

# 骨肿瘤治疗药物的研究

## I. $^{153}\text{Sm}$ 及 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP的制备

罗顺忠 蒲满飞 李玉谦 刘中林

张昌英 赵鹏骥 傅依备

(西南核物理与化学研究所,成都)

邓侯富

(华西医科大学附一院核医学科,成都)

作者用天然丰度的钐氧化物( $\text{Sm}_2\text{O}_3$ ,  $^{152}\text{Sm}$ 丰度为26.7%)作靶料,在中子注量率为 $4 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$ 的条件下,照射时间大于110h,可得核纯很高.比度不低于 $5.18 \text{ GBq}(140 \text{ mCi}) / \text{mg Sm}_2\text{O}_3$ 的 $^{153}\text{Sm}$ . $^{153}\text{Sm}$ 与EDTMP(乙二胺四甲撑磷酸)络合条件的研究表明,在pH为8—10的范围内,沸水浴中反应30min, $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP产率大于98%.采用 $^{153}\text{Sm}$ 示踪法测定了 $\text{Sm}(^{153}\text{Sm})$ -EDTMP的组成,结果证明, $\text{Sm}(^{153}\text{Sm})$ 与EDTMP络合组成为1:1. $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP稳定性实验结果表明:在络合物形成后的一个星期内,产率基本不变.

**关键词** 骨肿瘤, 治疗药物,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP.

### 一、前言

许多癌症最终总是广泛转移至骨骼系统.尽管通常采用手术、激素疗法、体外辐照及化疗等手段,但是效果往往不理想,而且病人都避免不了要忍受骨骼系统损坏而引起的极度痛苦.

过去,研究得最多的是 $^{32}\text{P}$ 标记的正磷酸盐<sup>[1,2]</sup>和二磷酸酯<sup>[3]</sup>.由于 $^{32}\text{P}$ 能引起造血功能下降,使得 $^{32}\text{P}$ 标记物在治疗中的应用受到限制.不少人对 $^{89}\text{Sr}$ 在骨癌治疗中的应用作了研究<sup>[4-6]</sup>,虽然不存在血液毒性问题,但是由于 $^{89}\text{Sr}$ 仅发射 $\beta$ 粒子,不能预测其生物分布及治疗性质.最近, Eisenhut等<sup>[7]</sup>,用 $^{131}\text{I}$ 标记的苜蓿二磷酸酯对骨癌患者作了治疗,给出了令人鼓舞的结果.但是 $^{131}\text{I}$ 核性质不够理想,发射 $\gamma$ 光子能量太高,不适合 $\gamma$ 扫描显像.

国家自然科学基金资助课题

1990年9月24日收到,1991年4月16日收到修改稿.

$^{153}\text{Sm}$ 具有优良的核性质(半衰期1.95d;  $\beta$ 能量分别为0.64MeV (30%)、0.71MeV (50%)和0.81MeV (20%);  $\gamma$ 光子能量为103keV (28%))。它是较理想的用于肿瘤治疗的放射性核素。1986年, Goeckeler等<sup>[8]</sup>对一系列 $^{153}\text{Sm}$ -2,4磷酸酯络合物进行了研究,发现 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP对骨组织(尤其是病变骨组织)有很高的亲和力。此后,若干学者对该络合物的生物性质、肿瘤抑制效果以及辐射剂量等进行了研究,证明 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP是很有希望的骨肿瘤治疗剂。

$^{153}\text{Sm}$ -EDTMP作为骨肿瘤治疗剂的研究,国内尚属空白。本文用天然丰度的 $\text{Sm}_2\text{O}_3$ 作靶料,制备放射性核素 $^{153}\text{Sm}$ ,研究了 $^{153}\text{Sm}$ 与EDTMP络合的最佳条件及其稳定性,并采用 $^{153}\text{Sm}$ 示踪法测定该络合物的组成。

## 二、实验部分

### 1. 主要试剂和仪器

$\text{Sm}_2\text{O}_3$ 光谱纯、进口; EDTMP,中国科学院上海药物研究所提供; FH-454定标器; S-80多道 $\gamma$ 谱仪。

### 2. 实验方法

(1)  $^{153}\text{Sm}$ 的制备 将一定量的靶料装于石英瓶中,封口后送入西南核物理与化学研究所300号反应堆,在中子注量率为 $4 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$ 下照射110h。将辐照后的石英瓶(冷却12h)捣碎,加入少量2mol/l HCl,微热,待靶料溶解后,用二次蒸馏水稀释。核纯和放射性活度用S-80多道 $\gamma$ 谱仪测量。

