

^{211}At 的色层分离和放射性扫描色谱测量*

弋昌厚 周懋伦 金树珊 许道权 金建南 张叔渊

(四川大学化学系, 成都)

(四川大学原子核科学技术研究所, 成都)

本文报道 ^{211}At 的色层分离及其在FJ-2109型自动扫描色谱仪上的放射性测量方法。为了使测量达到最佳化, 在二维“窗图”上选择道宽和扫描速度, 有一个测量条件的狭窄区域给出好的放射性计数。这种实验设计和分析方法, 既简便、快速且准确, 适用于 β 或 γ 放射性核素的扫描色谱测量。

还研究了在1.2m回旋加速器上用27MeV α 粒子束辐照Bi靶产生的 ^{211}At 的吸附色层。在特制的石英蒸馏器中干法蒸馏, 并经硅胶柱分离纯化使 ^{211}At 得到最佳分离。 ^{211}At 放射性薄层色谱和纸色层表明, 二甲基甲酰胺的纸色层 R_f 大于用氯仿-乙醇以硅胶G, 硅胶H或氧化铝为固定相的 R_f 。游离态的 ^{211}At 或氧化 Na^{211}At 能制得 ^{211}At -尿嘧啶标记化合物, 放射性产额依赖于 ^{211}At 浓度, 反应温度和时间。

关键词 ^{211}At , 色层分离, 自动扫描色谱。

一、前言

元素砹没有稳定同位素, 用加速器制备纯 α 辐射体 $^{211}\text{At}^{[1]}$, 其半衰期为7.21小时, 是卤素核素中唯一的短寿命 α 衰变核素。 ^{211}At 经过 α 衰变和EC衰变, 释放5.87MeV和7.45MeV的 α 粒子, 其射程在水中为60—65 μm , 在软组织中约为6个细胞范围, 单位长度射程的能量损失约为113keV/ $\mu\text{m}^{[2]}$ 。近年来由于生物医学中可能应用这种 α 核素载于单克隆抗体治疗恶性肿瘤, ^{211}At 及其标记化合物受到了各国科学家的高度重视 $^{[3]}$ 。设想 ^{211}At 标记的单克隆抗体, 同恶性肿瘤组织上的抗原专一性结合, 它所辐射的 α 射线全部被肿瘤组织吸收, 对肿瘤细胞造成极大损伤, 而同时利用其伴随的X射线和 γ 射线进行CT扫描, 达到对肿瘤准确的体外定位诊断。目前已报道 ^{211}At 在组织器官中的分布和吸收剂量 $^{[4, 5]}$, ^{211}At 的放射性药物和药效 $^{[6-11]}$, 以及治疗肿瘤的应用研究 $^{[2, 12]}$ 。

我们在国产1.2m回旋加速器上, 利用27MeV α 粒子束, 通过 $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ 核反应制备 ^{211}At 。由于 ^{211}At 半衰期短, 用常规的色层分离和测定方法, 难于有效地进行 ^{211}At 标记化合物的合成、纯化和鉴定。为获得核纯 α 辐射体 ^{211}At , 纯化和鉴定 ^{211}At 的标记化合物, 本文报道 ^{211}At 的色层分离和“窗图”法选择放射性扫描色谱测量的道宽和扫描速度, 并且探讨了重要标记化合物 ^{211}At -尿嘧啶的合成。

* 本文系国际核化学与放射化学会议 (ICNR'86) 上的报告。

1986年3月3日收到。

二、仪器和试剂

放射性 β , γ 扫描色层仪, FJ-2109 (西安262厂); 紫外、可见薄层扫描仪, C-RIB (日本岛津)。

5-氟尿嘧啶, 针剂, 50mg/ml (南通第二制药厂); 尿嘧啶, 实验试剂 (上海试剂二厂)。氯胺T, 分析纯 (北京化工厂)。三氯甲烷, 无水乙醇, 二甲基甲酰胺, 化学试剂, 硅胶等均为分析纯 (成都化学试剂厂)。

三、结果和讨论

1. “窗图”法选择放射性扫描色谱测量最佳条件

放射性扫描色谱仪, 能快速连续测量薄层分析和纸层析样品的 β , γ 放射性物质的分布, 并能准确完成定性和定量分析, 从测量结果可以直接读出各组份含量及 R_f 值等重要参数。因此, 它能在放射学, 生物学, 医学, 农学以及其它领域中广泛应用。

