

心、脑显像剂 $^{99}\text{Tc}^m\text{N-MDTC}$ 的制备及生物分布*

刘国正 刘伯里

(北京师范大学化学系, 北京 100875)

制备了一种 $^{99}\text{Tc}^m$ 心、脑显像剂——二硫代胍甲酸甲酯锝氮配合物($^{99}\text{Tc}^m\text{N-MDTC}$), 并研究了该标记化合物在小鼠体内的生物分布。结果表明, 此配合物在心、脑中均有一定浓集, 并有很好的滞留性质。

关键词 放射性药物 标记 二硫代胍甲酸甲酯 Tc^m 核 生物分布

近年来, 含 $^{99}\text{Tc}^m$ 核标记化合物的制备及生物分布研究十分活跃, 已探索了很多含 Tc^m 核的标记化合物, 有几类化合物表现出优良的生物分布性质。 $^{99}\text{Tc}^m(\text{S}_2\text{CNR}_2)_2$ 类化合物有较好的心肌显像性质^[1], $^{99}\text{Tc}^m(\text{S}_2\text{PR}_2)_2$ 类化合物有较好的脑显像性质^[2], $^{99}\text{Tc}^m\text{-EC}$ 具有较好的肾动态显像性质^[3]。在Apparu等^[4]研究的 $^{99}\text{Tc}^m$ 的二硫二氮四齿配体配合物中, 有两种化合物在Swiss大鼠心、脑中有相当高的初始摄取, 但滞留能力很差。Pasqualini等^[5]曾用N-甲基二硫代胍甲酸甲酯, 1, 2-丙二胺四乙酸(DPTA)、氯化亚锡和 $^{99}\text{Tc}^m\text{O}_4$ 制备了一种含 $^{99}\text{Tc}^m$ 核的交换标记前体, 但未报道前体形成的化学过程及前体的结构。由于二硫代胍甲酸甲酯(MDTC)易于合成, 且可作 N^{3-} 给体^[6,7], 用它代替不易获得的N-甲基二硫代胍甲酸甲酯。本文旨在用MDTC、N,N-二胺乙基-1, 3-丙二胺六乙酸(BPHA)、 SnCl_2 和 $^{99}\text{Tc}^m\text{O}_4$ 制备 $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDTC}$ 标记化合物, 并研究该标记物的生物分布。

1 实验部分

1.1 实验材料

实验所用一般试剂皆为分析纯。二硫代胍甲酸甲酯按文献[8]方法合成, N,N-二胺乙基-1, 3-丙二胺六乙酸四盐酸盐(BPHA)自己合成, 这两种化合物皆通过元素分析, 并由核磁共振氢谱确证。 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 溶于2 mol/L HCl配成10 mg/mL $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的2 mol/L HCl溶

* 国家攀登项目B资助课题

收稿日期: 1995-09-20 收到修改稿日期: 1996-08-14

液, 贮存于充氮密闭的试剂瓶中, 使用时用针管取出。纸色谱分析采用普通层析滤纸 (100 g/m^2), 展开剂为乙醇/ CH_2Cl_2 ($\varphi=1:4$)。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 由中国原子能科学研究院生产的 $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 发生器获得。采用北京核仪器厂生产的 γ 井型闪烁探头和定标器测量 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 的放射性。

1.2 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N-MDTC}$ 的制备

在适当 pH 及 MDTC、BPHA 存在条件下, 用 SnCl_2 还原 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$, 制得含 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N}$ 核的标记化合物。在其它实验条件不变的情况下, 分别研究 pH、配体量、还原剂用量及 BPHA 对标记率的影响, 以获得最佳标记条件。

1.3 动物实验

12 只昆明小鼠 (18—22 g) 分为 3 组, 从尾静脉注入最佳标记条件下制备的标记溶液, 必要时可用生理盐水稀释, 分别在 2、5、15 min 断头处死, 取出各脏器, 称重、测量放射性, 计算各脏器放射性摄取率 (放射性摄取量占注射量的百分数) 及每克脏器放射性摄取率。