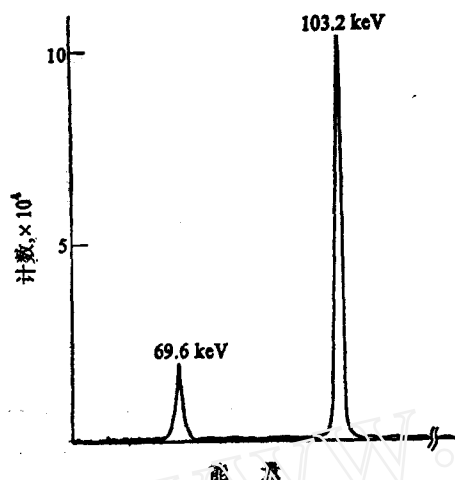
(2)  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP的制备 在一反应器中,加入一定量EDTMP和 $^{153}\text{SmCl}_3$ 溶液,调节pH至适当范围,将反应器封口,放入沸水浴中反应。络合物放射性纯度用纸层析法分析,展开体系为吡啶:乙醇:水=1:2:4 ( $V/V$ )。未络合的游离 $^{153}\text{Sm}$ 的 $R_f$ 值为0;  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP的 $R_f$ 为0.7。放射性用FH-454定标器测量。

(3)  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP组成的测定 按上述络合物的制备程序,加入3.7MBq (0.1mCi)  $^{153}\text{Sm}$ 示踪,制得Sm浓度一定、配体EDTMP浓度不同的一系列络合物。放射性用纸层析法求得络合物Sm( $^{153}\text{Sm}$ )-EDTMP和未络合的Sm( $^{153}\text{Sm}$ )离子的相对含量。

(4)  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP的稳定性 将制备好的 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP(络合产率 $>98\%$ )在室温下(20℃左右)放置,采用上述的放射性纸层析法测量络合产率的变化。

## 三、结果与讨论

1. 天然丰度钐氧化物( $\text{Sm}_2\text{O}_3$ )制备 $^{153}\text{Sm}$  由于浓缩 $\text{Sm}_2\text{O}_3$ 靶料价格昂贵且国内市场难买到,我们采用天然丰度的 $\text{Sm}_2\text{O}_3$ ( $^{153}\text{Sm}$ 丰度为26.7%)为靶料,选择了适合的照射条件,即中子注量率为 $4 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$ 、照射时间不低于110h,得到了比度 $>5.18 \text{ GBq}$  (140mCi)/mg  $\text{Sm}_2\text{O}_3$ 的放射性 $^{153}\text{Sm}$ 。用S-80多道 $\gamma$ 谱仪测得的 $\gamma$ 能谱图示于图1,除 $^{153}\text{Sm}$ 的主要 $\gamma$ 峰外,无其它杂质存在。

图1  $^{153}\text{Sm}$ 的 $\gamma$ 能谱图

$^{152}\text{Sm}$ 的(n,  $\gamma$ )反应截面很大(206b), 经反应堆照射可得高比度的 $^{153}\text{Sm}$ 。利用如下的核反应产额公式可求得产物中各产核的含量。

$$A = N\sigma\phi(1 - e^{-\ln 2/t_{1/2} \cdot T})$$

式中 $A$ —产核活度;  $N$ —靶料中靶原子数目;  $\sigma$ —靶核的反应截面;  $\phi$ —中子注量率;  $t_{1/2}$ —产核半衰期;  $T$ —照射时间。按照照射条件( $\phi = 4 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$ ,  $T = 110 \text{ h}$ ), 在辐照后冷却12h时, 计算结果表明产物中各种放射性杂质核素含量皆小于 $10^{-6}$ , 这与实验结果(见图1)是吻合的。所以, 用天然丰度 $\text{Sm}_2\text{O}_3$ 作靶料制备放射性核素 $^{153}\text{Sm}$ 是可行的。

2.  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP的络合条件 (1) 反应体系的pH值: 反应体系的pH值对 $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP产率的影响示于图2。随体系的pH值增大, 络合产率上升; 当pH值为8, 络合产率可达98%, 而pH大于10后, 络合产率由于 $\text{Sm}^{3+}$ 的水解略有下降。配体EDTMP结构如图3所示。

