

邻碘马尿酸的几种快速标记法

翁皓珉 李太华 金昱泰 刘伯里

(北京师范大学放射化教研室)

段群霞 杨维昌 刘 桐

(原子能研究所)

本文对 ^{131}I 标记邻碘马尿酸(OIH)的三种快速标记方法——水热熔融法(Hydrothermal melting method)、熔融法和冠醚法进行了系统的研究。水热熔融法操作简单,反应温和而安全,反应时间为15—20min,温度在152—156℃下,标记率可达到99.3%。产品用薄层层析鉴定, ^{131}I 标记的OIH纯度为99.3%,I⁻为0.3—0.5%,OIB(邻碘苯甲酸)为0.2%。产品经 NaHCO_3 或生理盐水溶解,不经任何化学分离可直接使用。水热熔融法的同位素交换反应为均相一级同位素交换反应,服从指数定律, ^{131}I 与邻碘马尿酸中邻位碘发生同位素交换外,不发生其它取代反应。三种快速标记邻碘马尿酸方法的比较,我们认为水热熔融法具有标记率高、反应时间短、实验方法简单、重复性好的特点,适宜于大批量生产时使用。

关键词 邻碘马尿酸(OIH), 邻碘苯甲酸(OIBA), 水热熔融法, 快速标记。

引言

自六十年代初 M. Tubis^[1]首次制备和标记邻碘马尿酸以来,目前它已广泛用于肾功能的诊断和研究。早期马尿酸的标记一般采用 ^{131}I 、 ^{125}I 等核素,随着短寿命医用核素的发展,又逐步扩大到 ^{123}I 、 ^{77}Br 和 ^{18}F 等核素。标记方法大都采用同位素交换法,已研究的介质体系有:(1)水溶液体系^[1-3],其中有时加入 ICl 、 NaNO_2 、 KIO_3 或 H_2O_2 等氧化剂,或在 γ 射线、紫外线等条件下进行标记,以提高产额;(2)有机溶剂体系^[4]如乙醇、二甲基甲酰胺、乙二胺等;(3)熔融体系^[5,6];(4)最近初步报道的水热熔融体系^[7]。

为了适应短寿命核素标记的需要,目前邻碘马尿酸的标记方法主要朝着简单、快速、重复性好、高产额、高放射化学纯度的方向发展。其中由于放射性碘离子与邻碘苯甲酸的交换速度远大于邻碘马尿酸的速度,因而无论对原料还是产品来说,杂质主要是指邻碘苯甲酸的含量。本文在 H. Sinn^[7]初步报道的基础上,着重研究了水热熔融法,并与其他快速标记方法,如熔融法^[8]、冠醚介质交换法^[9]进行了比较。

1982年6月17日收到。

实 验 部 分

1. 试剂和仪器 三氯甲烷, 冰醋酸、盐酸和碳酸氢钠为分析纯试剂, 邻碘马尿酸 (熔点 172°C , 邻碘苯甲酸含量为 0.6%)、邻碘马尿酸钠、冠醚、 Na^{131}I ($\text{pH}=8$) 和 Na^{125}I ($\text{pH}=8$) 均由原子能研究所提供; 硅胶G, 青岛海洋化工厂生产; 放射性测量仪器用FH-408自动定标器, γ 扫描仪用EA-120 (自制); 温度控制仪, 上海医用仪表厂生产。

2. 标记方法

水热熔融法: 将 1mg 邻碘马尿酸钠, $5\mu\text{l}$ 0.2M HCl 和 $20\mu\text{Ci}$ Na^{131}I (体积为 $7\mu\text{l}$) 加入到 3ml 的安瓿瓶中, 密封后置于 155°C 油浴中进行交换反应。

熔融法: 取 0.3mg NaHCO_3 (体积 $21\mu\text{l}$) 和 $20\mu\text{Ci}$ Na^{125}I (体积 $7\mu\text{l}$), 置于 3ml 的安瓿瓶中, 烘干, 再加入 5mg 邻碘马尿酸, 密封, 然后放在 180°C 油浴中进行熔融交换反应。

冠醚法: 将 $10\mu\text{l}$ Na^{125}I 溶液 ($30\mu\text{Ci}$) 置于 5ml 小试管中, 烘干, 然后加入 30mg 冠醚, 在 40°C 下, 均匀搅拌, 使 ^{125}I 完全络合到冠醚中。加入 5mg 邻碘马尿酸, 搅拌, 在 70°C 下进行标记。

3. 分析鉴定 标记产品用硅胶G薄板, 以三氯甲烷:冰醋酸 $=9:2$ (体积比) 为展开剂进行薄层层析鉴定。碘离子、邻碘马尿酸、邻碘苯甲酸的 R_f 值, 分别为 $0-0.1$ 、 $0.4-0.5$ 、 $0.9-1.0$, 测量样品放射性。

