

文章编号: 0253-9950(2005)01-0047-05

# Sm-EDTMP 稳定常数的测定及其在血浆模型中的平衡组分

蒋树斌, 陈晓军, 罗顺忠, 邴文增, 王关全, 熊晓玲

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:** 为了解<sup>153</sup>Sm-EDTMP 在血液中的平衡组分, 采用电位滴定法测定了 EDTMP 的质子化常数和 Sm-EDTMP 的稳定常数。EDTMP 的质子化常数为:  $\lg \alpha_2 = 22.69 \pm 0.02$ ,  $\lg \alpha_3 = 30.54 \pm 0.03$ ,  $\lg \alpha_4 = 36.93 \pm 0.02$ ,  $\lg \alpha_5 = 42.15 \pm 0.01$ ,  $\lg \alpha_6 = 45.02 \pm 0.03$ ,  $\lg \alpha_7 = 46.14 \pm 0.02$ ; Sm-EDTMP 的稳定常数为:  $\lg K_{\text{SmL}} = 22.62 \pm 0.02$ ,  $\lg K_{\text{SmLH}} = 29.93 \pm 0.02$ ,  $\lg K_{\text{SmLH}_2} = 36.18 \pm 0.03$ 。在生理 pH 条件下, EDTMP 主要以 LH<sub>3</sub> 形式存在, Sm-EDTMP 主要以 SmLH 形式存在。血浆模型中, 在生理 pH 条件下, Sm 主要以带负电荷的 SmLH 和 SmL 形式存在, Sm-EDTMP 通过人体肾脏排泄; 在低 pH (pH < 6) 条件下, 以 Sm-柠檬酸组分存在, 表明<sup>153</sup>Sm-EDTMP 在人体中肝摄取很低。同时, 平衡组分中游离 Sm<sup>3+</sup> 含量很低, 说明 Sm-EDTMP 有很高的血浆稳定性, 不用加入过量配体来防止标记物解离。EDTMP 在血浆模型中主要以 LH<sub>3</sub> 形式存在, 没有出现 EDTMP 的钙配合物组分, 说明配体 EDTMP 不会使患者血钙明显降低。

**关键词:** <sup>153</sup>Sm; EDTMP; 稳定常数; 组分

**中图分类号:** O615.4; TQ463.7 **文献标识码:** A

文献[1~4]报道采用放射性核素标记胺基磷酸配体, 可以成功地研制骨肿瘤姑息治疗剂。Deng Hourfu 等<sup>[5]</sup>经过长期临床研究证明<sup>153</sup>Sm-EDTMP 有好的疗效。文献[6]提出, 骨无机相羟基磷灰石中的钙离子与药物配合物中磷酸基团上的氧原子会通过静电配位导致药物被摄取。因此, 体内稳定性差会降低<sup>153</sup>Sm-EDTMP 的骨摄取。文献[7]认为配体量较少会造成<sup>153</sup>Sm 从配体上脱落, 提出制备<sup>153</sup>Sm-EDTMP 时, EDTMP 与 Sm 的摩尔比应在 250 以上。但罗顺忠等<sup>[8]</sup>的研究表明, 配体对<sup>153</sup>Sm-EDTMP 在羟基磷灰石上的吸附有强烈的竞争效应, 过量的配体可能会使骨摄取降低。为了判断<sup>153</sup>Sm-EDTMP 在体内的真实组分及其含量, 评价是否需要高的配体量来稳定配合物, 判断配合物代谢途径, 本工作测定 EDTMP 质子化常数 (Protonation constant) 和 Sm-EDTMP 的稳定常数, 在此基础上探讨 Sm-EDTMP 在人体血浆模型中的平衡组分。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

按文献[9]的方法合成 EDTMP, 产品经 IR、元素分析确认, <sup>31</sup>P NMR 分析表明, EDTMP 含量高于 98%; Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 纯度不低于 99.99%, 购自中国医药集团上海化学试剂公司; 其它试剂均为市售分析纯。