2 结果与讨论

2.1 各种因素对 MDTC 标记率的影响

在以乙醇/ CH_2Cl_2 ($\varphi=1:4$) 为展开剂的纸色谱中, 产物 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N-MDTC}$ 的比移值 (R_f) 为 0.9—1.0, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 及其它可能极性组分 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-BPHA}$ 分别为 0.0—0.1, 0.3—0.5, 0.0—0.1, 因此极易获得较高标记率。

2.1.1 pH 对 MDTC 标记率的影响 5.00 mL 2.44 mg/mL MDTC 乙醇液, 10.00 mL 10.0 mg/mL BPHA 水溶液, 2.00 mL 10.0 mg/mL $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的 2 mol/L HCl 溶液, 混合后用不同浓度 NaOH 调 pH 值, 在各 pH 值下取出 1.50 mL 溶液, 加适量 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$, 80 °C 下反应 15 min, 测定标记率。结果示于图 1。pH 低于 2 或高于 6 时, 标记率显著降低。pH 高于 6 时溶液变混浊, 亚锡离子水解, 导致标记率下降。

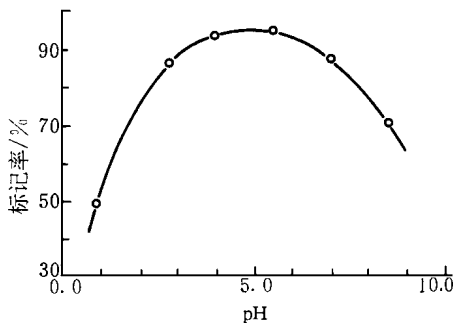


图 1 pH 对 MDTC 标记率的影响

2.1.2 MDTC 加入量对标记率的影响 在系列青霉素小瓶中加入 1.00 mL 10.0 mg/mL BPHA、0.20 mL 10.0 mg/mL $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的 2 mol/L HCl 溶液, 0.20 mL 2 mol/L NH_4Ac 溶液, 混合后依次加入不同量 2.44 mg/mL MDTC 乙醇溶液及适量 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$, 80 °C 加热 15 min, 结果示于图 2。HCl 被等量 NH_4Ac 中和后, pH 约为 2.0, 此时 MDTC 加入量大于 0.10

mL 后标记率大于 93%, 然后稳定在 95%。

2.1.3 BPHA 加入的影响 不加 BPHA、pH > 2 时, 溶液即变混浊, 且标记率低, 纸色谱(乙醇/CH₂Cl₂ 展开剂)上峰形混乱, 不尖锐。BPHA 亦可被单独标记。将 5.00 mL 10.0 mg/mL BPHA 水溶液、10.0 mL H₂O、1.00 mL 100 mg/mL SnCl₂ · 2H₂O 的 2 mol/L HCl 溶液混合后, 用 2 mol/L 的 NH₄Ac 溶液和不同浓度的 NaOH、NaHCO₃ 调节 pH, 不同 pH 值下取 1.50 mL 溶液, 加适量⁹⁹Tc^mO₄⁻, 反应 15 min, 结果示于图 3。确定标记率采用双展开体系各组分的 R_f 值列入表 1。结果表明, BPHA 的标记率也很高, pH 对标记率的影响与它对 MDTC 标记率的影响非常相似。双展开体系揭示出 pH 低于 2 时未标记部分主要为还原锝, 低的 pH 值阻碍了配体的配位反应。