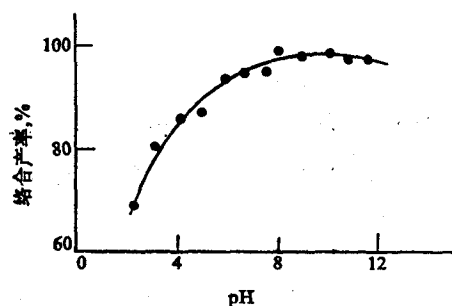


图2 反应体系pH值对络合产率的影响

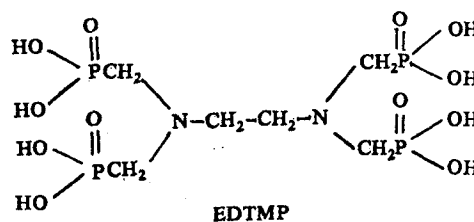


图3 乙二胺四甲撑膦酸(EDTMP)的化学结构

(2) 反应温度和反应时间: 络合产率随反应温度和反应时间不同而变化的曲线示于图4。温度升高, 有利于络合反应的进行。在pH值为9于沸水浴中反应30min, 络合产率可大于98%; 在70 $^{\circ}\text{C}$ 下反应, 最大产率不超过84%; 而在40 $^{\circ}\text{C}$ 和室温下反应, 络合产率分别为62%和28%。

(3)  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP的稳定性:  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP(络合产率 $>98\%$ ) 在室温下纯度随放置时间变化的结果示于图5。在放置过程中, 络合产率变化很小, 放置7d后, 络合产率下降仍不到2%。表明在室温下,  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP是很稳定的。

3.  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP的组成 我们采用常规的等摩尔系列测定络合物组成的方法, 以 $^{152}\text{Sm}$ 示踪, 测定了络合物 $\text{Sm} (^{153}\text{Sm})$ -EDTMP的组成。实验结果如图6所示。从图6可看出, 当反应体系pH值、反应温度和反应时间一定时, 随EDTMP与 $\text{Sm} (^{153}\text{Sm})$ 的摩尔比值的增加, 络合产率显著上升; 当比值大于1后, 产率上升很小; 在比值为1时, 曲线出现拐点。这表明:  $\text{Sm} (^{153}\text{Sm})$ 与EDTMP组成为1:1的络合物。

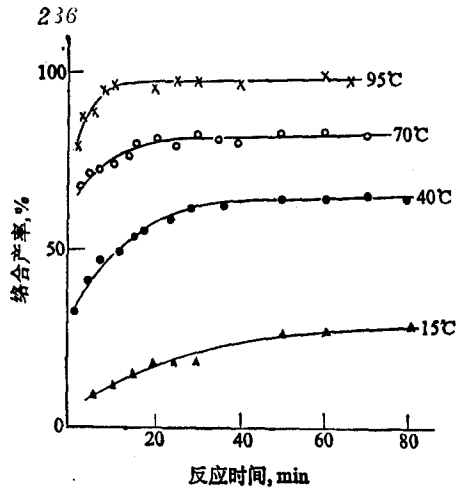


图4 反应温度和时间对络合产率的影响

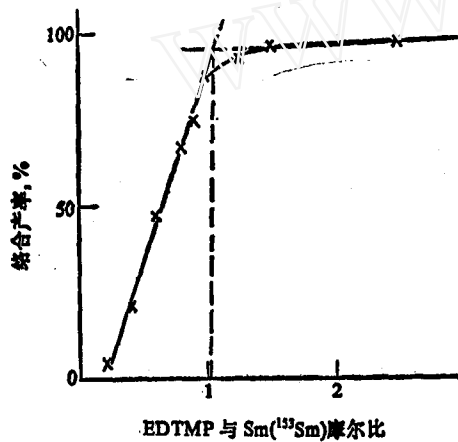


图6 络合产率与EDTMP/Sm(<sup>153</sup>Sm)摩尔比的关系

98%的制备条件。

采用<sup>153</sup>Sm示踪法测定了Sm(<sup>153</sup>Sm)-EDTMP的组成。结果证明:Sm(<sup>153</sup>Sm)与EDTMP的络合比为1:1。

