

复相体系同位素交换的研究

热液熔融快速标记法

刘伯里 金昱泰 李太华

(北京师范大学放射化研究室)

本文初步探讨了热液熔融法在胆固醇、马尿酸、玫瑰红和脂肪酸四种放射性药物标记中的应用,分析了它们在热液熔融状态下,复相同位素交换反应的动力学规律。实验结果表明该法具有速度快,产额高,纯度好,宜于大批量生产的优点,在一定程度上具有普遍应用的意义。

关键词 热液熔融法,复相同位素交换, ^{131}I -马尿酸, ^{131}I -玫瑰红, ^{131}I -6-胆固醇, ^{131}I -脂肪酸。

一、引言

随着短寿命核素标记的需要,当前世界各国正在不断地发展各种快速、简易的标记方法^[1-4],以利放射性药物的质量控制和生产,也利于广大核医学家的临床使用。近年来在熔融标记法的基础上,正在探索一种新的快速交换法——热液熔融法(Hydrothermal melt method)^[5],但迄今为止未见详细报道。本文初步研究了热液熔融法在胆固醇、玫瑰红、脂肪酸和马尿酸四种放射性药物标记中的应用,首次探讨了在热液熔融状态下,复相同位素交换反应的动力学规律。实验结果表明,该法具有快速、安全,适宜于大量生产的特点,在一定程度上具有普遍应用的意义。

二、实验部分

1. 实验方法

(1)将2mg碘-6-胆固醇(CL-6-I)、15 μl 无水乙醇和2 μl Na ^{131}I 水溶液放入10ml安瓿中密封,在恒温油浴(150 $^{\circ}\text{C}$)中加热30min,反应毕用乙醚和水溶解,氯仿(或乙醚)萃取,用薄层层析法分别测定有机相及水相的CL-6- ^{131}I 和 $^{131}\text{I}^{-}$ 的含量,并计算标记率和产额。所用薄层板为硅胶G板,展开剂为苯:乙酸乙酯=9:1(V/V)。

(2)将0.2mg玫瑰红、28 μl 95%乙醇和7 μl Na ^{131}I 密封入10ml安瓿中,在恒温油浴

1983年5月26日收到。

(100℃) 中加热 15min, 反应完毕, 用纸层析分别测定¹³¹I⁻和标记玫瑰红的含量, 并计算标记率和产额。层析纸为新华 1 号纸, 展开剂为正戊醇: 浓氨水: 水=0.5:2:100(V/V)。

(3) 将 0.5mg ω-溴代壬酸、15μl 无水乙醇和 2μl Na¹³¹I 密封入 10ml 安瓿中, 在恒温油浴 (90℃) 中加热 20min, 反应完毕, 用硅胶 G 薄层层析板分别测定¹³¹I⁻和 ω-碘代壬酸的含量, 并计算标记率和产额, 展开剂为苯: 乙酸乙酯: 甲醇=9:1:0.5(V/V)。

(4) 将 1mg 邻碘马尿酸、13μl 0.2M HCl 和 13μl Na¹³¹I 密封入 10ml 安瓿中, 在恒温油浴 (154℃) 中加热 20min, 反应完毕, 用硅胶 G 薄层层析板分别测定¹³¹I⁻、o-¹³¹I-HA 和 o-¹³¹I-BA 的含量, 并计算标记率和产额, 展开剂为三氯甲烷: 冰醋酸=9:2(V/V)。

2. 结果及讨论

(1) 交换体系中不同水量对 CL-6-I 标记率的影响 在热液熔融法中, 反应温度一般低于标记物的熔点, 但高于常压下溶剂 (反应介质) 的沸点, 反应瓶在 150℃ 油浴中加热, 其中 2μl 水和 15μl 乙醇均为过热的蒸气相, ¹³¹I⁻(Na¹³¹I) 和 CL-6-I 在过热蒸气的搅动下不断地混合, 进行交换。图 1 表明交换体系中含水量太少或过多都明显影响胆固醇的标记率。