放射性扫描色谱测量是通过计算机进行色层板的动态控制并计算出放射性探测结果的。在国产FJ-2109 β , γ 放射性扫描色谱仪上, 除了控制探头测量条件外, 人机对话时需要输入14项参数。因此, 获得精确结果的关键在于测量条件的选择。

影响测量结果的因素包括放射性探测部分有探头的工作电压, 死时间, 阈值, 道宽和狭缝宽度; 放射性扫描部分有扫描速度, 扫描长度, 前沿线, 扫描方式, 步长, 扫描次数, 单位长度的样品数, 预置测量起点和原点前沿位置。对这些测量条件分析表明, 分析器的道宽和扫描速度是影响放射性测量结果的重要因子, 其它因素在确定的测量体系中是一定的。

在研究多因子体系时, 通常是单独地研究一个因素变化的影响, 即如果研究某个因素是怎样影响一个系统, 那就保持其它的因素不变, 仅改变感兴趣的某个因素; 这样会迁到一个问题就是当一个体系中某一因素单独起作用时对体系的影响不大, 而当这个因素与另一个因素共同起作用时, 对体系的影响则很大。在这种情况下, 单因子的方法是不能解决问题的。

本文建议采用双因子“窗图”法选择放射性扫描色谱测量的最佳条件。这种方法同时考虑两个因素对体系的影响, 即在二维图象中作出相关的曲面图^[1,3]。

图1为 ^{211}At 放射性扫描色谱测量时, 扫描速度和道宽对放射性计数的影响。从得到的“窗图”中发现, 随着扫描速度的减小和道宽的增加, 曲面达到最高处。图中(A, d)处, 即扫描速度40cm/h, 道宽4.0V时, 放射性计数达到最大值15445次, 为二因子选择的最佳测量条件; 图中(D, a)处, 即扫描速度240cm/h, 道宽2.0V时为计数最小值674次。

在二维图象中, 实际包含了单因素变化的结果, 并且全面地反映了两个因素对结果的影响。图1中曲线a是固定道宽2.0V和其它条件测得的扫描速度对放射性计数的影响, 可以得出扫描速度对计数影响不大; 曲线d则是固定道宽为4.0V和其它条件时测得的扫描速度对放射性计数的影响, 可以得出扫描速度急剧影响计数的相反结论。当固定扫描速度为40cm/h和其它条件时, 测得道宽对放射性计数影响曲线A, 得出道宽剧烈影响计数; 当固定扫描速度为240cm/h和其它条件时, 测得道宽对放射性计数的影响曲线D, 得出道宽对计数影响不大的

的相反结论。由此可见,如果仅用单因子变化的方法,这种情况下很难得到最佳测量条件。

在使用“窗图”的情况下,参考第三因素影响的曲线,可以找到三因子测量的优选条件。图2为道宽对放射性平均本底计数的影响,图中数据为三次测量所得平均本底计数。当4.0V道宽,40cm/h扫描速度时,平均本底计数达110次。由于放射性测量要求小的本底计数,参照图1看出:在(A,c)处,即道宽2.5V,扫描速度40cm/h,放射性计数达到9803次。这时图2中平均本底计数58.1次,较道宽4.0V时降低一半。这样,考虑降低本底计数在内的三因子优选测量条件是道宽2.5V,扫描速度40cm/h。