JZ-3 型自动电位滴定仪, 上海雷磁精密仪器厂生产; Delta 320 型 pH 计, 梅特勒-托利多仪器 (上海) 有限公司产品; FA2004 型电子分析天平, 上海精科天平厂产品。

### 1.2 实验装置

采用电位滴定法测定 EDTMP 的质子化常数和 Sm-EDTMP 的稳定常数。电位滴定装置由 JZ-3 型自动电位滴定仪改装而成, 为尽量减少滴定过程中 CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> 离子的影响, 采用图 1 所示滴定槽。滴定槽温度控制在 (37.0 ± 0.1) °C, 盐析剂为 0.15 mol/kg NaCl, 电极分别为 213 型玻璃电极和甘汞电极。

收稿日期: 2003-12-01; 修订日期: 2004-03-18

基金项目: 中国工程物理研究院科学基金资助项目 (20020537)

作者简介: 蒋树斌 (1970—), 男, 四川青神人, 博士研究生, 核燃料循环与材料专业。

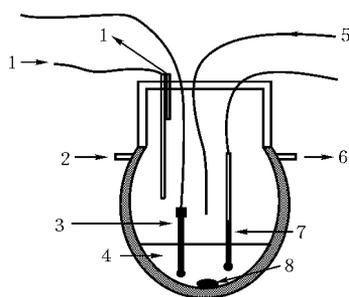


图 1 电位滴定示意图

Fig. 1 Apparatus of the potentiometric titration  
1—氮气 (N<sub>2</sub>), 2, 6—恒温水 (Constant temperature water), 3—pH 电极 (pH electrode), 4—滴定液 (Titrant), 5—自动进样管 (Auto feeder), 7—甘汞电极 (Calomel electrode), 8—电磁搅拌 (Electromagnetic stirrer)

### 1.3 实验方法

**1.3.1 溶液制备** 实验所用水均为去离子水,用氮气和沸水赶 CO<sub>2</sub> 3 h 后置氮气操作箱备用。所有溶液配制均在氮气操作箱中进行。HCl 溶液浓度经邻苯二甲氢钾标准溶液滴定确定;NaOH 溶液浓度经 HCl 标准溶液滴定确定。Sm<sup>3+</sup> 由 Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 溶解在 HCl 溶液中制备。将固体 EDTMP 溶解在水中制备 EDTMP 溶液,然后加入一定量 NaCl 和 HCl(或 NaOH)标准溶液,调节溶液 pH 到一定数值。滴定测得的 Sm<sup>3+</sup>, EDTMP, H<sup>+</sup>, OH<sup>-</sup> 浓度列入表 1。所有溶液均含 0.15 mol/L Cl<sup>-</sup>。

**1.3.2 EDTMP 质子化常数的测定** 采用 NaOH 标准溶液滴定 EDTMP 溶液。

表 1 各组分溶液的浓度

Table 1 Concentrations of components in titration solutions

组分 (Component)	$c(\text{H}^+)/$ (mmol · L <sup>-1</sup> )	$c(\text{OH}^-)/$ (mmol · L <sup>-1</sup> )	$c(\text{Sm}^{3+})/$ (mmol · L <sup>-1</sup> )	$c(\text{EDTMP})/$ (mmol · L <sup>-1</sup> )	$n(\text{M})$	$n(\text{L})$
EDTMP	12.5	—	—	5 ~ 15	—	—
NaOH	—	100	—	—	—	—
Sm-EDTMP	—	44 ~ 144	2 ~ 6	5 ~ 15	1	1 ~ 3
HCl	100	—	—	—	—	—

注(Note):所有溶液均含 0.15 mol/L Cl<sup>-</sup> (All solution contains 0.15 mol/L Cl<sup>-</sup>)