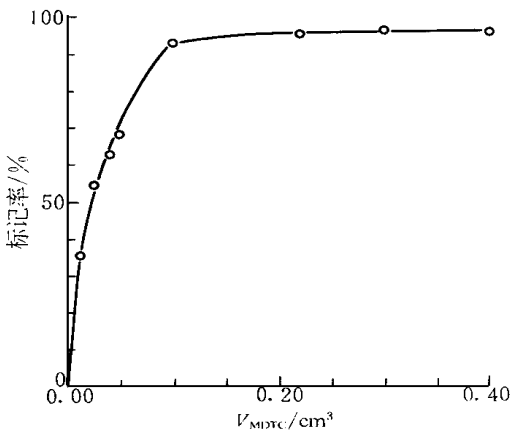


图 2 MDTC 用量对标记率的影响

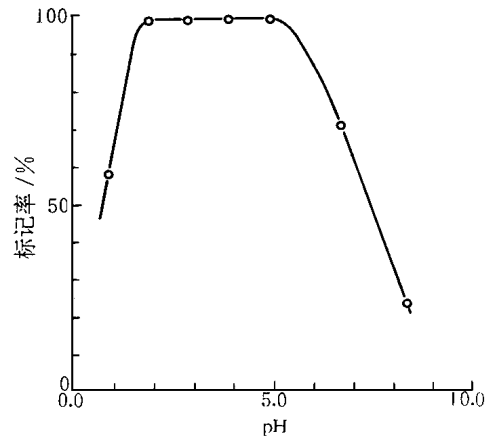


图 3 pH 对 BPHA 标记率的影响

表 1 各放射性组份在纸色谱上的 R_f 值

| 放射性组份 | 丙酮体系 | 生理盐水体系 |
|--------------------------------------|---------|---------|
| TcO ₂ · xH ₂ O | 0.0—0.1 | 0.0—0.1 |
| TcO ₄ ⁻ | 0.9—1.0 | 0.6—0.8 |
| Tc-BPHA | 0.0—0.1 | 0.9—1.0 |

2.1.4 亚锡含量及其它因素的影响 实验表明, 亚锡含量在 20—2000 μg 之间对标记率没有明显影响。实际标记时一般控制 SnCl₂ · 2H₂O 加入量在 50—100 μg, ⁹⁹Tc^mN-MDTC 形成迅速, 80 时, 反应了 3 min 基本完成, 6 min 标记率稳定。产物形成后放置 6—7 h 不分解。产物一旦形成不再受 pH 调节的影响。

2.1.5 最佳标记条件 将 1.00 mL 10 mg/mL BPHA、0.30 mL 2.44 mg/mL MDTC 乙醇溶液、0.10 mL 稀释 10 倍的 10 mg/mL SnCl₂ · 2H₂O 的 2 mol/L HCl 溶液、0.20 mL 0.20 mol/L 的 NH₄Ac 溶液混合后, 加入适量⁹⁹Tc^mO₄⁻ 溶液, 80 水浴加热 15 min, 标记率为 98%。溶液的 pH 为 4.4, 标记产物在水溶液与辛醇间的分配系数 D 为 9.34。

2.2 标记物结构

MDTC 在还原条件下与高锝酸根反应形成 TcN 核已有报道^[6,7], 因此产物一定含 TcN 核。在标记过程中只有 BPHA 和 MDTC 两种配体, 而 $^{99}Tc^m$ -BPHA 在乙醇/ CH_2Cl_2 展开体系中的 R_f 值为 0.0—0.1, 所以标记产物一定是 MDTC 的配合物, 记为 $^{99}Tc^mN$ -MDTC。生成反应可用下式表示:



在这一反应中, MDTC 既作 N^{3-} 给体又作配体, 它给出 N^{3-} 后的化学状态至今尚不清楚, 仅有一些推测^[7]。

依照五配位锝、铼化合物的结构变化规律^[9], TcN 核存在于五配位四方锥结构中, 有时对位有一个弱结合配体, 因此 $^{99}Tc^mN$ -MDTC 是 2 个 MDTC 分子与 $^{99}Tc^mN$ 核形成的四方锥配合物, 但 MDTC 分子间的顺反关系尚无法确定。Marchi 等^[10]曾测定了 $TcN (Me_2C=N-N=C(S)SM e)_2$ 晶体结构, 2 个分子呈反式, 处在四方锥的锥底。本文推测与这一结果一致。

2.3 $^{99}Tc^mN$ -MDTC 的生物分布

$^{99}Tc^mN$ -MDTC 在小鼠体内的生物分布结果列入表 2。由表 2 可见, $^{99}Tc^mN$ -MDTC 在脑中均有一定的摄取率, 并有很好的滞留性质, 15 min 内心脑摄取率稳定不变(见图 4)。心肌摄取和脑的摄取在 2 min 时分别为 0.82% 和 0.38%, 在 15 min 时分别为 0.70% 和 0.41%。它在脾中也有较高摄取。 $^{99}Tc^mN$ -MDTC 主要经肝排泄, 也有部分肾排泄。

表 2 $^{99}Tc^mN$ -MDTC 在小鼠体内的生物分布

$\% \cdot g^{-1}$

| 脏器 | 摄取率 | | |
|----|--------------|--------------|--------------|
| | 2 min | 5 min | 15 min |
| 血 | 8.77 ± 1.16 | 8.37 ± 1.25 | 6.26 ± 0.86 |
| 脑 | 1.05 ± 0.10 | 1.04 ± 0.21 | 1.26 ± 0.08 |
| 心 | 11.04 ± 1.53 | 10.08 ± 0.99 | 10.59 ± 2.80 |
| 肝 | 24.50 ± 0.97 | 25.51 ± 2.01 | 21.35 ± 2.36 |
| 肾 | 19.34 ± 3.38 | 17.50 ± 1.79 | 13.03 ± 1.01 |
| 脾 | 8.04 ± 2.34 | 10.01 ± 1.64 | 10.72 ± 1.17 |
| 肺 | 19.90 ± 2.88 | 19.54 ± 3.89 | 26.30 ± 9.52 |

注: 表中数据为 4 只小鼠的实验平均值和标准偏差, 每只小鼠注射 0.15 ml 溶液(约 1.11×10^6 Bq)

放射性摄取和滞留通常是心、脑显像剂研究中的两个关键问题。获得较高的脑初始摄取有三个必要条件: (1) 分子量小于 500; (2) 具有合适的脂溶性; (3) 零电荷。人们已制备了大量零电荷脂溶性化合物, 它们有很高的脑初始摄取率, 但很快被廓清。滞留问题迄今尚未解决, 通常不同类化合物进脑后的滞留机制亦不同, 总的来说是分子进脑后发生某种变化, 使分子陷落。到目前为止, 人们还不能有把握地设计滞留机制。 $^{99}Tc^mN$ -MDTC 在脑中很好地滞留, 并有一定的脑初始摄取, 预示着此类化合物作为脑显像剂是极有希望的。但 $^{99}Tc^mN$ -MDTC 脂溶性较差 ($\lg P = 0.97$), 好的脑显像剂 $\lg P$ 通常在 2.0 左右, 因此有必要改变外围基团以调节脂溶性。

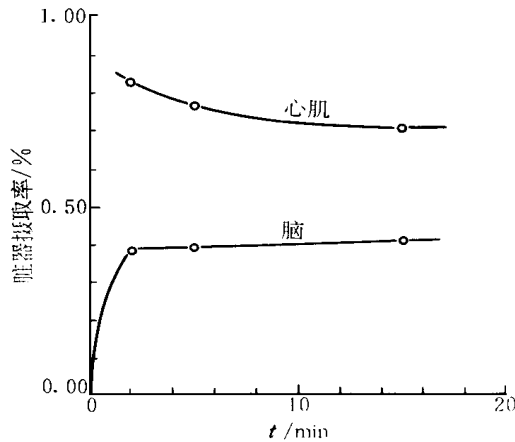


图 4 $^{99m}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N-MDTC}$ 在心、脑摄取率随时间的变化

普通的心肌显像剂是 +1 价阳离子化合物, 脑显像剂是零电荷化合物, 通常脑显像剂在心肌中摄取率很低, 但近年来发现一些零电荷化合物既进脑又进心, 如 BATO 类化合物 $^{99m}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N}(\text{S}_2\text{PR}_2)_2$ 类化合物。 $^{99m}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N-MDTC}$ 属于这样一类化合物。这些化合物在心、脑中的滞留机制尚不清楚, 有待进一步研究, 以便设计出更为理想的心、脑显像剂。

参 考 文 献

- 1 Pasqualini R, Duatti A, Bellande E, et al Bis (dithiocarbamate) Nitrido Technetium- 99m Radiopharmaceuticals: A Class of Neutral Myocardial Imaging Agents J Nucl Med, 1994, 35: 334—341
- 2 Bellande E, Comazzi V, Laine J, et al Synthesis and Biodistribution of Nitrido Technetium- 99m Radiopharmaceuticals With Dithiophosphine Ligands: A Class of Brain Imaging Agents Nucl Med Biol, 1995, 22: 315—320
- 3 Liu Guozheng, Liu Boli A New Potential Renal Imaging Agent $^{99m}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N-EC}$. J Labelled Comp Radiopharm, 1995, 37: 797—798
- 4 Apparum, Drouillard S, Mathieu JP, et al Obtention de Complexes a Coeur $^{99m}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N}$ par Echange Diaminodithio- $[\text{TcNCl}_4]^-$ ou $\text{TcNCl}_2[\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN})_3]_2$ Etude des Espèces Formées Appl Radiat Isot, 1992, 43(5): 597—604
- 5 Pasqualini R, Bellande E, Comazzi V, et al Improved Synthesis of Tc- 99m Nitrido Dithiocarbamate Myocardial Imaging Agents (abstracts). J Nucl Med, 1992, 33(5): 989—990
- 6 Duatti A, Marchi A, Pasqualini R. Formation of the Tc-N Multiple Bond From the Reaction of Ammonium Pertechnetate With S-methyl Dithiocarbamate and its Application to the Preparation of Technetium- 99m radiopharmaceuticals J Chem Soc Dalton Trans 1990, (12): 3729—3733
- 7 Pasqualini R, Comazzi V, Bellande E, et al A New Efficient Method for the Preparation of $^{99m}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Radiopharmaceuticals Containing the Tc-N Multiple Bond. Appl Radiat Isot, 1992, 43(11): 1329—1333
- 8 Audrieth LF, Scott ES, Kipper SP. Hydrazine Derivatives of the Carbonic and Thiocarbonic Acids I The Preparation and Properties of Thiocarbonylhydrazide J Org Chem, 1954, 19(2): 733—741
- 9 刘国正, 刘伯里. 镓、铟五配位化合物的构型. 核化学与放射化学, 待发表
- 10 Marchi A, Duatti A, Rossi R, et al Technetium (V)-nitrido Complexes of Dithiocarbamic Acid Derivatives J Chem Soc Dalton Trans, 1988, (7): 1743—1749

THE PREPARATION AND BIODISTRIBUTION OF NEW BRAIN AND MYOCARDIUM IMAGING AGENT $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDTC}$

Liu Guozheng Liu Boli

(Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875)

ABSTRACT

The optimum conditions of labelling S-methyl dithiocarbamate with $^{99}\text{Tc}^m$ are obtained and the biodistribution of $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDTC}$ in mice (18—22 g) is evaluated. The results of the biodistribution show significant accumulation and perfect retaining of $^{99}\text{Tc}^m\text{-MDTC}$ in mouse myocardium and brain. The brain and myocardial uptakes are 0.38%、0.82% at 2 min and 0.41%、0.70% at 15 min respectively.

Key words Radiopharmaceuticals Labelling S-methyl dithiocarbamate TcN core
Biodistribution