进一步的实验表明, 对于单纯的乙醇和单纯水效率都不如在一定比例时的乙醇溶液为好, 其实验条件和结果示于图 2 和表 1。

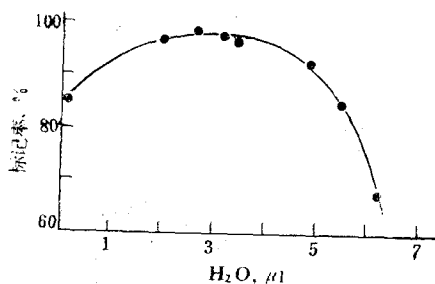


图 1 交换体系中不同水量对 CL-6-I 标记率的影响

反应条件: 2mg CL-6-I, 5μl 无水乙醇,
温度: 150℃, 反应时间: 30min。

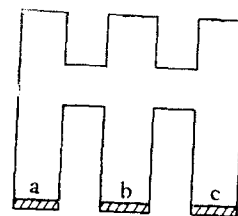


图 2 密封三通反应管

a——固体胆固醇; 固体 Na¹³¹I;
b——乙醇; c——水。
温度 150℃; 反应时间 30min。

表 1 水蒸汽、乙醇蒸气对 6-碘胆固醇标记的影响

反应条件	a	a+b	a+c	a+b+c
	2mg CL-6-I Na ¹³¹ I	2mg CL-6-I Na ¹³¹ I 15μl C ₂ H ₅ OH	2mg CL-6-I Na ¹³¹ I 15μl H ₂ O	2mg CL-6-I Na ¹³¹ I 15μl H ₂ O
标记率, %	61	86	83	97

表 1 数据表明, 在热液熔融法中, 必须同时在过热水蒸气和乙醇蒸气作用下同位素交换才比较完全, 这可能是因为乙醇蒸气仅对胆固醇固体表面湿润, 而水蒸气只对 Na¹³¹I 固体表面湿润的缘故, 因此只有在乙醇蒸气和水蒸气的混合作用下, 才能对两相同位素交换产生有利的影响。

(2) 热液熔融交换的反应动力学 对于固-液、固-气非均相交换反应,一般不服从均相同位素交换的指数定律,同位素的交换速度主要取决于放射性核素在两相内的扩散速度和相界面的交换速度,体系的总交换速度是由最慢的阶段所决定。当两相中的扩散速度远大于界面的交换速度时,则交换速度是过程的限制阶段,反之亦然。在热液熔融条件下,胆固醇和 Na^{131}I 均处于固相状态,但在湿热水蒸气和乙醇蒸气作用下,胆固醇的表面处于一种连续平衡的、但又是瞬时的热液状态,这时无载体 Na^{131}I 的量由于极微而处于热液层中。由于可交换的无载体 $^{131}\text{I}^-$ 仅占胆固醇表面稳定碘的很小一部分,因此交换过程可以忽略 $^{131}\text{I}^-$ 在胆固醇固相中的扩散过程。在这种特定条件下,体系总的交换速度仅由界面的交换速度所决定,可以遵从均相交换的指数定律:

$$-\ln(1-F) = \frac{A+B}{AB} R t \quad (1)$$

对于复相交换体系,(1)式中的浓度 A, B 可以换成与它成正比的固相表面和溶液单位体积(cm^3)中的可交换原子数 $N_{\text{固}}$ 和 $N_{\text{液}}$,而交换总速度 R 可以换成在单位时间内可交换的原子数 N' ,式(1)变换为:

$$-\ln(1-F) = \frac{N_{\text{固}} + N_{\text{液}}}{N_{\text{固}} \cdot N_{\text{液}}} N' t \quad (2)$$

对于胆固醇、玫瑰红、脂肪酸和马尿酸体系,在热液熔融条件下和无载体 $^{131}\text{I}^-$ 进行交换反应,其动力学规律是符合方程式(2)的。实验结果如图3所示。

当 Na^{131}I 的浓度加大时(加入载体),在热液熔融条件下,两相界面的交换速度仍远大于在固相中的扩散速度,这时体系的交换速度取决于 $^{131}\text{I}^-$ 在固相中的扩散速度, $^{131}\text{I}^-$ 在固相中的分布随其所在座标位置(τ)和时间(t)而变化,整个固相的放射性比度 $S_{\text{固}}$ 随时间的变化率应为^[6]:

$$\frac{\partial S_{\text{固}}}{\partial t} = D \nabla^2 S_{\text{固}} \quad (3)$$

式中: $S_{\text{固}} = N_{\text{固}}^*/N_{\text{固}}$; D 为 $^{131}\text{I}^-$ 在固相中的扩散系数; ∇^2 为 Laplace 算符; t 为扩散时间。

