体BAT形成螯合物, 这时原点的放射性消失。由于Tl(III)在空气中不稳定, 易还原成Tl(I), 所以采用边氧化边还原的方式。

Tl的标记固然需要氧化加热, 但标记条件仍属温和, 标记率也很高。

总的看来, Ga的标记效果最差, 而In与Tl的标记较容易。

2. Ga, In, Tl的BAT类螯合物在小鼠体内分布

将体重18—22 g的小鼠从尾静脉注射0.1ml标记物的注射液, 分别于不同时间断头处死, 取出血、心、肺、肝等脏器, 称重并置于井型 γ 闪烁探头内测量, 计算每克组织剂量百分数。所有的注射液都采用标记液, 注射之前未经纯化。

放射性药物在器官中浓集速率与其血清清除率成反比。血清半清除期可以通过采集注射后不同时间的血样, 并测定血液放射性而获得。图2是Ga, In, Tl标记BAT-HM的血清除

率。实验表明,用⁶⁷Ga, ^{113m}In, ²⁰¹Tl标记的BAT-TE, BAT-HM螯合物在小鼠体内血清清除率下降很快,血清半清除期在2--6min。

表1—3是Ga, In, Tl螯合物在小鼠体内的分布。为了便于比较,特别列出当前临床常用的²⁰¹TlCl数据。从表中可以明显地看出这些螯合物的心肌摄取顺序是Tl-HM>In-HM>Ga-HM, In-TE>Ga-TE。

比较²⁰¹TlCl和铊标记的BAT螯合物在动物心肌摄取(图3),可以发现(Tl-BAT-HM)⁺的心肌摄取很高(20—40%/g),在心肌中滞留时间较长。在2—30min,心/肺、心/肝比都大于2。由此看来²⁰¹Tl标记的BAT-HM可能是一个有前途的心肌显像剂。

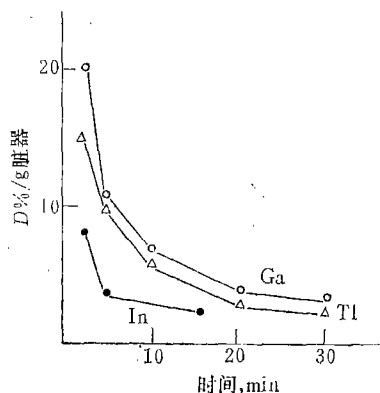


图2 Ga, In, Tl标记BAT-HM的血清除率

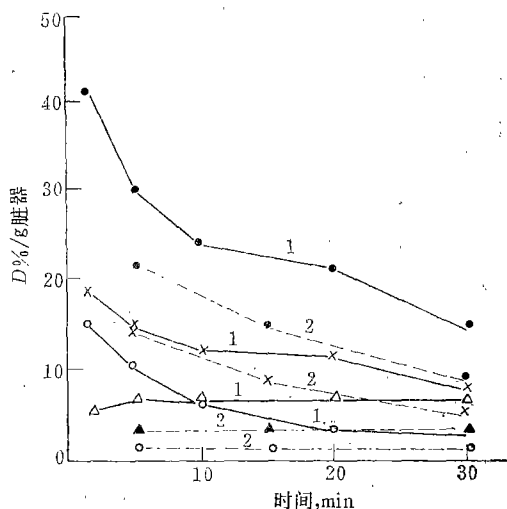


图3 (Tl-BAT-HM)⁺, Tl⁺动物分布比较
1—(Tl-HM)⁺; 2—Tl⁺。

表1 ⁶⁷Ga-BAT-TE (HM) 在小鼠体内分布 (D%/g脏器) *

时间, min	血		心		肺		肝	
	Ga-HM	Ga-TE	Ga-HM	Ga-TE	Ga-HM	Ga-TE	Ga-HM	Ga-TE
2	20.52		19.17	21.80	21.80	18.23	19.33	15.71
5	10.66	5.32	17.38	17.62	13.27	14.09	8.32	8.32
10	6.64	5.18	13.56	13.71	10.13	10.32	7.35	7.61
20	4.31	3.50	8.63	6.29	7.01	5.84	8.66	6.49
30	3.56	2.99	5.61	5.87	5.68	4.52	7.89	6.97

* 六只小鼠数据的平均值。

表2 ^{113m}In-BAT-TE (HM) 在小鼠体内的分布 (D%/g脏器)

时间, min	血		心		肺		肝	
	In-HM	In-TE	In-HM	In-TE	In-HM	In-TE	In-HM	In-TE
2	8.02	4.64		32.93		62.82	6.93	12.45
5	3.10	3.33	19.88	32.14	40.34	27.21	6.40	12.13
15	2.60	1.39	16.65	22.82	24.68	12.30	4.63	7.18
30		1.02	8.67	18.04	8.38	8.48	3.36	6.03