**1.3.3 Sm-EDTMP 稳定常数的测定** 由于酸性条件下会形成 Sm-EDTMP 沉淀,因此 Sm-EDTMP 稳定常数的测定须用标准 HCl 滴定 Sm-EDTMP 的碱性溶液。制备 Sm-EDTMP 溶液的顺序为:用去离子水溶解 EDTMP 后,加入标准 NaOH 溶液,剧烈搅拌下缓慢滴加 SmCl<sub>3</sub> 水溶液。

**1.3.4 质子化常数和稳定常数的拟合** 通过 Hyperquad 2000 程序包计算。

**1.3.5 Sm-EDTMP 在血浆模型中的平衡组分**

(1) 血浆化学平衡模型。血液中蛋白质的含量较高,蛋白结合的金属离子浓度(即可逆结合和非可逆结合的金属离子的浓度和)远大于游离的金属离子浓度。在大量蛋白质存在的前提下,血液游离金属离子浓度可近似为恒定。引入血液模型的各种金属离子(配体离子)及相应浓度同文献[10]。各种配体的质子化常数及配合物稳定常数来源于 IUPAC 提供的 SC-database 数据库。稳定常数值固定在 37 和离子强度为 0.15 mol/kg NaCl 条件下测得。

(2) EDTMP 和 Sm-EDTMP 在血浆模型中

的平衡组分计算。采用 Hyperquad 2000 程序包进行大平衡体系的平衡计算。该程序包可计算包括金属离子在内的 1 000 种物质的热力学平衡组分,而且该程序包还可加入固相和气相平衡,对海水、血液等复杂体系也很适用。

## 2 结果和讨论

### 2.1 EDTMP 的质子化常数

EDTMP 的元素分析结果为:计算值:C, 15.25%; H, 5.09%; O, 47.46%; P, 26.26%; 理论值:C, 16.52%; H, 4.59%; O, 44.04%; P, 28.42%。EDTMP 有 4 个磷酸基团,可解离出 8 个氢离子。但在本实验测定的 pH 范围内(pH = 1.5 ~ 11.5)最后一个氢离子的解离程度很小。 $\text{H} + \text{L} \rightleftharpoons \text{LH}$  的平衡常数可参考文献[11]。EDTMP 的质子化常数列入表 2。EDTMP 的质子化常数与 Ichikawa T 测得的结果较好吻合<sup>[12]</sup>。但与 Charmaine 的测定结果有差异<sup>[13]</sup>。其原因可能是 Charmaine 等人在计算  $\text{H} + \text{L} \rightleftharpoons \text{LH}$  的平衡常数时有误。事实上在其实验条件下 EDTMP 磷酸基团上最后一个 H 难以解离<sup>[12]</sup>。

通过表 1 计算的 EDTMP 在水溶液中的平衡组分分布结果示于图 2。从图 2 可看出,EDTMP 磷酸基团上的氢很难全部解离,在 pH 较低的情况下,磷酸基团上的氢解离很少,pH = 2 时主要组分为 LH<sub>6</sub>,即 8 个可解离的 H 仅有 2 个。说明在强酸性条件下,EDTMP 与 Sm<sup>3+</sup> 的配位比较困难。文献[9]的研究结果也证明在低 pH 条件下,实验难以获得高标记率的<sup>153</sup>Smr-EDTMP。随着 pH 值升高,EDTMP 磷酸基团上的氢逐个解离,游离出多个对 Sm<sup>3+</sup> 有强配位能力的带负电荷的氧离子;当 pH 值 > 7 时,EDTMP 的主要组分为 LH<sub>3</sub>,LH<sub>2</sub> 或 LH。表明解离出的氧负离子已能对 Sm 离子进行稳定配位。

表 2 EDTMP 的质子化常数

Table 2 Protonation constants of EDTMP

平衡式 (Equilibrium)	电荷 (Charge)	lg	s
H + L ⇌ LH	- 7	12.90 *	—
2H + L ⇌ LH <sub>2</sub>	- 6	22.69	0.02
3H + L ⇌ LH <sub>3</sub>	- 5	30.54	0.03
4H + L ⇌ LH <sub>4</sub>	- 4	36.93	0.02
5H + L ⇌ LH <sub>5</sub>	- 3	42.15	0.01
6H + L ⇌ LH <sub>6</sub>	- 2	45.02	0.03
7H + L ⇌ LH <sub>7</sub>	- 1	46.14	0.02

