

文章编号:0253-9950(2006)02-0111-06

$^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -四(4-磺酸苯基)卟啉的制备

蒲满飞, 罗顺忠, 杨玉青, 刘国平, 李有根, 王晓坤

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:为了研制对辐射增敏的、肿瘤治疗用的 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ 放射性药物,研究了 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ 与四(4-磺酸苯基)卟啉(TPPS₄)的反应条件和该配合物的体外稳定性及其化学计量组成。研究结果表明,用天然丰度的金属锡粒作靶料,在中子注量率为 $4 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ 的条件下,照射 90 h,可以获得比活度为 0.13 GBq/g 的 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ 和 6.16 MBq/g 的 ^{113}Sn ;在 pH 为 2~4、沸水浴中反应 30 min 时, $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄ 标记率大于 95%。该放射性配合物有良好的稳定性和抗生理盐水稀释性能,室温下放置 48 h 或用生理盐水稀释 5~15 倍,其放化纯度基本不变;该配合物中 $\text{Sn}(^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn}))$ 与 TPPS₄ 的配位比为 1:1。

关键词: $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$; $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄; 辐射敏化; 肿瘤

中图分类号: O614.713 **文献标识码:** A

Preparation of $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄

PU Man-fei, LUO Shun-zhong, YANG Yu-qing,
LIU Guo-ping, LI You-gen, WANG Xiao-kun

Institute of Nuclear Physics and Chemistry, China Academy of Engineering Physics,
P. O. Box 919-230, Mianyang 621900, China

Abstract: Development of $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ radiopharmaceuticals with radiosensitization ability to the treatment of tumors is valuable since such agents may increase therapeutic effects. In this paper, $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})$ was prepared by irradiation of spectrally pure natural metallic tin grain with reactor thermal neutrons (neutron fluence rate $4 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$) for a period up to 90 h, yielding $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ and ^{113}Sn with specific activity of 0.13 GBq/g and 6.16 MBq/g respectively, and *meso*-tetrakis(4-sulfonatophenyl) porphyrin (TPPS₄) was labeled with $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})$ in aqueous solution. The optimized preparation conditions are as follows: pH=2-4, reaction temperature about 100 °C, reaction time 30 min. Under the recommended experimental conditions, the yield of $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ -TPPS₄ is higher than 95%. No significant decomposition of the $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ -TPPS₄ complex solution is observed either during the standing period of 48 h after its preparation, or after the dilution of it with physiological saline to 5-15 times at room temperature. A 1:1 stoichiometry of the $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ -TPPS₄ complex is obtained by the job's method.

Key words: $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$; $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄; radiosensitization ability; tumor

一些卟啉化合物具有亲肿瘤性,已用于光动力^[1]、声动力^[2-4]治疗肿瘤或肿瘤化疗药物^[5-9]的研究中,它对辐射如 β 、 X 和 γ 射线治疗肿瘤具有增敏作用,可望提高疗效^[1,10-12]。因此,发展卟啉类放射性标记药物以用于肿瘤治疗有重要价值。文献^[13-17]报道了卟啉类标记化合物用于多种肿瘤的显像研究,如⁴⁸V 脱镁叶绿酸标记物。这些研究表明,芳基修饰的中位卟啉衍生物比天然卟啉及其衍生物有更好的肿瘤摄取。动物实验表明,放射性金属核素标记的一些亲水性卟啉具有更好的肿瘤与非靶组织比。

卟啉环有 4 个氮原子,能与许多金属离子配位形成金属卟啉或卟啉配合物,这些配合物的合成主要有:在有机酸(如醋酸)或有机碱(如吡啶)中或在中性溶剂(苯、乙醚等)中与有机金属或金属羰基化合物反应^[18]。若在有机溶剂中合成注射用放射性金属核素配位的卟啉配合物,显然去除有机溶剂要耗时间,不利于短半衰期放射性核素标记物制备和应用,且可能引入有机杂质,不符合药品化要求。因此,研究在水溶液中合成放射性金属治疗核素卟啉配合物,以研制新的肿瘤治疗化合物具有重要意义。

具有优良核性质的金属核素标记的卟啉配体及其动物实验的研究报道较少,而¹¹⁷Sn^m是治疗肿瘤的重要放射性核素^[19],但其标记卟啉配体的研究尚未见文献报道。为此,本工作通过反应堆制备¹¹⁷Sn^m(¹¹³Sn),研究在水溶液介质中各种反应条件对¹¹⁷Sn^m(¹¹³Sn)标记卟啉配体四(4-磺酸苯基)卟啉(TPPS₄)的影响,并探索该放射性配合物的体外稳定性及其配位组成。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

FJ-2021 γ 免疫计数器,西安核仪器厂生产;GEM70 型高纯 Ge γ 谱仪,美国 Ortec 公司生产。TPPS₄ 由本单位合成,并经过红外光谱、质谱与元素分析方法表征,结构图示于图 1。金属锡为光谱纯试剂,比利时 ACORS 公司产品;盐酸、丙酮等试剂均为国产分析纯;色谱纸为国产新华 1 号色层纸。

1.2 实验方法

1.2.1 ¹¹⁷Sn^m(¹¹³Sn)的制备 将 0.1 g 金属锡置于铝桶中,封口后送入本所 300[#] 反应堆,在中子注量率为 $4 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ 下照射 90 h。将辐

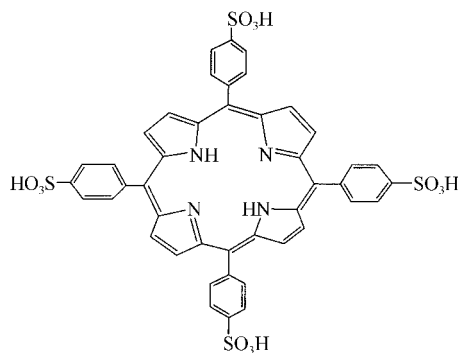


图 1 四(4-磺酸苯基)卟啉的化学结构式

Fig. 1 Chemical structure of *meso*-tetra(4-sulfophenyl)porphyrin

照后的靶料冷却 12 h 后取出,在氮气氛中加入 3.5 mL 浓 HCl,微热($\approx 40^\circ\text{C}$)溶解,得到放射性二价锡,往该溶液中加入两倍于锡量的 30% H_2O_2 溶液后,于沸水浴加热 5 min,获得放射性四价锡的盐酸盐,再用二次蒸馏水稀释。用高纯 Ge γ 谱仪测量¹¹⁷Sn^m(¹¹³Sn)的纯度和放射性活度。

1.2.2 ¹¹⁷Sn^m(¹¹³Sn)(IV)-TPPS₄ 的制备 在一反应器中,加入一定量 TPPS₄ 和¹¹⁷Sn^m(¹¹³Sn)(IV)的盐酸盐溶液,用 0.5 mol/L NaOH 和 0.5 mol/L HCl 水溶液调节反应体系 pH 值至适当范围,将反应器封口,放入沸水浴中反应。¹¹⁷Sn^m(¹¹³Sn)配合物标记率用纸层析色谱分析,用 FJ-2021 γ 免疫计数器测量放射性计数。

1.2.3 ¹¹⁷Sn^m(¹¹³Sn)(IV)-TPPS₄ 的稳定性 将¹¹⁷Sn^m(¹¹³Sn)(IV)-TPPS₄ 配合物(产率 > 95%)溶液改变或不改变体系,放置一定时间,用纸层析色谱法测定配合物放化纯度随放置时间的变化关系。

1.2.4 ¹¹⁷Sn^m(¹¹³Sn)(IV)-TPPS₄ 的组成测定 加入 3.7 MBq ¹¹⁷Sn^m(¹¹³Sn)示踪剂,制得 Sn 浓度一定、配体浓度不同的一系列配合物。用放射性纸色谱法分别测试配合物¹¹⁷Sn^m(¹¹³Sn)-TPPS₄ 与未配位的 Sn(¹¹⁷Sn^m, ¹¹³Sn)离子的相对含量,作出标记率与配体 TPPS₄/Sn(¹¹⁷Sn^m, ¹¹³Sn)摩尔比关系曲线。

2 结果和讨论

2.1 ¹¹⁷Sn^m(¹¹³Sn)的制备

由于富集锡价格昂贵且国内市场上难以买到,本工作采用了天然丰度金属锡(¹¹⁶Sn, ¹¹²Sn 丰

度(截面)分别为 14.54% ($0.13 \times 10^{-28} \text{ m}^2$), 0.97% ($0.71 \times 10^{-28} \text{ m}^2$))为靶料,选择了合适的照射条件,中子注量率为 $4 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$,照射时间 90 h ,得到了 $^{117}\text{Sn} (^{113}\text{Sn})$ 。其中 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ 比活度可达 0.13 GBq/g , ^{113}Sn 为 6.16 MBq/g 。用 GEM70 高纯 Ge γ 谱仪测得的 γ 谱图示于图 2。从图 2 看出,除了 $^{117}\text{Sn} (^{113}\text{Sn})$ 的主要 γ 峰外,无其它杂质核素存在。

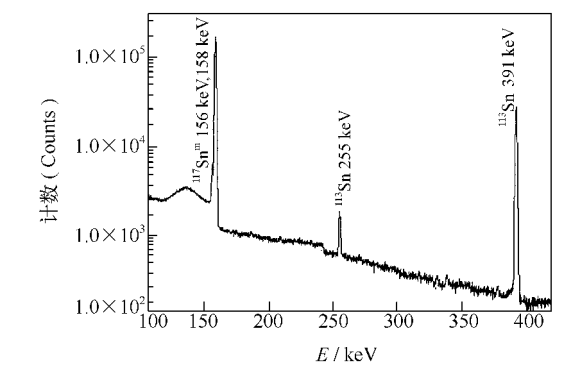


图 2 $^{117}\text{Sn} (^{113}\text{Sn})$ 的 γ 能谱图
Fig. 2 γ -spectrum of $^{117}\text{Sn} (^{113}\text{Sn})$

在反应堆进行 (n, γ) 反应中,可利用如下核反应产额公式求得产物核素的活度:

$$A = N\sigma\phi[1 - e^{-(\ln 2/T_{1/2})t}]$$

式中, A 为产物核素活度, Bq ; N 为靶料中靶原子数; σ 为靶核的反应截面, 10^{-28} m^2 ; ϕ 为中子注量率, $\text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$; $T_{1/2}$ 为产物核素半衰期, h ; t 为辐照时间, h 。在 $\phi = 4 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ 下辐照 90 h

后冷却 12 h ,产物主要为 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ 和 ^{113}Sn ,其它杂质核素如 ^{125}Sb , ^{122}Sb 均小于 0.1% 。这与图 2 结果吻合。天然金属锡照射后,实际获得的 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ 约为计算值的 19.4% 。实际产率低的原因是照射过程中照射间断性、照射时间、照射孔道位置等因素所致。虽然可以通过加速器制备无载体 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}[20]}$,但是费用昂贵,难以实际应用。 $^{116}\text{Sn}(\text{n}, \gamma)^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ 堆产 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ 的比活度计算值和反应堆照射富集 ^{116}Sn 靶制得 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ 比较结果分别列入表 1, 2。从表 1, 2 看出, ^{116}Sn 和 ^{112}Sn 截面均较低,与富集锡靶 (^{116}Sn 丰度 99.9%) 和高通量堆照射相比,本文制得的 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ 比活度较低,但能满足本实验中的 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ 标记物制备和测试要求。因此,制得的 $^{117}\text{Sn} (^{113}\text{Sn})$ 可以作为高纯度 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ 替代品,进行 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ 标记化学研究。

2.2 $^{117}\text{Sn} (^{113}\text{Sn}) (\text{IV})$ -TPPS₄ 的纸色谱分析
在 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ 标记氨基酸类或膦酸类配体研究

表 1 $^{116}\text{Sn}(\text{n}, \gamma)^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ 堆产 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ 的比活度计算值

Table 1 Computation results of $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ specific activity via $^{116}\text{Sn}(\text{n}, \gamma)^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ 37 MBq/g				
t/h	$4 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$		$2.5 \times 10^{15} \text{ cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$	
	Sn(nat)	Sn(enr)	Sn(nat)	Sn(enr)
72	14.7	101.1	918.8	6 318.8
90	18.0	123.7	1 125.1	7 731.3
96	19.1	131.2	1 193.8	8 200.1
114	27.0	185.5	1 687.5	11 593.8
240	41.4	284.4	2 587.5	17 775.1

表 2 各反应堆照射锡靶制备 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ 比较

Table 2 Comparison of reactor produced $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$

反应堆 (Reactor)	$\phi/(\text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1})$	t_{irra}	锡靶类型 (Type of Sn target)	$a(^{117}\text{Sn}^{\text{m}})/(\text{GBq} \cdot \text{g}^{-1})$	$r_{\text{act}}(^{113}\text{Sn})/\%$	文献 (Ref.)
INPC 300 π R	4×10^{13}	90 h	天然锡粒靶 (Natural Sn grain)	0.111~0.137	4.5	本工作 (Present work)
RIAR BOR-60FFR	1×10^{15}	47 d	天然锡粒靶 (Natural Sn grain)	46.25	4.8	[21]
* ORNL HFIR	2.5×10^{15}	576 h	富集锡粉靶 (Enriched Sn powder)	296~370	—	[22]
* ORNL HFIR	2.5×10^{15}	480 h	富集锡粉靶 (Enriched Sn powder)	277.5	0.4	[23]
BNL HFBR	4.2×10^{14}	624 h	富集锡粉靶 (Enriched Sn powder)	79.92	—	[23]

注 (Note): * 为水压型孔道 (Hydraulic tube)

中,以生理盐水为展开剂,其中游离水解锡的 R_f 值为 $0.0 \sim 0.1$, $^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -氨基酸类配合物的 R_f 值为 $0.55(0.4 \sim 0.7)^{[24-25]}$,用 $^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})$ 配位标记的卟啉类配体 TPPS_4 ,其配合物色谱峰也具有类似分散性, R_f 值在 $0.5 \sim 0.8$ 范围内,展开长度为 15 cm 时约需要 25 min 。以丙酮-氨水-水(体积比为 $5:2:20$)混合液为展开剂,游离或水解的 $^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})$ 的 $R_f = 0.0 \sim 0.1$, $^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ - TPPS_4 的 $R_f = 0.8 \sim 0.9$,展开长度为 15 cm 时所需时间较短,约 20 min ,而以吡啶-乙醇-水(体积比为 $1:2:4$)混合液为展开剂,游离或水解的 $^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})$ 的 $R_f = 0.0 \sim 0.1$, $^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ - TPPS_4 的 $R_f = 0.9 \sim 1.0$,展开长度为 15 cm 时,所需时间约 3 h 。从快速分析角度看,以丙酮-氨水-水(体积比为 $5:2:20$)为展开剂,进行 $^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ - TPPS_4 的放射性纸色谱法是分析其标记率或放化纯度的最佳方法。

2.3 $^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ - TPPS_4 的制备条件

2.3.1 pH 对合成 $^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ - TPPS_4 的影响 反应体系 pH 变化对 $^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ - TPPS_4 标记率的影响示于图 3。从图 3 看出,在沸水浴中,增加反应体系 pH 值,标记率上升,当 $\text{pH} = 2 \sim 4$ 时,标记率可达 95% ,而 pH 值 > 4 后,标记率由于 $^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ 水解而迅速下降。

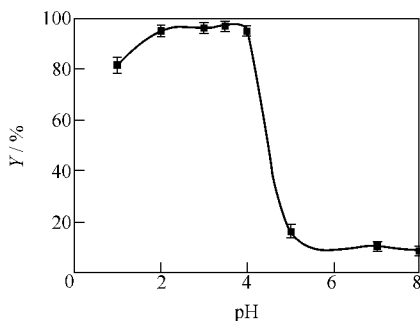


图 3 反应体系 pH 对

$^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ - TPPS_4 标记率的影响

Fig. 3 Effect of pH on labeling yield

$\theta \approx 95\text{ }^\circ\text{C}$

2.3.2 反应时间和温度对 $^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ - TPPS_4 标记率的影响 $^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ - TPPS_4 的标记率随反应时间和温度的变化示于图 4。从图 4 看出,温度升高,有利于配位反应的进行。当 $\text{pH} = 3.0 \pm 0.5$,在沸水浴中($\approx 95\text{ }^\circ\text{C}$)反应 30 min ,标记率可大于 95% ;而在室温($\approx 15\text{ }^\circ\text{C}$)

下反应 1 h , $^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ - TPPS_4 的标记率仅为 23% 。这可能是 TPPS_4 卟啉环中含有的 4 个氮原子处于卟啉环刚性结构中,需要加热才能较快获得标记率高于 95% 的 $^{117}\text{Sn}^m$ -卟啉配合物。

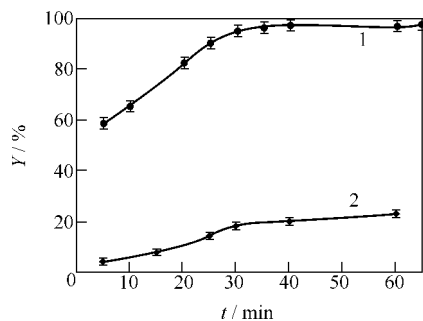


图 4 反应时间对

$^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ - TPPS_4 标记率的影响

Fig. 4 Effect of reaction time on labeling yield

$\text{pH} = 3.0 \pm 0.5$

θ : 1— $\approx 95\text{ }^\circ\text{C}$, 2— $\approx 15\text{ }^\circ\text{C}$

2.3.3 配体浓度对合成 $^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ - TPPS_4 的影响 在反应体积为 1.0 mL , $\text{pH} = 3.0 \pm 0.5$ 和沸水浴加热制备 $^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ 配合物条件下,研究了 TPPS_4 浓度对标记率影响,结果示于图 5。从图 5 可见,随体系中 TPPS_4 浓度增加,标记率升高,当 TPPS_4 浓度大于 3.2 mmol/L 时,可获得标记率大于 95% 的 $^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ - TPPS_4 ,其比活度达 $13.8\text{ MBq/mmol TPPS}_4$ 。

综上所述,水溶液中 $^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ 与 TPPS_4 配位的最佳条件为:反应体系 $\text{pH} = 2 \sim 4$,沸水浴中反应时间不少于 30 min 。

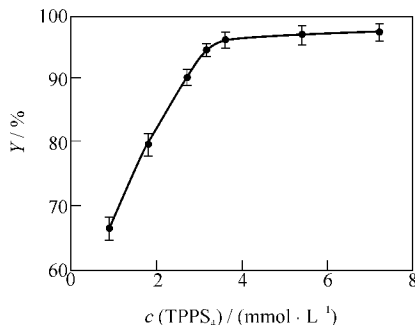


图 5 TPPS_4 浓度对

$^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ - TPPS_4 标记率的影响

Fig. 5 Effect of TPPS_4 concentrations on labeling yield of $^{117}\text{Sn}^m(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ - TPPS_4

$\theta \approx 95\text{ }^\circ\text{C}$, $V_{\text{rea}} \approx 1.0\text{ mL}$, $A(^{117}\text{Sn}^m(\text{IV})) \approx 44.9\text{ kBq}$

2.4 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄ 稳定性

将 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄ (标记率大于 98%) 调节 $\text{pH} \approx 7.0$, 其放化纯度随放置时间的变化关系示于图 6。从图 6 可见, 放置 48 h 内, $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄ 放化纯度下降程度很小。在 48 h 时, $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄ 的纯度仍然能保持 98%, 说明 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄ 具有良好的体外稳定性; 另外, 在室温 ($\approx 15\text{ }^{\circ}\text{C}$)、5 min 内, 用生理盐水将 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄ ($\text{pH} \approx 7.0$) 稀释 5~15 倍, 其放射性色谱分析结果列入表 3。表 3 结果表明, 该标记配合物的放化纯度几乎不变, 说明 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄ 具有好的抗稀释性能, 在室温下进一步放置 24 h, 其放化纯度仍能保持 95% 以上。 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄ 良好的体外稳定性利于进一步开展高比活度 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ -卟啉配合物动物实验研究。

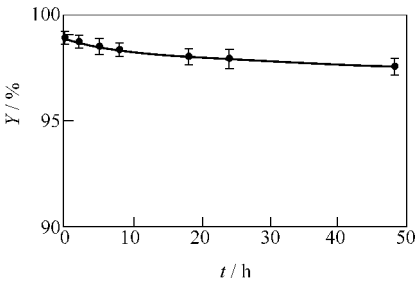


图 6 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄ 的放化纯度随放置时间变化关系

Fig. 6 Relationship between radiochemical purity of $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄ and storage time $\theta \approx 15\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\text{pH} \approx 7.0$, $A(^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})) \approx 7.4\text{ MBq/mL}$