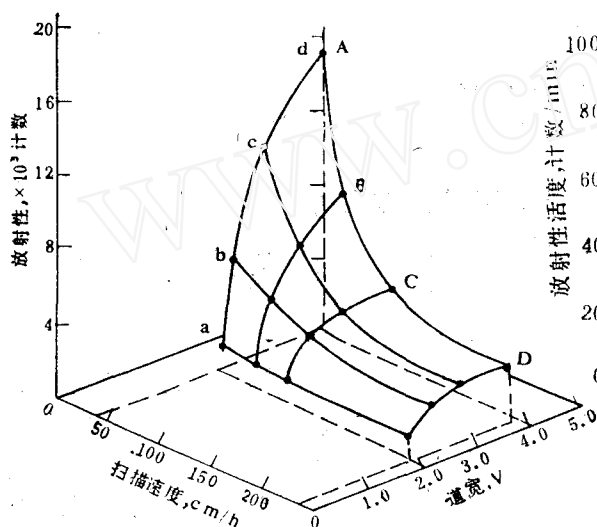


图1 扫描速度和道宽对放射性计数的影响

A, B, C, D——道宽变化曲线;
a, b, c, d——扫描速度变化曲线。

图3为扫描速度和道宽对 R_f 值的影响,图中 R_f 值由FJ-2109放射性自动扫描色谱仪测量和计算给出。用“窗图”法得到 R_f 值为0.6的平面,表明道宽和扫描速度对 R_f 值无影响。这同色谱理论分析的结果一致。

2、 ^{211}At 色层分离的最佳条件

(1) ^{211}At 的色层分离条件 在

1.2m 回旋加速器上用能量 27MeV

的 α 粒子轰击铋靶,通过核反应 $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ 制备纯 α 放射体 ^{211}At ,分离方法的选择是关键步骤。由于 ^{211}At 在高温下挥发,在 ^{211}At 制备时,我们采用干法蒸馏,硅胶色层柱吸附来分离纯化 ^{211}At 。所选择的吸附色层分离的最佳条件如下:

将80—100目的色层硅胶预先经2mol/l NaOH浸泡3小时,洗涤后再用热浓 HNO_3 浸泡半小时,然后洗至中性,烘干,装成内径 $\phi=2\text{mm}$,柱长 $L=30\text{mm}$ 的色层柱。向特制的石英蒸

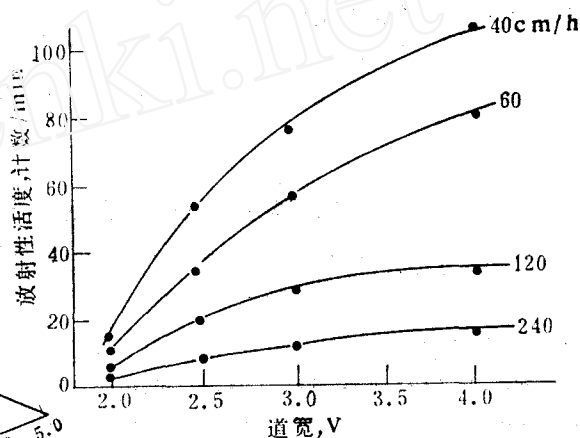


图2 道宽对放射性平均本底计数的影响

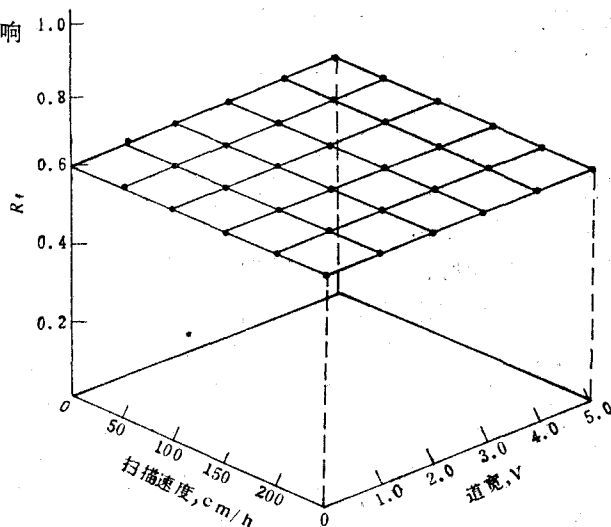


图3 扫描速度和道宽对 R_f 值的影响

馏装置送入 O_2 和 N_2 ,在 $600^\circ C$ 预热2小时。为了避免铋被蒸出,须将铋氧化。核反应后的铋靶,经丙酮清洗后放入蒸馏装置,装上硅胶柱,首先保持 O_2 流量为 $80 ml/min$,少量 N_2 ,在 $00^\circ C$ 下加热30min使铋氧化。再通入1:1的 O_2 和 N_2 (各 $40 ml/min$),升高温度到 $720^\circ C$,蒸馏At 2小时后,迅速降温。取下硅胶柱,用新配制的 $0.1 mol/l NaOH + 0.01 mol/l NaHSO_4$ 淋洗,得到碱性介质的 $NaAt$ 。淋洗体积为1—2ml, ^{211}At 的总活度可以大于 $8 \times 10^8 Bq$ 。根据 α 能谱分析的结果,纯化制得的 ^{211}At 样品中没有发现任何明显的其他 α 放射性杂质。

(2) ^{211}At 的薄层和纸色层分离条件 在进行 ^{211}At 标记化合物合成时,采用薄层和纸色层方法分离和鉴定,具有简便、快速、准确和适应性广的优点。为此,我们研究了 ^{211}At 离子薄层分离的最佳条件。

层析板的制备 比较以硅胶G,硅胶H和氧化铝色层粉为固定相的结果,我们采用硅胶G进行 ^{211}At 的分离和定性鉴定。将分析纯的硅胶G,用6%羧甲基纤维素钠的水溶液调成稀度适宜的糊状,在玻板上制成厚度约0.5mm的层析板。在室温下晾干,在 $90-100^\circ C$ 下烘30min,再晾至室温随即点样。

展开剂 分别选用1:1, 2:1, 3:1以及4:1氯仿和乙醇的不同混合液,置于密闭色层槽中展开样品。结果表明,当 $CHCl_3:EtOH=4:1$ 时, $NaAt$ 样品的 R_f 值达到0.22,展开时间约7min, ^{211}At 标记嘧啶化合物的 R_f 值高于0.45,有利于 ^{211}At 离子及其标记化合物的分离。

用Whatman滤纸进行纸色层分离,结果表明,当选用二甲基酰胺(DMF)为展开剂时, $NaAt$ 样品的 R_f 值可以达到0.95,展开时间约1小时, ^{211}At 标记嘧啶化合物的 R_f 值低于0.7,可用于 ^{211}At 离子及其标记化合物的分离和鉴定。

3. ^{211}At -尿嘧啶的标记和色层分离

尿嘧啶是已经用于临床的肿瘤治疗药物,将 ^{211}At 稳定地标记在尿嘧啶上治疗肿瘤是一种新的尝试。为此我们研究了 ^{211}At -尿嘧啶的标记和鉴定方法。

^{126}I , ^{83}Br 和 ^{36}Cl 可以分别与5-卤素尿嘧啶发生同位素交换^[14-16]。由于不存在天然的碲化物, ^{211}At 的同位素交换难以实现。注意到碲属第六周期,离子半径大, At^- 的水化趋势不如 F^- , $C-F$ 键应较 $C-At$ 键的能量更大,实现 ^{211}At -尿嘧啶的合成是困难的,设想 ^{211}At 或 $Na^{211}At$ 和5-氟尿嘧啶(5-FU)或尿嘧啶(U)能在一定条件下发生反应,以制备 ^{211}At -尿嘧啶(^{211}AtU)。

(1) 反应条件 将氧气和氮气流携带出的游离态 ^{211}At ,直接通入含0.1ml二甲基甲酰胺(DMF)和1ml 5-FU(50mg/ml)的微型三颈瓶中反应,于继续通入氮气下加热至 $110^\circ C$,保持反应1.5小时。按前述薄层分离的最佳条件,将反应产物用 $CHCl_3:EtOH=4:1$ 展开液进行薄层色谱分离。

(2) 色层鉴定 色层板经碘蒸气熏,显色,同5-FU标准样比较,呈现原点,AtU和5-FU黄色斑点,定性表明 ^{211}At 的标记。

在C-RIB岛津薄层扫描谱仪上, $\lambda_{max}=420nm$ 处扫描,结果如图4所示。在FJ-2109放射性扫描谱仪上测量,结果如图5所示。色谱图证明, ^{211}At 标记尿嘧啶的反应已经实现,产额为45%。

(3) 影响因素 在 $110^\circ C$ 下,反应的产额-时间曲线如图6。当反应在 $110^\circ C$ 下进行,随反应时间增加,反应产额亦增大,反应时间超过1.5小时,产额则下降。当反应在 $150^\circ C$ 下进

行时, 未能实现反应。这可能是由于长时间高温加热的缘故。

将0.1mol/l NaOH+0.01mol/l NaHSO₃淋洗得到的 Na²¹¹At 溶液, 直接与 5-FU 在 DMF 存在下加热, 无论改变温度或改变反应时间均未实现反应 (图7)。

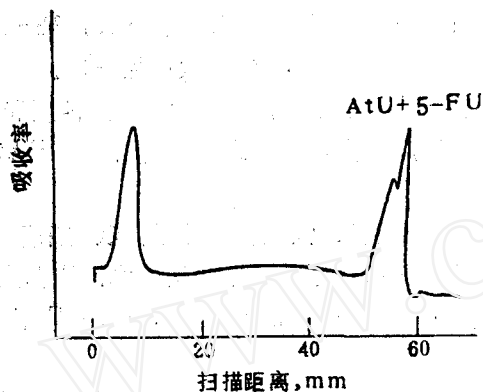


图4 反应产物的薄层扫描色谱
 $\lambda_{\max}=420\text{nm}$ 。

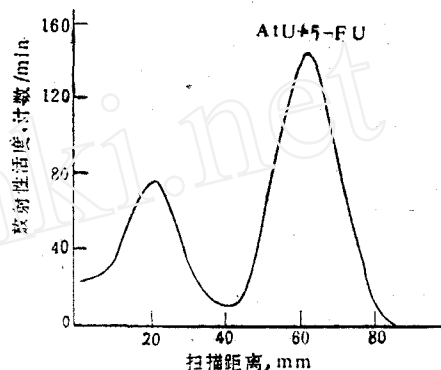


图5 反应产物的放射性扫描色谱

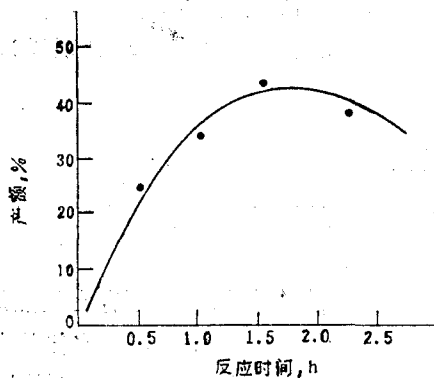


图6 反应温度110°C时的产额-时间曲线

将尿嘧啶溶于热水, 直接加入 Na²¹¹At 溶液, 用磷酸缓冲溶液调节 pH=7.4, 再加入新鲜配制的氯胺 T 溶液, 置于 80°C 水浴中搅拌反应 30min, 用偏重亚硫酸钠使反应终止。用硅胶薄层色谱分离, 得到 ²¹¹At-尿嘧啶化合物产额约 50%。

由此可见, 同碘的标记相似, 游离态 ²¹¹At 和用氯胺 T 氧化 Na²¹¹At 为元素砷, 能实现 ²¹¹At 的标记。放射性产额依赖于 ²¹¹At 的浓度, 反应温度和反应时间。

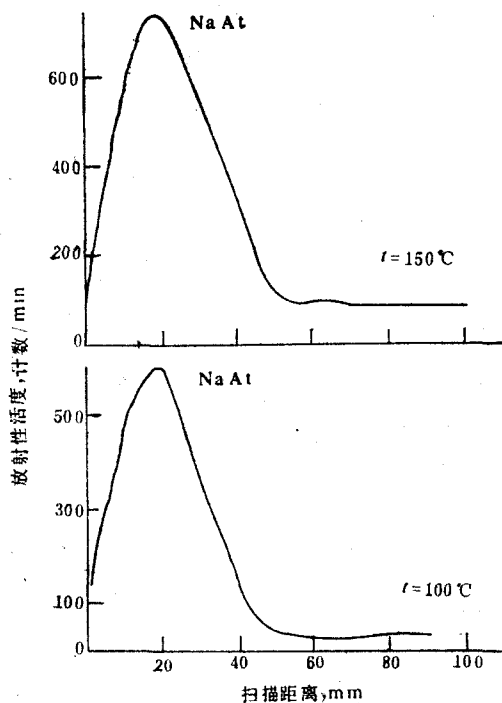


图7 NaAt同5-FU反应产物的色谱图
反应时间: 1.5小时。

参 考 文 献

- [1] Hamilton, J.G.et al., *Proc.Nat.Acad.Sci., USA*, 26, 483 (1940).
- [2] Bloomer, W.D.et al., *Science*, 212, 340 (1981).
- [3] Harrison, A.et al., *Int.J.Appl.Radiat.Isotop.*, 35 (11), 1005 (1984).
- [4] Borras, C., *Phys.Med.Biol.*, 22, 118 (1977).
- [5] Harrison, A.et al., *Health Physics*, 46 (2), 377 (1984).
- [6] Visser, G.W.M.et al., *Int.J.Appl.Radiat.Isotop.*, 31, 275 (1980).
- [7] Visser, G.W.M.et al., *Int.J.Nucl.Med.Biol.*, 7,79(1980).
- [8] Venghan, A.T.M.et al., *J.Radioanal.Chem.*, 64, 33 (1981).
- [9] Brown, I., *Int.J.Appl.Radiat.Isotop.*, 33, 75 (1982).
- [10] Brown, I., *Radiochem.Radioanal.Lett.*, 53, 342 (1982).
- [11] Varghan, A.F.M.et al., *Int.J.Radiat.Oncology Biol.Phys.*, 8, 1943 (1982).
- [12] Bloomer, W.D.et al., *Int.J.Radiat. Oncology Biol.Phys.*, 10, 341 (1984).
- [13] Nickel, J.H.et al., *Liquid Chromato.*, 1, 414 (1983).
- [14] Lee, Y.W.et al., Synthesis and Applications of Isotopically Labeled Proceedings of an International Symposium, Kansas city, MO, USA, 6-11 June 1982, p.203-204.
- [15] Helus, F.et al., *Radiochem.Radioanal.Lett.*, 32, 311 (1978).
- [16] Pfeider, W.et al., *Israel J.Chem.*, 6, 603 (1968).

CHROMATOGRAPHIC SEPARATION OF ^{211}At AND A METHOD FOR THE MEASUREMENT OF RADIO- ACTIVITY IN THE AUTOMATIC CHROMATO- GRAPHY SCAN SYSTEM

YI CHANGHOU

(Sichuan University, Chengdu)

ZHOU MAOLUN JIN SUSHAN

XU DAOQUAN JIN JANNAN ZHANG SHUYUAN

(Institute of Nuclear Science and Technology, Sichuan University, Chengdu)

ABSTRACT

Chromatographic separation of ^{211}At and a method for the measurement of radioactivity in Model FJ-2109 automatic chromatography scan system are reported. To optimize the measurement of radioactivity, the channel width and the scan speed are selected on two-dimensional "window diagram" and a narrow region of the measurement conditions that will give acceptable radioactivity counts is found. The method is convenient, efficient and accurate.

(下转第240页, Continued on p.240)

INFRARED SHIFT OF COMPLEXES OF ISOTOPIC LITHIUM SALTS WITH CROWN ETHER

LI SHENSHENG LUO WENZONG WANG DEXI

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

ABSTRACT

The complexes of LiTFA(lithium trifluoro acetate), LiSCN, LiTNA (lithium picrate), LiClO_4 , LiBr and LiCl isotopic salts with benzo-15-crown-5 have been prepared and their infrared absorption spectra investigated. Three peaks in the far infrared region which show remarkable isotopic shift are observed.

Key words Isotopic shift, Complex of lithium salt, Benzo-15-crown-5.

(上接第219页, Continued from p.219)

Absorption chromatography of ^{211}At produced by irradiating Bi target with 27 MeV helium particles using 1.2m cyclotron has been investigated. After the nuclear reaction $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$, the Bi target is oxidized by oxygen at 500°C and ^{211}At is distilled by $\text{O}_2/\text{N}_2(V/V=1:1)$ sweeping at a temperature of 720°C in a quartz still and ^{211}At is adsorbed on a silica gel column.

R_f of ^{211}At shows higher value on paper chromatography with dimethyl formamide than on silica gel G, silica gel H or aluminum oxide TLC with chloroform-methanol. The synthesis of ^{211}At -uracil indicates that it can be prepared by free ^{211}At or by oxidizing Na^{211}At and the radiochemical yield depends on ^{211}At concentration, reaction temperature and time.

Key words ^{211}At , Chromatographic separation, Automatic scan chromatography.