本文的部分工作得到了二〇八室同位素生产组有关同志的帮助,特此致谢。

#### 参 考 文 献

- [1] Joshi, D.P. et al., *JAMA*, **193**, 621 (1965).
- [2] Kaplan, E. et al., *J.Nucl.Med.*, **1**, 1 (1960).
- [3] Potsaid, M.S. et al., *J.Nucl.Med.*, **19**, 98 (1978).
- [4] Lawrence, J.H. et al., *Ann.Intern.Med.*, **33**, 41 (1950).
- [5] Silberstein, E.B. et al., *J.Nucl.Med.*, **26**, 345 (1985).
- [6] Reddy, E.K. et al., *J.Natl.Med.Assoc.*, **78**, 27 (1986).
- [7] Eisenhut, M. et al., *J.Nucl.Med.*, **27**, 1255 (1986).
- [8] Goekeler, W.F. et al., *Nucl.Med.Biol.*, **13**, 479 (1986).

(下转第240页, Continued on p.240)

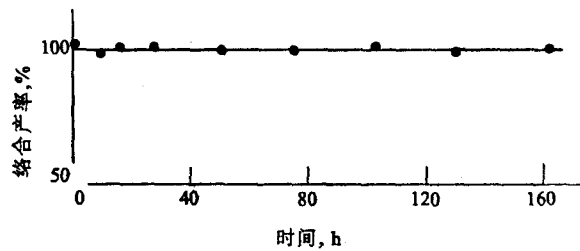


图5 络合产率随放置时间的变化

我们已经完成了<sup>153</sup>Sm-EDTMP的动物实验工作。在小白鼠体内的分布结果表明,<sup>153</sup>Sm-EDTMP血清除快、软组织摄取少、骨骼摄取量高。动物显像效果稍优于骨显像剂<sup>99m</sup>Tc-MDP(甲撑二磷酸)。

#### 四、结 论

本工作中用天然丰度的Sm<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(<sup>152</sup>Sm, 26.7%)为靶料,在中子注量率为4×10<sup>13</sup>n/cm<sup>2</sup>·s、照射时间大于110h的条件下,可获得核纯很高、比度不低于5.18GBq(140mCi)/mgSm<sub>2</sub>O<sub>3</sub>的<sup>153</sup>Sm。

在国内首次制得很有希望的骨肿瘤治疗剂<sup>153</sup>Sm-EDTMP,并建立了络合产率大于

## MEASUREMENT OF FISSION YIELDS FROM $^{235}\text{U}$ FISSION INDUCED BY 24.4 keV NEUTRONS

WANG DUNGMEI ZHANG CHUNHUA TANG PEIJIA LIU DAMING  
GUO JINGRU WANG FANGDING

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

### ABSTRACT

The fission yields of  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{132}\text{Te}$  and  $^{140}\text{Ba}$  from  $^{235}\text{U}$  fission induced by 24.4 keV neutrons are measured radiochemically. The neutron source is an iron filter neutron beam from a swimming pool reactor. The fission number is recorded by polycarbonate film as a fission track recorder, which is immersed in liquid uranium standard targets.

**Key words** Filter neutron beam, Polycarbonate, Fission yield.

(上接第236页, Continued from p.236)

## STUDIES ON BONE TUMOR THERAPEUTIC RADIOPHARMACEUTICALS

I. PREPARATION OF  $^{153}\text{Sm}$  AND  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP  
LUO SHUNZHONG PU MANFEI LI YUQIAN LIU ZHONGLIN  
ZHANG CHANGYING ZHAO PENGJI FU YIBEI

(Southwest Institute of Nuclear Physics and Chemistry, Chengdu)

DONG HOUFU

(Department of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital of Huaxi Medical College)

### ABSTRACT

In this paper,  $^{153}\text{Sm}$  with high radionuclear purity and specific activity (5.18GBq (140mCi) /mg  $\text{Sm}_2\text{O}_3$ ) is prepared by irradiating natural  $\text{Sm}_2\text{O}_3$  ( $^{152}\text{Sm}$ , 26.7%) sample, replacing costly enriched  $\text{Sm}_2\text{O}_3$  target, at a flux of  $4 \times 10^{13} \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$  for a period up to 110h. The yield of  $^{153}\text{Sm}$  complexes with EDTMP is up to 99% at pH 8—10, in boiling water bath for 30min. The formation of  $\text{Sm}(^{153}\text{Sm})$ -EDTMP is measured by  $^{152}\text{Sm}$  tracer technique. The results show that the ratio of  $\text{Sm}(^{153}\text{Sm})$  to EDTMP is 1:1.

**Key words** Bone tumor, Therapeutic radiopharmaceutical,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP.