

# $^{188}\text{Re}$ -HEDTMP 在羟基磷灰石上的吸附效应

邴文增, 罗顺忠, 蒋树斌, 杨玉青, 姜林, 何佳恒

(中国工程物理研究院核物理与化学研究所, 四川 绵阳 621900)

**摘要:**在制备 $^{188}\text{Re}$ -HEDTMP的基础上,研究了吸附时间、反应温度、配体羟乙基乙二胺三亚甲基膦酸(HEDTMP)用量、pH等因素对配合物在羟基磷灰石(HA)上吸附的影响。结果表明,吸附时间 $t=10\text{ min}$ , $n(\text{HEDTMP}):n(\text{Re})=50:1$ , $\text{pH}=1.5$ 时,可以得到最佳吸附结果,温度对吸附几乎没有影响;吸附产物体外稳定性较好。

**关键词:** $^{188}\text{Re}$ -HEDTMP;羟基磷灰石;吸附

**中图分类号:**O628.5;TQ460.72 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-7512(2002)04-0207-03

羟基磷灰石(HA)是人体骨骼无机相的主要成份,人们通常用它作为骨体外模型,评价放射性核素标记膦类配合物在骨上的吸附效果<sup>[1]</sup>。20世纪70年代,国外学者就曾经利用HA作骨体外模型,研究了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -膦类配合物的亲骨性和骨显像性<sup>[2]</sup>。本研究小组曾对 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP在HA上的吸附做过研究<sup>[3]</sup>,结果表明,其吸附效果较好。

$^{188}\text{Re}$ ( $t_{1/2}=16.9\text{ h}$ ,  $E_{\beta,\text{max}}=2.12\text{ MeV}$ (71.4%),  $E_{\gamma}=155\text{ keV}$ (15%))具有适合治疗的 $\beta$ 射线和满足显像的 $\gamma$ 射线,而且随着 $^{188}\text{W}$ - $^{188}\text{Re}$ 发生器的研制成功, $^{188}\text{Re}$ 的运输和使用更加方便。羟乙基乙二胺三亚甲基膦酸(HEDTMP)是本实验室合成<sup>[4]</sup>的一种新型膦类配体。研究证实, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HEDTMP, $^{153}\text{Sm}$ -HEDTMP的显像效果均明显优于其它相关膦类配合物<sup>[4]</sup>。本工作拟以HA为骨体外模型,探索各影响因素对 $^{188}\text{Re}$ -HEDTMP在HA上吸附时的影响。

## 1 实验材料

$\gamma$ 放射免疫计数器:西安二六二厂;SHA-C

水浴恒温振荡器:江苏省金坛市金城国胜实验仪器厂;LDZ5-2低速自动平衡离心机:北京医用离心机厂;JL-1155型激光粒度分布测试仪:成都精新粉体测试设备有限公司。

$^{188}\text{W}$ - $^{188}\text{Re}$ 发生器:上海科兴药业公司生产;羟基磷灰石(HA):色谱纯,粒度主要分布在1~12  $\mu\text{m}$ ,比表面积 $87.59\text{ m}^2/\text{g}$ ,上海丽珠东风生物技术有限公司生产; $\text{KReO}_4$ :分析纯,北京市化工厂生产; $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ :分析纯,成都临江化工厂生产。其它试剂均为市售分析纯或化学纯。

## 2 实验方法

### 2.1 $^{188}\text{Re}$ -HEDTMP的制备

于反应器中加入0.10 mL  $\text{KReO}_4$ 溶液(0.02 mol/L),37.5 mg HEDTMP,0.10 mL抗氧化剂Vc(12.5 g/L),0.25 mL保护剂龙胆酸(5 g/L)及0.10 mL  $^{188}\text{ReO}_4^-$ 的生理盐水淋洗液(放射性浓度为 $5 \times 10^6\text{ Bq/mL}$ )。混合液在氮气保护下沸水浴2 h,然后加入1.0 mL经氮气饱和的 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 盐酸溶液(5 g/L),迅速振荡。以0.50 mol/L的NaOH溶液调节pH。室温( $\sim 23\text{ }^\circ\text{C}$ )反应30 min,加入经氮气饱和的蒸馏

水定容为 25.0 mL。以新华一号层析纸为支持体,分别用丙酮(展开~15 min)和生理盐水(展开~90 min)展开。通过(1)式<sup>[1]</sup>计算配合率。

$$Y = \left[ \frac{N_{(0.0 \sim 0.1)A}}{N_A} - \frac{N_{(0.0 \sim 0.1)B}}{N_B} \right] \times 100\% \quad (1)$$

(1)式中  $Y$  为  $^{188}\text{Re}$ -HEDTMP 的配合率,  $N_{(0.0 \sim 0.1)A}$  是以丙酮为展开体系时  $R_f$  为 0.0~0.1 的放射性计数率( $\text{s}^{-1}$ ),  $N_A$  是丙酮为展开体系时放射性总计数率( $\text{s}^{-1}$ ),  $N_{(0.0 \sim 0.1)B}$  是生理盐水为展开体系时  $R_f$  为 0.0~0.1 的放射性计数率( $\text{s}^{-1}$ ),  $N_B$  是生理盐水为展开体系时放射性总计数率( $\text{s}^{-1}$ )。

## 2.2 $^{188}\text{Re}$ -HEDTMP 在 HA 上的吸附

用电子天平称取 HA 试样,每份样品质量  $100 \pm 1 \text{ mg}$ ,置于离心管中,分别加入 2.0 mL 不同放射性浓度的  $^{188}\text{Re}$ -HEDTMP 溶液,加盖后恒温水浴振荡一定时间。离心分离 5 min,准确移取上层清液 0.20 mL 测量放射性计数,通过(2)式计算每份 HA 样品的吸附率( $R$ )及每克 HA 对配合物的吸附量( $M$ )。

$$R = [1 - (A/A_0)] \times 100\%$$

$$M = 10RC_0 \quad (2)$$

(2)式中,  $R$  为每份样品 HA 的吸附率(%),  $A$  为 0.2 mL 清液的放射性计数率( $\text{s}^{-1}$ ),  $A_0$  为 0.2 mL 配合物溶液初始放射性计数率( $\text{s}^{-1}$ ),  $M$  为每克 HA 吸附配合物的量( $\mu\text{mol}$ ),  $C_0$  为体系中 2.0 mL 配合物的初始量( $\mu\text{mol/g}(\text{HA})$ )。

## 3 结果与讨论

### 3.1 $^{188}\text{Re}$ -HEDTMP 配合率

丙酮为展开剂时,  $\text{KReO}_4$  的  $R_f = 0.7 \sim 0.9$ , 配合物的  $R_f = 0.0 \sim 0.1$ , 胶体的  $R_f = 0.0 \sim 0.1$ ; 生理盐水为展开剂时,  $\text{KReO}_4$  的  $R_f = 0.7 \sim 0.9$ , 配合物的  $R_f = 0.7 \sim 0.9$ , 胶体的  $R_f = 0.0 \sim 0.1$ 。配合率均  $> 90\%$ 。

### 3.2 $^{188}\text{Re}$ -HEDTMP 在 HA 上的吸附

3.2.1 吸附时间对吸附率的影响 配合物  $^{188}\text{Re}$ -HEDTMP 的量为 1.6  $\mu\text{mol}$ ,  $\text{pH} = 2.5$  时,室温下,吸附率与吸附时间的关系示于图 1。由图 1 可知,吸附率随吸附时间延长而增大,起初上升迅速,10 min 吸附率即达 85%。之后随时间延长吸附率缓慢上升,说明此时吸附已经达到平衡。

3.2.2 温度对吸附率的影响 当配合物  $^{188}\text{Re}$ -HEDTMP 的量为 4.0  $\mu\text{mol}$ ,  $\text{pH} = 7.5$  时,不同温度下的吸附率列于表 1。从表 1 可以看出,温度对吸附率的影响很小。考虑到药物应用研究的需要,选取 37  $^{\circ}\text{C}$  (人体正常体温) 作为吸附温度。

3.2.3 配体 HEDTMP 用量对吸附的影响 结果示于图 2。由图 2 可知,随配体量的增加,配合物在 HA 上的吸附率显著下降。由于 HEDTMP 本身在 HA 上有良好的吸附,因此过量的配体必然与配合物展开竞争吸附而导致配合物吸附率下降。

表 1 温度对吸附率的影响

$T/^{\circ}\text{C}$	$R/\%$
室温( $\sim 23^{\circ}\text{C}$ )	39
37	39
60	40
90	38

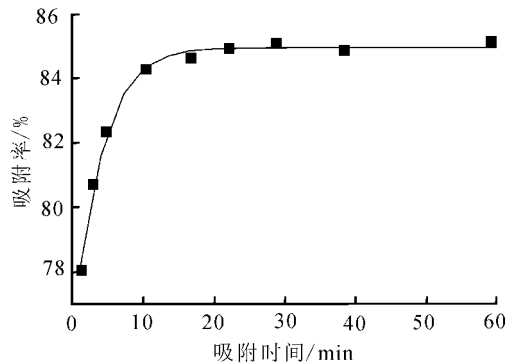


图 1 吸附时间对吸附率的影响

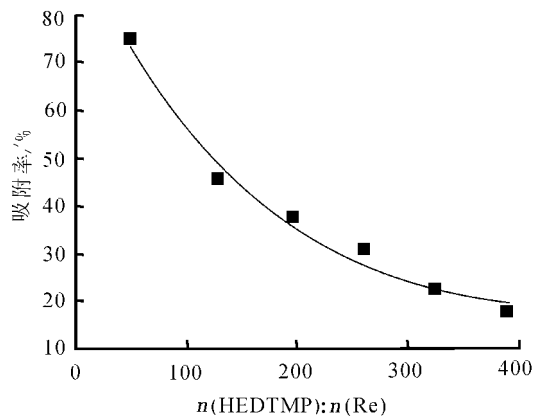


图 2 HEDTMP 用量对吸附率的影响

**3.2.4 pH对吸附的影响** 将配合率达95%的配合物分别调整不同pH进行吸附实验,结果示于图3。图3结果表明,在高酸度条件下吸附率较高(pH=1时,吸附率约90%),且下降缓慢,说明高酸度有利于<sup>188</sup>Re-HEDTMP在HA上的吸附。随介质酸度降低,吸附率呈递减趋势,pH=7时,吸附率约60%。在合成<sup>188</sup>Re-HEDTMP时,高酸度下标记率较高,这与本工作中高吸附率的pH范围是吻合的,因此,在吸附反应过程中不会被动降低标记物的放化纯度。

**3.2.5 吸附曲线** 根据以上实验,选取优化吸附条件:吸附时间 $t=10\text{ min}$ ,反应温度 $T=37\text{ }^{\circ}\text{C}$ , $n(\text{HEDTMP}):n(\text{Re})=50:1$ , $\text{pH}=1.5$ 。以每克HA上吸附配合物的量 $M$ 对体系中配合物的量 $C_0$ 作图(双对数刻度),结果示于图4。由图4可知,实际吸附量始终低于理论值。这说明,为保证配合物产率而过量50倍的配体HEDTMP,其竞争吸附作用导致了配合物的吸附率低于定量吸附理论值。同样原因导致定量吸附与非定量吸附的拐点出现在 $2.0\text{ }\mu\text{mol}$ ,远低于<sup>153</sup>Sm-EDTMP在HA上吸附的结果( $40\text{ }\mu\text{mol}^{[3]}$ ),两种配合物分子体积上的微小差异不足以对吸附结果带来这样大差值。本实验室新近研究表明,还原剂 $\text{Sn}^{2+}/\text{Sn}^{4+}$ 及其与HEDTMP的配合物在HA上亦有良好吸附,其结果也将使<sup>188</sup>Re-HEDTMP的吸附率降低。配合物中低价Re易被再氧化,配合物稳定性差等因素也会影响吸附率。

### 3.3 吸附产物稳定性

吸附产物<sup>188</sup>Re-HEDTMP-HA在氮气保护下 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 放置48h,脱落率小于20%,具有较好

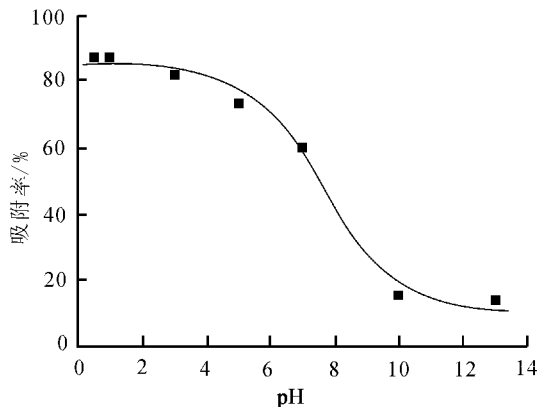


图3 配合物pH对吸附率的影响

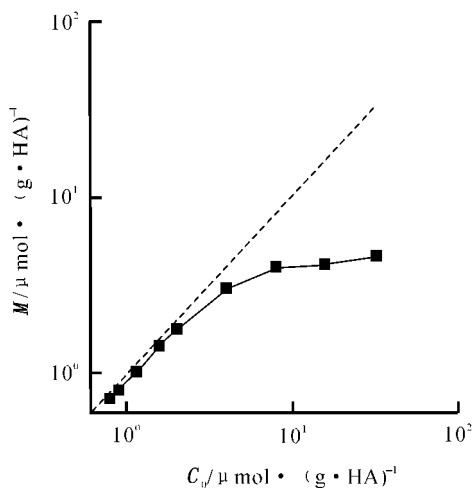


图4 <sup>188</sup>Re-HEDTMP在HA上的吸附曲线  
1---理论值;2---实验值

的稳定性。

## 4 结论

<sup>188</sup>Re-HEDTMP在HA上的最佳吸附条件:吸附时间 $\geq 10\text{ min}$ , $n(\text{HEDTMP}):n(\text{Re})=50:1$ , $\text{pH}=1.5$ 。定量吸附与非定量吸附的拐点出现在 $2.0\text{ }\mu\text{mol}$ 。

## 参考文献:

- [1] Chirby D, Frandk S, Troutner DE. Adsorption of <sup>153</sup>Sm-EDTMP on Calcium Hydroxyapatite[J]. Appl Radiat Isot, 1988, 39(6):495~499.
- [2] Van Langevelde A, Driesser OMJ, Pauweis EK J, et al. Adsorption of <sup>99m</sup>Tc-HEDP on Hydroxyapatite[J]. Eur J Nucl Med, 1977, 2(1):47~51.
- [3] 罗顺忠, 譙建, 蒲满飞, 等. <sup>153</sup>Sm-EDTMP在羟基磷灰石上的吸附[J]. 核技术, 1996, 19(4):236~240.
- [4] 蒋树斌. <sup>99m</sup>Tc-HEDTMP、<sup>153</sup>Sm-HEDTMP、<sup>186,188</sup>Re-HEDTMP的合成及性质研究[D]. 绵阳:中国工程物理研究院, 2001.

(下转第203页)

[3] Clemens Decristoforo, Mather SJ. Technetium -  
 $^{99\text{m}}$  Somatostatin Analogues: Effect of Labelling

Methods and Peptide Sequence [J]. Eur J Nucl  
Med, 1999, 26(8): 869~876.

## The Imaging of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC-TOC in Pancreatic Tumor Borne Nude Mice

WANG Zheng-ying, DU Yan-rong, CHEN Fang, OU-YANG Meng, LI Fang  
(Department of Nuclear Medicine, CAMS & PUMC Hospital, Beijing 100730, China)

**Abstract:** The distribution of  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC-TOC in mice and its imaging features in the SSR-positive pancreatic tumor borne in nude mice are investigated in detail. The results show that the blood radioactivity decreased rapidly and the tracer excretes mostly from the urinary tract after injection. SSR-positive pancreatic tumor borne in nude mice can be imaged 1 hour after injection and the image becomes optimal 3 hours later. The clear image indicates that the  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC-TOC prepared in this experiment a very promising SSR tracer.

**Key words:**  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC-TOC; pancreatic tumor borne; nude mice; image

(上接第 209 页)

## The Adsorption of $^{188}\text{Re}$ -HEDTMP on Hydroxyapatite

BING Wen-zeng, LUO Shun-zhong, JIANG Shu-bin,  
YANG Yu-qing, JIANG Lin, HE Jia-heng

(Institute of Nuclear Physics and Chemistry, Chinese Academy of Engineering Physics, Mianyang 621900, China)

**Abstract:** A new alkyl-phosphine ligand HEDTMP is synthesized and a promisingly radiotherapeutic complex  $^{188}\text{Re}$ -HEDTMP is prepared. The adsorption characteristics of the complex on HA are investigated. It's found that time, amount of HEDTMP and pH have remarkable influences, while temperature has little influence on the adsorption of  $^{188}\text{Re}$ -HEDTMP on HA, and the best adsorption condition is shown to be  $t = 10$  min,  $n(\text{HEDTMP}) : n(\text{Re}) = 50 : 1$  with  $\text{pH} = 1.5$ . The adsorption stability of  $^{188}\text{Re}$ -HEDTMP on HA is good.

**Key words:**  $^{188}\text{Re}$ -HEDTMP; hydroxyapatite; adsorption