实验结果及讨论

1977年H. Sinn初步报道了^[1]用水热熔融法快速标记邻碘马尿酸的方法。但是没有列出详细的实验结果, 我们利用水热熔融法, 对邻碘马尿酸钠盐的标记条件进行了系统的研究, 例如反应时间、反应温度和反应起始酸度对标记的影响 (见图1、2、3), 得到了邻碘马尿酸钠盐最佳的标记条件。当标记温度为 $152-156^{\circ}\text{C}$ 、反应时间为 $15-20\text{min}$ 、起始 pH 在 $1-2$ 的条件下, 邻碘马尿酸钠的标记率为 99.3% , 产品中碘离子 $<0.3-0.5\%$, 邻碘苯甲酸 $<0.2\%$ 。标记率随反应时间而增加, 15min 达到最大值 (见图1)。反应温度对标记率的影响是很明显的, 152°C 以前, 标记率随温度升高而迅速增加, 当温度超过 156°C , 产品中邻碘苯甲酸的含量增加, 标记率下降 (见图2)。邻碘马尿酸钠的标记率与反应起始酸度有关, 在反应物中加入 $5-10\mu\text{l}$ 0.2M HCl , 起始 pH 在 $1-2$ 时标记率最高, 反应过程中有 $2/3$ 的邻碘马尿酸钠生成邻碘马尿酸, 反应终了的 pH 为 $5-6$, 从实验结果看出, 起始 pH 小于 $1-2$ 与大于 $1-2$ 的标记率都比较低 (见图3)。

邻碘马尿酸钠、 ^{131}I 的交换反应的动力学特征服从均相同位素交换反应, 服从指数定律。

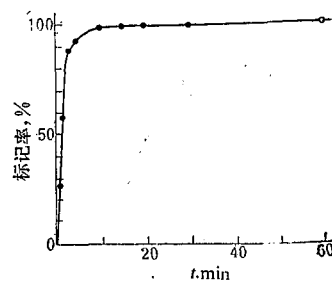


图1 标记率与反应时间的关系

条件: 1mg $\text{OIH} + 0.2\text{M}$ HCl ($5\mu\text{l}$) + $20\mu\text{Ci}$ Na^{131}I ($7\mu\text{l}$); 反应温度 155°C 。

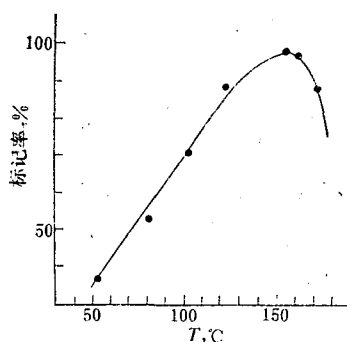


图2 标记率与反应温度的关系

条件: 1mgOIH+0.2M HCl(5μl)+20μCi Na¹³¹I(7μl);
反应时间20min。

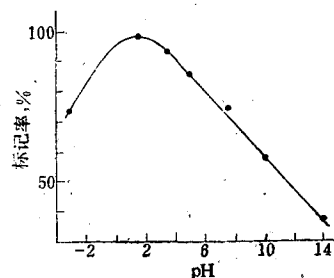


图3 pH对标记率的影响

条件: 1mgOIH+不同酸度HCl
(5μl)+20μCi Na¹³¹I(7μl); 反应时间
20min; 反应温度155℃。

$$-\ln(1-F) = \frac{[A]+[E]}{[A][E]} Rt$$

式中[A]、[B]分别代表每升邻碘马尿酸和NaI中碘的克原子数、R为交换速度、F为时间t的交换度,当[A]、[B]为一定值时, $-\ln(1-F)$ 与t是直线关系。图4表明,直线很好的通过原点,说明¹³¹I与邻碘马尿酸钠之间的交换反应是均相体系的简单同位素交换反应。半交换期为1.1min。

为了确定¹³¹I与邻碘马尿酸钠之间的反应是同位素交换反应,我们配制了不同含量的NaI稳定溶液加到邻碘马尿酸与¹³¹I的反应系统中进行标记实验,由图5可以看出,标记率计算值与实验值是一致的,由此可得出结论,¹³¹I与邻碘马尿酸钠之间的标记反应是碘同位素交换反应,没有任何其他取代反应。

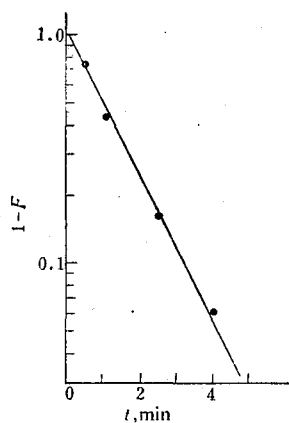


图4 (1-F) 与t的线性关系

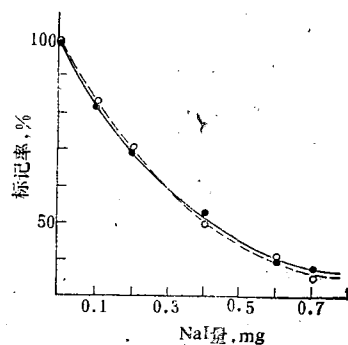


图5 载体NaI对标记率的影响

条件: 温度155℃, 反应时间20min;
●—计算值; ○—实验值。

水热熔法是在152—156℃下、密封体系中进行反应的,这时少量的水份汽化成过热载压水蒸汽,对反应物起着激烈的搅动作用,使得¹³¹I与邻碘马尿酸钠加快了交换速度。这种方法反应的温度不很高,水份也不多,反应比较温和,同时也能抑制邻碘马尿酸分解成邻碘苯甲酸,产品中邻碘苯甲酸的含量仅0.2%左右。产品用NaHCO₃或生理盐水溶解,就可直

接使用。

熔融法的特点是高温快速, 标记率也比较高, 但是反应温度高, 容易生成邻碘苯甲酸, 影响邻碘马尿酸的肾扫描效果。熔融法标记过程中需要将同位素 ^{131}I 烤干, 不可避免的要损失一部份 ^{131}I , 也给操作上带来一定的困难, 能否很好的控制烤干的程度对标记率很有影响。从已发表的熔融法的工作来看^[8,10,11], 其反应时间并非是真正的熔融反应时间。从图6, 7可以看出, 熔融法标记邻碘马尿酸与加入 NaHCO_3 的量及反应的时间都有关, 加入过量的 NaHCO_3 , 可以形成低熔点的邻碘马尿酸钠(熔点 92°C), 它在 182°C 下容易分解, 生成邻碘苯甲酸, 影响产品的质量。实验表明, 5mg 邻碘马尿酸加 0.3mg NaHCO_3 标记率最高, 达到 95%。由于熔融法标记邻碘马尿酸容易生成邻碘苯甲酸, 近年来有在熔融法的基础上, 研究采取加入 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 抑制生成邻碘苯甲酸的方法, 以提高标记率、缩短标记时间^[8,12]。

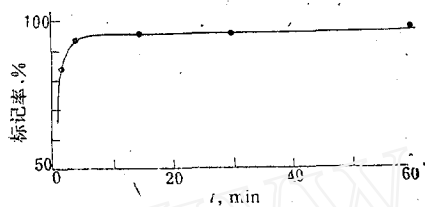


图6 熔融法标记率与反应时间的关系

条件: 0.3mg NaHCO_3 + 20 μCi Na^{125}I + 5mg OIH; 反应温度 180°C 。

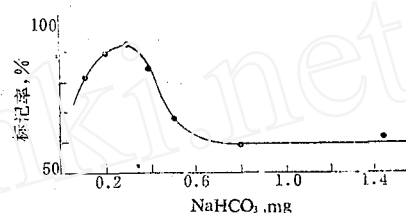


图7 NaHCO_3 对熔融法标记率的影响

条件: 反应温度 180°C ; 反应时间 12min; 5mg OIH + 20 μCi Na^{125}I 。

利用冠醚络合“裸露”离子效应^[9], 是最近发展起来的一种新的快速标记方法, 这种方法的特点是标记速度快, 反应温度低, 反应比较温和, 但在标记马尿酸时, 标记率较水热熔融法和熔融法低, 从表1、图8可以看出, 冠醚法的标记率经 10min 后, 大约在 70—80%。

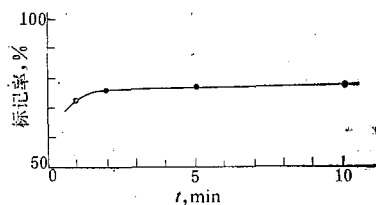


图8 冠醚法标记率与反应时间的关系

条件: 30mg 冠醚 (B-12-C-4) + 10 μl Na^{125}I + 5mg OIH; 反应温度 70°C 。

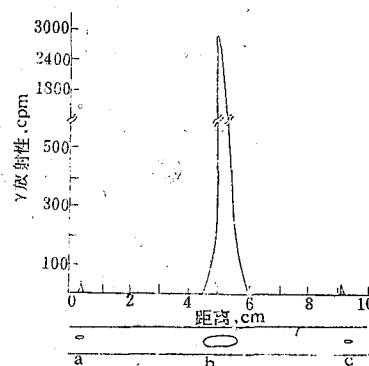


图9 O^{131}IH 样品的TLC扫描图

a— R_f, I^- ; b— R_f, OIH ; c— R_f, OIB 。

用硅胶 G 薄板层析法, 分析鉴定产品纯度, 展开剂用三氯甲烷加冰醋酸, 体积比为 9:2, 分析时间为 15—20min, 方法简单快速, 碘离子、邻碘马尿酸、邻碘苯甲酸的 R_f 值, 分别为 0—0.1, 0.4—0.5 和 0.9—1.0, 分析结果见图 9, 分析鉴定方法重复性好, 数据可靠。