注(Notes):“\*”表示摘自文献[11](From ref. 11),LH<sub>8</sub> = EDTMP,为了方便,省去了质子、配体、配合物的电荷(Charges on protons, ligands and complexes are omitted for simplicity)

### 2.2 Smr EDTMP 的稳定常数

实验测得的稳定常数列于表 3,同时也列出了文献[13,14]测得的 Smr-EDTMP 稳定常数。从表 3 看出,本文测定的稳定常数与文献[13,14]报道的有较大差别。该差别可能源于在进行稳定常数拟合时所用配体的质子化常数不同的缘故。文献[2]得到了氢氧根配合物,本文没有得到。

表 3 Smr EDTMP 的稳定常数

Table 3 Stability constants of Smr EDTMP

平衡式 (Equilibrium)	电荷 (Charge)	lg		
		本文(This work)	文献 13(Ref. 13)	文献 14(Ref. 14)
H <sub>-1</sub> + Sm + L ⇌ SmLH <sub>-1</sub>	- 6	—	4.865	—
Sm + L ⇌ SmL	- 5	22.62 ± 0.02	12.018	14.44
H + Sm + L ⇌ SmLH	- 4	29.93 ± 0.02	17.892	21.57
2H + Sm + L ⇌ SmLH <sub>2</sub>	- 3	36.18 ± 0.03	23.437	27.57

注(Notes):H<sub>-1</sub> = OH<sup>-</sup>,LH<sub>8</sub> = EDTMP,为了方便,省去了金属离子、质子、配体、配合物的电荷(Charges on metal-ions,protons, ligands and complexes are omitted for simplicity)

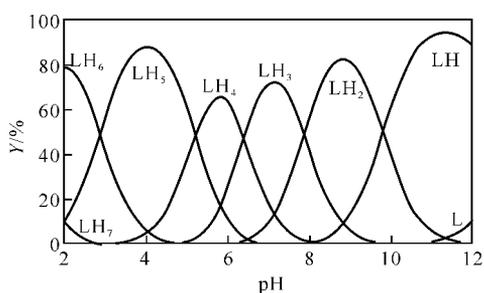


图 2 EDTMP 组分含量随 pH 值的变化曲线

Fig. 2 Percentage distribution of EDTMP speciation as a function of pH

Smr-EDTMP 各组分与 Sm<sup>3+</sup> 的相对含量随 pH 值的变化曲线示于图 3。从图 3 可看出,在低 pH 值时,游离 Sm<sup>3+</sup> 含量较高,说明 Smr-EDTMP 在低 pH 体系中稳定性不好;当 pH > 4 时,游离 Sm<sup>3+</sup> 浓度迅速降低,而当 pH 值大于 6 时,已基本没有游离 Sm<sup>3+</sup>。这与文献[2]报道<sup>153</sup>Smr-HEDTMP(羟乙基乙二胺三甲撑磷酸)的稳定性一致。通过图 3 还可看出,Smr-EDTMP 在生理 pH 值下,主要以 SmLH 的形式存在,而不是以 SmL 存在<sup>[13]</sup>。这说明 Smr-EDTMP 配合物在该条件下的表观电荷不是 - 5<sup>[13]</sup>,而主要是 - 4。