表3 ^{201}Tl -BAT-HM, TlCl 在小鼠体内的分布 ($D\%/g$ 脏器)

时间, min	血		心		肺		肝	
	Tl-HM	TlCl	Tl-HM	TlCl	Tl-HM	TlCl	Tl-HM	TlCl
5	10.23	0.90	30.09	22.30	14.60	14.10	6.76	2.80
10	5.90	0.69	24.05	12.45	11.97	7.05	6.50	3.85
20	2.71		21.54		12.52		6.78	
30	2.70	0.52	14.76	8.70	7.37	5.00	6.43	4.00
60		0.48		6.30		3.70		4.50

三、结果与讨论

BAT类作为一种较强的螯合剂,可以与Ga, In, Tl金属离子螯合。在标记反应中, pH是影响标记率的关键因素。

动物实验表明, Ga, In, Tl的BAT类螯合物在小白鼠体内心肌有一定浓集,血清清除率较快,而且肺、肝的排泄也很快。

不过,这几种心肌显像剂在心肌内的摄取是有差异的。In-BAT和Tl(III)-BAT在心肌摄取要高一些,而且比较接近。相比之下, Ga-BAT则少得多。造成Ga标记物心肌摄取较少,可能有两个原因,一个是本身的热力学稳定性差^[3],另一个是Ga-BAT的标记率不如In和Tl。

Ga, In, Tl标记的BAT类心肌显像剂与 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tl相比^[4],其肝吸收少得多。

经氧化又络合后的Tl(III)-BAT螯合物与直接注射无机 $^{201}\text{Tl}^+$ 离子相比,前者在心肌中摄取确有提高。本工作的结果对寻找某些方面优于无机 $^{201}\text{TlCl}$ 的Tl螯合物是有价值的。

参 考 文 献

- [1] Kung, H. F. et al., *J. Nucl. Med.*, 24, 23 (1983).
- [2] Liu Boli et al., Abstracts, International Conference in Nuclear and Radiochemistry, Sep. 1~5, 1986, Beijing, p. 215.
- [3] 蒙敏等, ^{67}Ga , $^{113\text{m}}\text{In}$, ^{201}Tl 标记BAT类螯合物的研究——II. BAT类螯合物的净电荷及稳定常数的测定, 待发表。
- [4] Capbell, S. et al., *Er. J. Nucl. Med.*, 12, 333 (1986)

(编辑部收到日期: 1988年8月16日)

STUDIES ON DERIVATIVES OF BAT CHELATES LABELLED WITH ^{67}Ca , $^{113\text{m}}\text{In}$ AND ^{201}Tl

I. LABELLING REACTIONS OF BAT DERIVATIVE CHELATES AND BIODISTRIBUTION IN MICE

Meng Min Jin Yutai Liu Boli and Zhu Lin

(Department of Chemistry, Beijing Normal University)

ABSTRACT

The use of 3, 3, 10, 10-tetraethyl-1, 2-dithio-5, 8-diazacyclodecane

(BAT-TE) and 3, 3, 6, 6, 10, 10-hexamethyl-1, 2-dithio-5, 8-diazacyclodecane (BAT-HM) as new ligands for the preparation of M-BAT-TE ($M = \text{Ga}^{3+}, \text{In}^{3+}$) and M-BAT-HM ($M = \text{Ga}^{3+}, \text{In}^{3+}, \text{Tl}^{3+}$) were investigated. The chelating reactions with high labelling yield are fairly simple and rapid. The biodistribution of BAT derivative chelates in mice exhibited considerable myocardial uptake and good selectivity. Slow washout in heart and high heart-to-blood ratios were observed during the period from 2min to 30min after intravenous injection. Based on these experimental results, M-BAT-TE ($M = \text{Ga}^{3+}, \text{In}^{3+}$) and M-BAT-HM ($M = \text{Ga}^{3+}, \text{In}^{3+}, \text{Tl}^{3+}$) are considered as potential myocardial imaging agents, and particularly Tl-BAT-HM is likely a promising imaging agent.

Key words Ga-BAT-TE, Ga-BAT-HM, In-BAT-TE, In-BAT-HM, Tl-BAT-TE, labelling reactions, Myocardial imaging agent.

(上接第29页, Continued from p. 29)

ABSTRACT

Radiotracer has been used to measure the velocity of solid material transported by pneumatic method in pipe. Experimental equipment and method are introduced. Under heavy material-load case the relative curves of velocity of solid material vs. the amount of transportation in different size of pipes and at different speed of air without material-load have been obtained.

Key words radiotracer, pneumatic transportation, velocity of solid material.

(上接第35页, Continued from p. 35)

turbine rotor, the design of radiographic mode, selection of radioisotope source and some test results for detectability. Practical application shows that utilizing ^{192}Ir for rotor welds inspection has technical and economical values.

Key words γ -ray flaw detection, radioisotope source, steam turbine rotor.