若 $t=0$ 时,所有 $^{131}\text{I}^-$ 都处于热液层中(或另一相中),其比度为 S_0 ,则:

$$1-F = 1 - \left(\frac{A_{\text{固}}(t)}{A_{\text{固}}(\infty)} \right)$$

其中 $A_{\text{固}}(t) = V_{\text{固}} N_{\text{固}} \int_{V_{\text{固}}} S_{\text{固}}(\tau, t) dt d\tau$;

式中 $A_{\text{固}}(t)$ 表示在时间 t 时固相的活度; $V_{\text{固}}$ 为固相体积; $A_{\text{固}}(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} A_{\text{固}}$ 即固相达到平衡时的活度。

由 $^{131}\text{I}^-$ 的物料平衡可得:

$$A_0 = A_{\text{固}}(\infty) + A_{\text{液}}(\infty) = V_{\text{液}} N_{\text{液}} S_0 = V_{\text{固}} N_{\text{固}} S_{\text{固}}(\infty) + V_{\text{液}} N_{\text{液}} S_{\text{液}}(\infty)$$

$$S_{\text{液}}(\infty) = S_{\text{固}}(\infty) = \frac{S_0}{1+C}$$

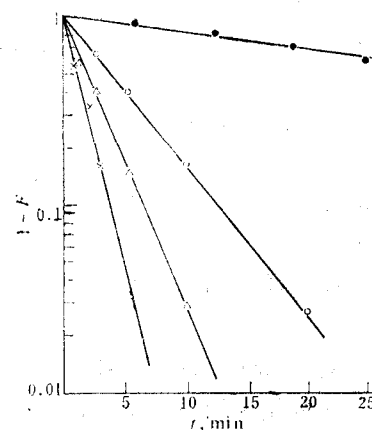


图3 $1-F$ 与 t 的关系

- 玫瑰红, 61℃;
- 邻碘马尿酸, 115℃;
- △—o-溴代壬酸, 90℃;
- ×—胆固醇, 150℃。

其中 $C = \frac{V_{固}N_{固}}{V_{液}N_{液}}$, 即交换原子数之比。

当用 2mg CL-6-I 和 100 μg Na¹³¹I (NaI) 进行热液熔融 (150°C) 交换时, 其 $S_{液}$ 和 $S_{固}$ 随反应时间的变化如图 4 所示。

方程式 (3) 只对那些具有简单形状的固相 (如薄片、球形、圆柱形), 才能有近似解, 其形式为:

$$1 - F = \frac{2(\nu + \eta)}{\nu(\nu + \eta) + \alpha^2} \exp(-\alpha^2 \tau) \quad (4)$$

(4) 式可简化为: $\lg(1 - F) = a + bt \quad (5)$

其中, $a = \lg \frac{2(\nu + \eta)}{\nu(\nu + \eta) + \alpha^2}$; $b = -\frac{\alpha^2 D}{r^2} \times 0.4343$

式 (4) 中, F 为交换度; $\tau = \frac{Dt}{r^2}$, r 为圆柱形、球形半径, 对于薄片为 $2r$; $\nu = C$ (薄片), $2C$

(圆柱形), $3C$ (球形); η : 对薄片、圆柱形和球形其值分别为 1, 2, 3; α 是由 C 、 ν 决定的数值。

设上述胆固醇的形状为薄片, 则 α 可由下式求出:

$$\alpha \operatorname{ctg} \alpha + C = 0 \quad (6)$$

对于 2mg CL-6-I 和 100 μg Na¹³¹I (NaI) 的交换体系 $C = 5.9$, $\nu = C$, $\alpha = 2.71$, $\eta = 1$ 。

实验结果如图 5 所示。

由直线部分外推所得截距为 0.16, 由公式 (5) 计算所得的 a 值为 0.54, 经过多次近似的计算值与实验值比较, 结果尚较一致。

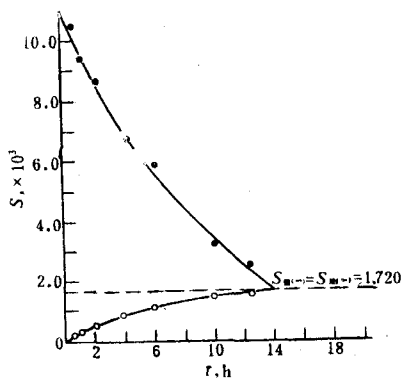


图 4 胆固醇 $S_{固}$ 与 $S_{液}$ (Na¹³¹I) 随时间的变化

反应条件: CL-6-I, 2mg; Na¹³¹I, 4 μl (加 100 μg NaI 载体); 无水乙醇, 20 μl ; 反应温度: 150°C。虚线为计算值; 实线为实验值。

○— $S_{固}$; ●— $S_{液}$ 。

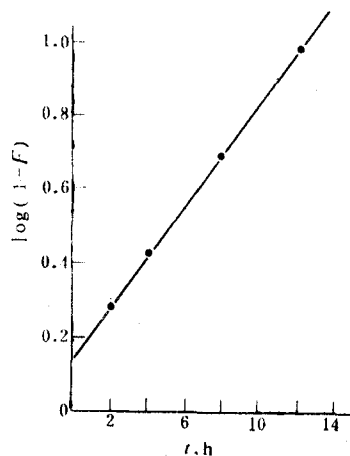


图 5 复相同位素交换中 $\lg(1 - F)$ 与 t 的线性关系

反应条件: 2mg CL-6-I; 20 μl 无水乙醇; 4 μl H₂O; 100 μg NaI; 150°C。

(3) 复相同位素的交换平衡问题 对于固-液 (热液) 两相的同位素交换, 由于扩散过

程是交换的决定步骤,因此体系要真正达到热力学平衡需时较长。众所周知,同位素交换达到平衡时存在下列关系:

$$*N_1/N_1 = *N_2/N_2$$

式中, $*N_1$, $*N_2$ 表示胆固醇和NaI中的放射性碘原子数; N_1 , N_2 表示胆固醇和NaI中参与交换的碘原子总数。

达到平衡时的最大标记率为:

$$\text{标记率} = \frac{N_1}{N_1 + N_2} \times 100\% \quad (7)$$

对于一定量的胆固醇,改变不同的NaI载体浓度,可由(7)式计算相应同位素交换最大标记率。图6实验结果表明,对复相同位素交换反应,体系是可以达到热力学平衡的,只是需时较长。由此可见,用热液熔融法标记放射性药物,其比度只是由载体的含量所决定。

(4) 温度和 pH 对标记率的影响 热液熔融法的反应温度,一般低于标记物的熔点,如碘代胆固醇的熔点为162°C,而实际采用的是150°C,图7实验结果表明,当反应温度高于100°C时,标记率明显增加,这可能是由于超过水的沸点后,产生的过热水蒸气和乙醇蒸气,有利于胆固醇和NaI的均匀混合,使产额增加。

图8的实验结果还表明,对于胆固醇体系,溶液起始的pH值不同,并不显著影响标记率,而对于像马尿酸、玫瑰红等体系,可能由于碘的解离活性受不同pH值的影响较大,因而标记率对pH值的依赖关系十分明显。

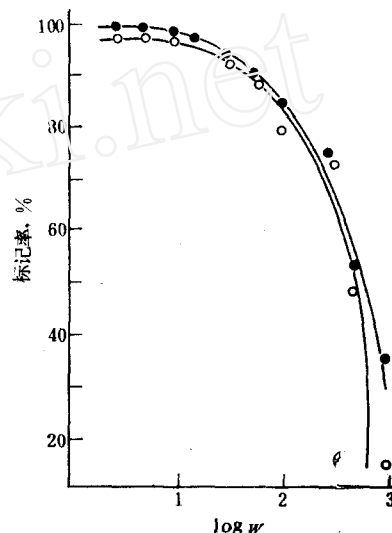


图6 NaI载体含量 ($W, \mu\text{g}$) 对标记率的影响

反应条件: 2mgCL-6-I;
4 μl Na¹³¹I(无载体);
反应温度: 150°C;
反应时间: 15小时。
●——实验值;
○——计算值。

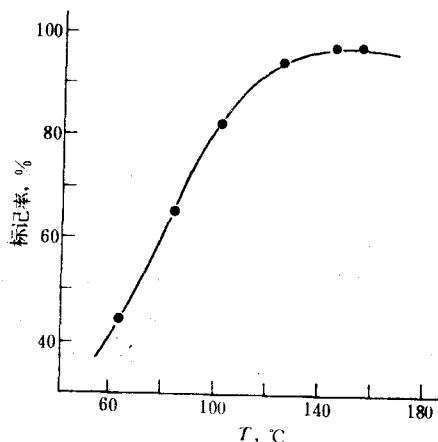


图7 热液熔融法的反应温度对标记率的影响

反应条件: 2mgCL-6-I; 2 μl Na¹³¹I;
15 μl 无水乙醇; 反应时间: 30 min。

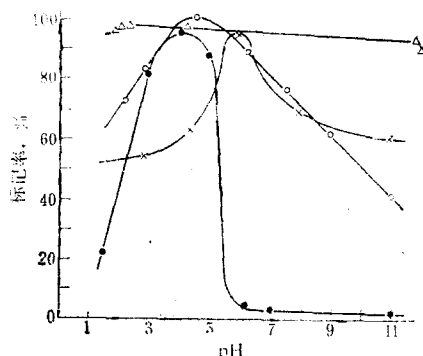


图8 pH对标记率的影响

●——玫瑰红; ○——马尿酸;
×—— ω -溴代壬酸;
△——碘-6-胆固醇。

三、结 论

1. 实验结果表明, 当所用的 Na^{131}I 为无载体时, 热液熔融的交换过程服从均相同位素交换的指数定律。加入 NaI 载体后, 热液熔融交换过程基本遵从复相交换的动力学方程。

2. 由于热液熔融标记法没有像熔融法中 Na^{131}I 的脱水过程, 因此在生产上避免了 $^{131}\text{I}^-$ 在烘干时的溅出、污染和损失。

3. 热液熔融标记体系, 多数采用水和乙醇作为溶剂, 标记率很高, 因此标记后的产品一般不需要作纯化处理, 宜于放射性“药箱”的应用。

4. 热液熔融标记法克服了熔融法中载体对标记率有明显影响的缺点^[7], 同时交换反应又较熔融法温和(比熔点低 10°C)。

5. 热液熔融法具有交换速度快、产额高、方法简单等特点, 在一定程度上具有普遍应用的意义, 但使用热液熔融法的限制条件是要求标记物有较好的热稳定性。

参 考 文 献

- [1] Elias, H., Proc. 9th Japan Conf. on Radioisotopes, Tokyo, 538(1968).
- [2] Stocklin, G., *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **28**, 131(1977).
- [3] 刘伯里等, 核化学与放射化学, **3**, 242(1981).
- [4] 国毓智等, 核化学与放射化学, **5**, 1(1983).
- [5] Sinn, H. et al., *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **28**, 809(1977).
- [6] Несмеянов, Ан. Н., *Радиохимия*, Издательство «Химия», 1978, стр.35.
- [7] Liu Boli et al., *Radioisotopes*, **30**, 275(1981).

A STUDY ON HETEROGENEOUS ISOTOPIC EXCHANGE REACTION

LIU BOLI JIN YUTAI LI TAIHUA

(Beijing Normal University, Department of Chemistry)

ABSTRACT

In this paper the labelling of four radiopharmaceuticals, 6-iodocholesterol, o-iodohippuric acid, rosebengal and fatty acid is accomplished with hydrothermal melt method. The kinetic of heterogeneous isotopic exchange reaction in hydrothermal melt state is studied and the results show that this labelling method gives high yield, rapid rate and good purity.

Key words Hydrothermal melt method, Heterogeneous isotopic exchange, ^{131}I -o-iodohippuric acid, ^{131}I -rosebengal, ^{131}I -6-iodocholesterol, ^{131}I -fatty acid.