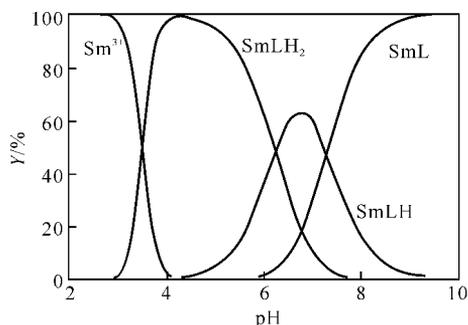


图 3 Sm 组分含量随 pH 值的变化曲线

Fig. 3 Percentage distribution of Sm speciation as a function of pH

c(Sm)<sub>T</sub> = 4 μmol/L, c(EDTMP)<sub>T</sub> = 40 μmol/L

### 2.3 Sm-EDTMP 在血浆模型中的平衡组分

Charmaine 等<sup>[13]</sup>分析了 Sm-EDTMP 在血浆模型中的平衡组分,指出 Sm 在血浆模型中主要以 Sm-柠檬酸的形式存在,而 Sm-EDTMP 很少。然而,文献<sup>[15]</sup>在对患者尿样的 HPLC 分析中指出,代谢后的<sup>153</sup>Sm-EDTMP 仍以<sup>153</sup>Sm-EDTMP 形式存在。这说明 Sm 在人体内是稳定的,并没有以 Sm-柠檬酸存在。按本工作测得的 EDTMP 质子化常数和 Sm-EDTMP 稳定常数计算的 Sm 在血浆中平衡组分分布结果示于图 4。计算采用的总 Sm 浓度为 0.4 μmol/L,EDTMP 总浓度为 40 μmol/L,与患者治疗时<sup>153</sup>Sm 和 EDTMP 在人体血液中的浓度相近。从图 4 可看出,在生理 pH 条件下,Sm 主要以带电荷的 SmLH(带 4 个单位的负电荷)和 SmL(带 5 个单位的负电荷)形式存在。只有当 pH 小于 6 时,才出现 Sm-柠檬酸组分;在极低 pH 下出现少量草酸、硫酸、乳酸的 Sm 配合物和游离 Sm<sup>3+</sup> 离子。说明<sup>153</sup>Sm-EDTMP 主要通过肾排泄,这与临床现象一致。Sm 若以 Sm-柠檬酸形式存在,则由于 Sm-柠檬酸表观电荷为 0,标记物可能会有高的肝摄取<sup>[16]</sup>,并主要经肝代谢,这与<sup>153</sup>Sm-EDTMP 的临床实验相矛盾。按本工作测得的 EDTMP 质子化常数和 Sm-EDTMP 稳定常数分析的 EDTMP 在血浆模型中的平衡组分分布示于图 5。从图 5 可看出,生理 pH 下,EDTMP 的主要组分为 LH<sub>3</sub>,LH<sub>2</sub> 和 LH<sub>4</sub>,没有钙配合物组分。说明患者不会因为用药而造成血钙降低。但 Charmaine 等<sup>[13]</sup>分析认为,EDTMP 在血浆模型中主要以钙配合物的形式存在。

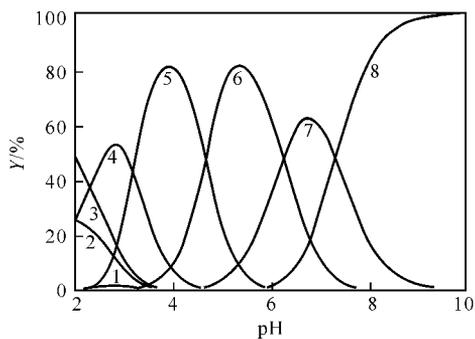


图 4 血浆模型中平衡 Sm 组分分布

Fig. 4 Sm speciation distribution as a function of pH in plasma model

- 1 — Sm-乳酸(Lactate), 2 — Sm<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>, 3 — Sm<sup>3+</sup>,  
4 — Sm-草酸(Oxalate), 5 — Sm-柠檬酸(Citrate),  
6 — SmLH<sub>2</sub>, 7 — SmLH, 8 — SmL

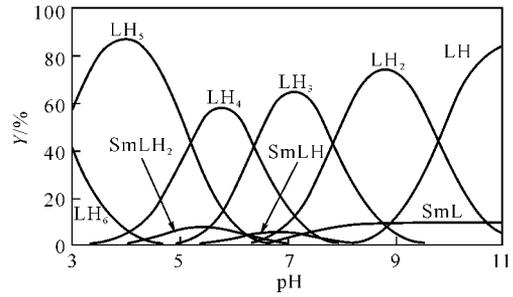


图 5 EDTMP 各组分含量随 pH 的变化曲线

Fig. 5 Percentage distribution of EDTMP speciation as a function of pH

### 3 结 论

EDTMP 的质子化常数为:  $\lg K_2 = 22.69 \pm 0.02$ ,  $\lg K_3 = 30.54 \pm 0.03$ ,  $\lg K_4 = 36.93 \pm 0.02$ ,  $\lg K_5 = 42.15 \pm 0.01$ ,  $\lg K_6 = 45.02 \pm 0.03$ ,  $\lg K_7 = 46.14 \pm 0.02$ ; Sm-EDTMP 的稳定常数为:  $\lg K_{SmL} = 22.62 \pm 0.02$ ,  $\lg K_{SmLH} = 29.93 \pm 0.02$ ,  $\lg K_{SmLH_2} = 36.18 \pm 0.03$ 。生理 pH 条件下, EDTMP 主要以 LH<sub>3</sub> 形式存在,另外尚有少量的 LH<sub>2</sub> 和 LH<sub>4</sub>, Sm-EDTMP 主要以 SmLH 形式存在。血浆模型中,在生理 pH 条件下,Sm 主要以带负电荷的 SmLH 和 SmL 形式存在,表明 Sm-EDTMP 通过肾脏排泄;只有在低 pH (pH < 6) 条件下才出现 Sm-柠檬酸组分,表明该配合物在人体中肝摄取很低。EDTMP 在血浆模型中主要以 LH<sub>3</sub> 形式存在,没有出现 EDTMP 的钙配合物组分,说明配体 EDTMP 不会使患者血钙明显降低。

### 参考文献:

- [1] 罗顺忠,蒲满飞,谯健,等. 骨肿瘤治疗药物的研究. <sup>153</sup>Sm-EDTMP 的生物性质评价[J]. 核化学与放射化学,1994,16(2):96~101.
- [2] 蒋树斌,罗顺忠,胡疏,等. <sup>153</sup>Sm-HEDTMP 的标记及小鼠体内分布研究[J]. 核技术,2003,26(5):388~392.
- [3] 蒋树斌,罗顺忠,雷勇,等. <sup>153</sup>Sm-TTHMP 的合成及在小鼠体内的分布[J]. 核化学与放射化学,2002,24(2):105~108.
- [4] 蒋树斌,罗顺忠,邓侯富,等. <sup>188</sup>Re-TCTMP 的合成及在小鼠体内的分布[J]. 核化学与放射化学,2003,25(1):26~30.
- [5] Deng Hou-fu, Tan Tian-zhi, Luo Shun-zhong, et al. Radiopharmaceutical (<sup>153</sup>Sm-EDTMP) Therapy of