表1 利用冠醚络合“裸露”离子效应的标记率(%)

冠 醚	反 应 时 间, min			
	1	2	5	10
B-12-C-4	72.4	74.0	75.2	82.0
15-C-5	72.0	76.8	77.2	79.2
B-15-C-5	21.2	60.2	61.2	57.5
18-C-6	59.2	72.6	73.3	

结 论

综上所述,水热熔融法、熔融法和冠醚法,都具有快速标记的特点,其中水热熔融法的标记率最高(99.3%)有害杂质邻碘苯甲酸最少(<1%),而且操作简单,产品经溶解后不需化学分离就能直接使用,也适宜于大批量的生产。

作者对姜延林同志提供部分冠醚样品表示衷心感谢。

参 考 文 献

- [1] M. Tubis et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **103**, 497 (1960).
- [2] L. J. Aagnileti, *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes*, **15**, 95 (1964).
- [3] E. P. Belkas et al., *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes*, **27**, 61 (1976).
- [4] F. M. Kaspersen, *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes*, **31**, 97 (1980).
- [5] M. L. Thakur et al., *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes*, **12**, 146 (1961).
- [6] D. L. Fortman et al., *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes*, **29**, 449 (1978).
- [7] H. Sinn et al., *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes*, **28**, 809 (1977).
- [8] L. A. Hawkins et al., *J. Label. Comp. Radiopharm.*, **18**, 126 (1981).
- [9] 刘伯里等, *核化学与放射化学* **3**, 242 (1981).
- [10] 吴伯尊等, *核技术*, **2**, 62 (1982).
- [11] G. Westera et al., *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes*, **29**, 339 (1978).
- [12] L. Hawkins et al., *Eur. J. Nucl. Med.*, **7**, 58 (1982).

SEVERAL RAPID LABELLING METHODS FOR O-iodohippuric ACID

WENG HAOMIN LI TAIHUA JIN YUTAI LIU BOLI

(Beijing Normal University, Division of Radiochemistry)

DUAN QUNXIA YANG WEICHANG LIU TONG

(Institute of Atomic Energy, P. O. Box 275, Beijing)

ABSTRACT

Experimental results of three rapid labelling methods, namely, hydrothermal melting method, melting method and crown ether method are described. Our results indicate clearly that the hydrothermal melting method gives the highest labelling efficiency, radiochemical

(下转第135页, Continued on P.135)

(H) with the flow-rate is a straight line, the slope of which increases with the atomic numbers of lanthanide elements; (2) the lanthanide elements in the cation exchange- α HIBA system could be divided into three groups according to the dependence of their distribution coefficients (D_v) on the temperature; and (3) the spectrum bands spread and the resolutions and the effective plate numbers decrease when loading of column increases. The effective plate numbers of lanthanide elements for a given loading decrease as the atomic numbers increase.

Under the condition selected, the time for the separation of all the lanthanide elements is about 90 min with a recovery of 95% and more for each lanthanide element excepting Lu and Yb.

Key words Lanthanides, Cation exchange chromatography, Gradient elution.

(上接第158页, Continued from P.158)

purity (radioiodohippuran above 99%, radioiodide about 0.3—0.5%, radiobenzoic acid less than 0.2%) and simplicity. The product of hippuran can be used directly for clinical purposes.

Reaction temperature, time dependance and pH values of initial material are investigated, and optimum condition are: temperature, 152—156°C; reaction time, 20 min; pH value, 1—2. The mechanism of isotopic exchange reaction is also studied.

Key words o-iodohippuric acid, o-iodo-benzoic acid, Hydrothermal melting method, Rapid labelling method.

(上接第175页, Continued from P.175)

into 12 groups. A CANBERRA SCORPIO-3000 system is used for γ -ray spectrum measurements and data processing. The system includes a Ge (Li) detector with an energetic resolution of 1.9 keV and a relative efficiency of 30% and a computerized data acquisition and reduction system. For each element determined, two or more comparative standards are independently prepared to ensure the reliability of the standards. Accuracy of the results is verified by parallel analysis of USGS SRM W-1 sample. Most of the experimental results including 14 rare earth elements agree quite well with those reported in the literature for Apollo-17 lunar mare basalt samples.

Key words Lunar mare basalt, Instrumental neutron activation analysis, Radiochemical group separation, Main elements, Lanthanides.