表 3 生理盐水稀释倍数对

$^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄ 稳定性的影响

Table 3 Effect of dilution times on the stability of $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄ with physiological saline

n (Dilution times)	$\text{RCP}(^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})\text{-TPPS}_4)/\%$
0	98.9 ± 0.5
5	98.7 ± 0.6
10	98.3 ± 0.5
15	97.5 ± 0.6

注(Note): $n=4$

2.5 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄ 组成

采用等摩尔法测定配合物组成的方法, 以 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})$ 示踪, 测定配合物 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄ 的组成, 实验结果示于图 7。从图 7 可见,

当反应体系 pH 值、反应温度和反应时间一定时, 随着卟啉配体 TPPS₄ 与 $\text{Sn}(^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn}))$ 的摩尔比值的增加, 标记率逐渐上升; 当比值大于 1 后, 标记率上升较小; 当比值约为 1 时, 曲线出现拐点。这表明, $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄ 配合物中 $\text{Sn}(^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn}))$ 与 TPPS₄ 的组成为 1 : 1。

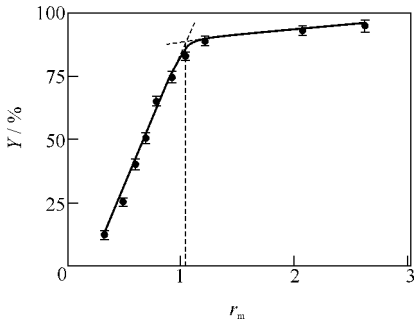


图 7 TPPS₄ 与 $\text{Sn}(^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn}))$ 摩尔比对标记率的影响

Fig. 7 Relationship between labeling yield and molar ratio of TPPS₄ to $\text{Sn}(^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn}))$ $\text{pH} \approx 3.0 \pm 0.5$, $\theta \approx 95\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 30\text{ min}$

3 结 论

用天然丰度金属锡代替富集锡作靶料, 进行 $^{116}\text{Sn}(n, \gamma)^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ 反应, 在中子注量率为 $4 \times 10^{13}\text{ cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ 下照射 90 h, 冷却 12 h 后, 可以获得放射性核素 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})$, 其中 ^{113}Sn 为 4.5%, 实际可获得平均比活度 0.11~0.14 GBq/g 的 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$, 能满足 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ 标记卟啉配体及其测试要求。

制得 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄, 其摩尔活度达 13.8 MBq/mmol, 并建立了在水溶液中 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄ 的标记率高于 95% 的制备条件。

$^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄ 有良好的稳定性和抗生理盐水稀释性能, 在 $\text{pH} \approx 7$ 、室温下放置 48 h 以及生理盐水稀释 15 倍时, 其放化纯度几乎不变。

用等摩尔示踪法测定了 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄ 的组成。结果表明, 在 $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}(^{113}\text{Sn})(\text{IV})$ -TPPS₄ 配合物中, 中心离子 Sn 与 TPPS₄ 配位比为 1 : 1。

致谢: 在样品辐射及其测试中得到本所 205 室刘晓亚博士及 207 室同位素生产组同志的协助, 特此表示感谢。

参考文献:

- [1] Dougherty T J, Gomer C J, Henderson B W, et al. Review: Photodynamic Therapy [J]. Natl Cancer Inst Monogr, 1998, 90(12):879-905.
- [2] Umemura S, Kawabata K, Sasaki K, et al. Recent Advances in Sonodynamic Approach to Cancer Therapy[J]. Ultrasonics Sonochem, 1996, 3:S187-S191.
- [3] Yumita N, Sasaki K, Umemura S, et al. Sonodynamically Induced Antitumor Effect of Gallium-Porphyrin Complex by Focused Ultrasound on Experimental Kidney Tumor [J]. Cancer Lett, 1997, 112:79-86.
- [4] Miyoshi N, Sostaric J Z, Riesz P. Correlation Between Sonochemistry of Surfactant Solutions and Human Leukemia Cell Killing by Ultrasound and Porphyrins[J]. J Free Radic Biol Med, 2003, 34(6):710-719.
- [5] Kim Y S, Song R, Kim D H, et al. Synthesis, Biodistribution and Antitumor Activity of Hematoporphyrin-Platinum(II) Conjugates[J]. Bioorgan Med Chem, 2003, 11:1753-1760.
- [6] Song R, Kim Y S, Sohn Y S. Synthesis and Selective Tumor Targeting Properties of Water Soluble Porphyrin-Pt(II) Conjugates[J]. J Inorgan Chem, 2002, 83:83-88.
- [7] Brunner H, Schellerer K M. New Porphyrin Platinum Conjugates for the Cytostatic and Photodynamic Tumor Therapy[J]. Inorg Chim Acta, 2003, 350:39-48.
- [8] Lottner C, Knuechel R, Bernhardt G, et al. Combined Chemotherapeutic and Photodynamic Treatment on Human Bladder Cells by Hematoporphyrin-Platinum(II) Conjugates[J]. Cancer Lett, 2004, 203:171-180.
- [9] Lottner C, Knuechel R, Bernhardt G, et al. Distribution and Subcellular Localization of a Water-Soluble Hematoporphyrin-Pt(II) Complex in Human Bladder Cancer Cells[J]. Cancer Lett, 2004, 215:167-177.
- [10] Nakajima S, Fujii T, Murakami N, et al. Therapeutic and Imaging Capacity of Tumor-Localizing Radiosensitive Mn-Porphyrin KADF-F10 for SCCV II Tumors in C3H/He Mice[J]. Cancer Lett, 2002, 181:173-178.
- [11] Hasrat Ali, Johan E van Lier. Metal Complexes as Photo-and Radiosensitizers[J]. Chem Rev, 1999, 99:2379-2450.
- [12] 夏云飞. 血卟啉衍生物放射增敏的实验研究和临床研究进展[J]. 癌症, 1993, 12(5):454-456.
- [13] Kessel D, Thompson P, Saatio K, et al. Tumor Localization and Photosensitization by Sulfonated Derivatives of Tetraphenylporphyrin [J]. Photochem, Photobiol, 1987, 45(6):787-790.
- [14] Hambright P. The Distribution of Various Water Soluble Radioactive Metalloporphyrins in Tumor Bearing Mice[J]. Bioinorg Chem, 1975, 5:87-92.
- [15] Thaller R A, Lyster D M. Potential Use of Radiolabelled Porphyrins for Scanning[J]. Adv Exp Med Biol, 1983, 160:265-278.
- [16] Wang T S T, Fawwaz R A, Tomashefsky P. Metalloporphyrin Derivatives: Structure-Localization Properties [M]//Spencer R. Radiopharmaceuticals. New York: Harcourt Brace Jovanovich, 1980:225.
- [17] Subbarayan M, Shetty S J, Srivastava T, et al. Water-Soluble $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Labeled Dendritic Novel Porphyrins Tumor Imaging and Diagnosis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 281:40.
- [18] 游效曾, 孟庆金, 韩万书. 配位化学进展[M]. 北京: 高等教育出版社, 2000:78.
- [19] 蒲满飞, 罗顺忠, 刘国平. 放射性核素治疗疾病应用研究进展[J]. 中国现代临床医学, 2004, 3(3):24-30.
- [20] Qaim S M, Döhler H. Production of Carrier-Free $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ [J]. Int J Appl Radiat Isot, 1984, 5(7):645.
- [21] Karelin Y A, Efimov V N, Filimonov V T, et al. Radionuclide Production Using a Fast Flux Reactor [J]. Appl Radiat Isot, 2000, 53:825-827.
- [22] Knapp J R F F, Mirzadeh S, Beets A L, et al. Reactor-Produced, Radioisotopes From ORNL for Bone Pain Palliation[J]. Appl Radiat Isot, 1998, 49(4):309-315.
- [23] Mausner L F, Kolsky K L, Joshi V, et al. Radionuclide Development at BNL for Nuclear Medicine Therapy[J]. Appl Radiat Isot, 1998, 49:285-294.
- [24] Srivastava S C, Meinken G E, Richards P, et al. The Development and *in-vivo* Behavior of Tin Containing Pharmaceuticals I. Chemistry, Preparation, and Biodistribution in Small Animals [J]. J Nucl Biol Med, 1985, 12(3):167-174.
- [25] 杨玉青, 蒲满飞, 何佳恒, 等. $^{117}\text{Sn}^{\text{m}}$ (IV)-EDTMP 在体外骨模型上的吸附 I. 在羟基磷灰石上的吸附 [J]. 同位素, 2002, 15(2):77-81.