- Skeletal Metastases: Clinical Application in 350 Patients[Z]. www.jradiology.org.
- [6] Neves M, Gano L, Pereira N, et al. Synthesis, Characterization and Biodistribution of Bisphosphonates Sm-153 Complexes: Correlation With Molecular Modeling Interaction Studies[J]. Nucl Med Biol, 2002, 29:329 ~ 338.
- [7] Volkert W A, Hoffman T J. Therapeutic Radiopharmaceuticals[J]. Chem Rev, 1999, 99:2 269 ~ 2 292.
- [8] 罗顺忠, 蒲满飞, 谯健, 等.  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 在羟基磷灰石上的吸附[J]. 核技术, 1996, 19(4):236 ~ 240.
- [9] 罗顺忠, 蒲满飞, 李玉谦, 等. 骨肿瘤治疗药物的研究.  $^{153}\text{Sm}$  及  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP 的制备[J]. 核化学与放射化学, 1991, 13(4):233 ~ 236.
- [10] 蒋树斌, 罗顺忠, 邴文增, 等. Sm-EDTMP 水溶液热力学平衡模拟[J]. 化学研究与应用, 2004, 16(3):336 ~ 339.
- [11] Konstantin Popov, Elina Niskanen, Hannu Ronkkö, et al.  $^{31}\text{P}$  NMR Study of Organophosphate Protonation Equilibrium at High pH[J]. New J Chem, 1999, 23:1 209 ~ 1 213.
- [12] Konstantin Popov, Hannu RönkkömÄki, Laurih J L. Critical Evaluation of Stability Constants of Phosphonic Acids[J]. Pure Appl Chem, 2001, 73(10):1 641 ~ 1 677.
- [13] Charmaine G. Biospeciation, by Potentiometry and Computer Simulation, of Sm-EDTMP, a Bone Tumor Palliative Agent[J]. BioMetals, 1996, 9:351 ~ 361.
- [14] Jarvis N, Wagener J, Jackson G, et al. Metal-ion Speciation in Blood Plasma as a Tool for Elucidating the *in vivo* Behaviour of Radiopharmaceuticals Containing  $^{153}\text{Sm}$  and  $^{166}\text{Ho}$  [J]. J Chem Soc, Dalton Trans, 1995, 24(9):1 411 ~ 1 415.
- [15] Goeckeler W F, Stoneburner L K, Kasi L P, et al. Analysis of Urine Samples From Metastatic Bone Cancer Patients Administered  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP [J]. Nucl Med Biol, 1993, 20(5):657 ~ 661.
- [16] Turner J H, Martindale A A, Witt G C, et al. Samarium-153 Chelate Localization in Malignant Melanoma[J]. Eur J Nucl Med, 1987, 13:432 ~ 438.

## Determination of the Stability Constants of Sm-EDTMP and Their Speciation in Plasma Model

JIANG Shu-bin, CHENG Xiao-jun, LUO Shun-zhong,  
BING Wen-zeng, WANG Guan-quan, XIONG Xiao-ling

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

**Abstract:** The cumulative protonation constants of ethylenediamine-N,N,N',N'-tetramethene phosphonic acid (EDTMP,  $\text{LH}_8$ ) and the stability constants of its  $\text{Sm}(\text{III})$  complexes are determined by pH-potentiometry at  $(37.0 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ . The experimental data are analyzed with the software package Hyperquad 2000. The first protonation constant  $\lg K_1 = 12.90$  of EDTMP is taken from literature. The following values are found:  $\lg K_2 = 22.69 \pm 0.02$ ,  $\lg K_3 = 30.54 \pm 0.03$ ,  $\lg K_4 = 36.93 \pm 0.02$ ,  $\lg K_5 = 42.15 \pm 0.01$ ,  $\lg K_6 = 45.02 \pm 0.03$ ,  $\lg K_7 = 46.14 \pm 0.02$  for EDTMP, and  $\lg K_{\text{SmL}} = 22.62 \pm 0.02$ ,  $\lg K_{\text{SmLH}} = 29.93 \pm 0.02$ ,  $\lg K_{\text{SmLH}_2} = 36.18 \pm 0.03$  for Sm-EDTMP. The speciation studies indicate that EDTMP exists principally in the form of  $\text{LH}_3$ , and  $\text{Sm}(\text{III})$  in the forms of  $\text{SmLH}$  and  $\text{SmL}$  at physiological pH. Plasma thermodynamic equilibrium model simulation shows that  $\text{SmLH}$  and  $\text{SmL}$  are the predominant species of  $^{153}\text{Sm}$  in blood after intravenous injection of  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP. The existence of  $^{153}\text{Sm}$  as negatively charged  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP complexes in blood could explain why the administrated  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP is mainly excreted by kidneys. The complexation of  $\text{Ca}^{2+}$  by plasma EDTMP is found negligibly small, and loss of blood calcium would not be a problem during the palliative therapy of bone tumor.

**Key words:**  $^{153}\text{Sm}$ ; EDTMP; stability constant; speciation