

文章编号:0253-9950(2008)02-0086-07

# $[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}]^n$ 新型配合物的小鼠体内生物分布

夏皎云<sup>1</sup>, 汪勇先<sup>2</sup>, 于俊峰<sup>2</sup>, 尹端祉<sup>2</sup>

1. 长沙理工大学 化学与环境工程学院, 长沙 410076;

2. 中国科学院 上海应用物理研究所 放射性药物研究中心, 上海 201800

**摘要:** 选择了3种三齿配体(二(2-吡啶甲基)-胺基)-乙胺( $\text{L}^1\text{NH}_2$ )、(二(2-吡啶甲基)-氨基)-乙酸( $\text{L}^2\text{H}$ )和((6-胺基-N-叔丁氧基羰基-己基)-吡啶-2-甲基氨基)-乙酸( $\text{L}^3\text{NH}_2$ ), 用于设计合成新的以  $\text{fac}-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3]^+$  为核心的放射性药物。3种配体在低浓度( $10^{-5}$  mol/L)的条件下, 反应时间小于60 min, 标记率可达90%以上, 放射化学纯度大于92%; 3种标记物的体外稳定性均很高, 标记后24 h内基本不分解。生物分布结果表明, 配合物均能较快地从血液和多数组织器官中清除, 主要通过排泄系统代谢, 并初步探讨了这3个配合物在小鼠体内的生物分布行为可能与它们的脂水分分配系数  $\lg P$  有关。 $\lg P$  值(-0.36)高的配合物 $[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^3\text{NH}_2]$ , 24 h时在各个器官中放射性保留均高于其它2个配合物, 但可能不是唯一的影响因素。总的来说, 3个配基是用  $\text{fac}-[^{188}\text{Re}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$  标记的比较理想的双功能螯合剂。

**关键词:**  $^{188}\text{Re}$ ; 双功能螯合剂; 生物分布

中图分类号: R811.5 文献标志码: A

## Biodistribution of Novel $^{188}\text{Re}$ -Tricarbonyl Complexes in Mice

XIA Jiao-yun<sup>1</sup>, WANG Yong-xian<sup>2</sup>, YU Jun-feng<sup>2</sup>, YIN Duan-zhi<sup>2</sup>

1. College of Chemistry and Environmental Engineering,

Changsha University of Science and Technology, Changsha 410076, China;

2. China College of Radiopharmaceutical Center, Shanghai Institute of Applied Physics,  
Chinese Academy of Science, Shanghai 201800, China

**Abstract:** Three novel tridentate ligands ( $\text{L}^1\text{NH}_2 = \text{bis}(2\text{-pyridylmethyl})\text{-amino}\text{-ethylamine}$ ,  $\text{L}^2\text{H} = \text{bis}(2\text{-pyridylmethyl})\text{-amino}\text{-acetic acid}$ ,  $\text{L}^3\text{NH}_2 = [(6\text{-amino-hexyl})\text{-pyridyl-2-methyl-amino}]\text{-acetic acid}$ ) were used as bifunctional chelating agents for the organometallic precursor  $\text{fac}-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ . The results of labeling condition experiments show that a radiochemical purity higher than 92% can be obtained within 60 min by the reaction of  $\text{fac}-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3]^+$  core in a condition ( $\text{pH} = 7.4$ ) with a very small amount ( $10^{-5}$  mol/L) of these three ligands. The stability experiments *in vitro* demonstrate that  $\text{fac}-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^1\text{NH}_2]^+$ ,  $\text{fac}-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^2\text{H}]$  and  $\text{fac}-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^3\text{NH}_2]$  do not decompose within 24 h ( $37^\circ\text{C}$ , new born calf serum). Biodistributions results indicate that the complexes with tridentate coordinated ligand systems revealed generally a good and fast clearance from all organs and tissues, primarily through the renal-urinary pathway with a small portion retained in

收稿日期: 2007-07-02; 修订日期: 2008-01-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(10405034); 长沙理工大学基金资助项目(1004131)

作者简介: 夏皎云(1974—), 女, 湖南邵阳人, 博士, 无机化学专业

the hepatobiliary tract. The predominant route of excretion, the urinary tract, seems to correlate with the  $\lg P$  values found for the complexes. The highest hepatic retention was found for the complex  $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^3\text{NH}_2]$  with a  $\lg P$  value of  $-0.36$ . On the basis of these experiments, it appears that functionalization of biomolecules with tridentate-chelating ligand systems is feasible for the labeling with  $\text{fac}-[\text{Re}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ .

**Key words:**  $^{188}\text{Re}$ ; bifunctional chelating agents; biodistributions

$\text{fac}-[\text{M}(\text{CO})_3\text{L}]^n$  ( $\text{M}=\text{Re}, ^{188}\text{Re}, ^{99}\text{Tc}^m$ ;  $\text{L}$  为单齿、两齿或三齿功能螯合剂;  $n$  为电荷数) 的模型化合物已得到了广泛的研究<sup>[1]</sup>。主要是化合物  $\text{fac}-[\text{M}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  直接标记生物分子一般不稳定, 只能通过间接标记才能得到体内、体外稳定性好的放射性药物。这些双功能螯合剂中含有 S, N, P 和 O 等配位原子, 其中也包括一些含一个氨基或多个氨基(包括含 N 原子的杂环芳烃)化合物应用于  $\text{fac}-[\text{Re}^m(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  标记<sup>[2-7]</sup>。这些含芳香 N 配位的螯合剂能与  $\text{fac}-[\text{Re}^m(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  形成体内和体外均稳定的模型化合物, 并且已有少量双功能螯合剂运用于生物分子的连接; 但含 S, P 的螯合剂, 在与五价钨和铼配位时比较理想, 在与一价钨和铼时, 螯合能力相对来说较含芳香 N 的螯合剂差, 如硫醚类及三吡唑基硼酸盐类化合物<sup>[8]</sup>。Schibli 等<sup>[9]</sup> 报导了  $\text{fac}-[\text{Re}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$  标记含咪唑环的配合物, 研究了它们在人血清中的体外稳定性, 结果显示这些配合物在体外的稳定性均较差, 而在小鼠体内的稳定性和生物分布没有进一步探索。目前利用双功能螯合剂, 用  $\text{fac}-[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  间接标记生物小分子、蛋白、多肽、单抗等生物分子的报导还很少, 主要是双功能螯合剂的选择还有待探索。

本工作拟研究新型配合物  $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}]^n$  的物理化学性质(电荷、脂水分配系数)、配合物的放射化学合成与分离和体外稳定性实验, 并探索配合物在正常小鼠体内的生物分布行为, 拟通过这些研究得到稳定性、水或脂溶性以及正常小鼠体内的生物分布行为良好的羧基铼化合物, 为新一代的 Re-188 放射性药物的发展奠定基础。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

$\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$  淋洗液, 由上海应用物理研究所生产的  $^{188}\text{W}-^{188}\text{Re}$  医用核素发生器淋洗; AR-2000 型放射性薄层扫描仪, 美国 Bioscan 公司生产; 高

效液相色谱(HPLC)配有 America PDA-100 紫外检测器、P680 泵(美国戴安公司产品)和放射性检测器(美国 Bioscan 公司产品), 流动相为甲醇(A)和磷酸三乙胺缓冲液(TEAP(B),  $\text{pH}=4$ , 浓度为  $1.5 \text{ mol/L}$ ), 梯度法:  $0-3 \text{ min}, 100\% \text{B}$ ;  $3-6 \text{ min}, 75\% \text{B}, 25\% \text{A}$ ;  $6-9 \text{ min}, 66\% \text{B}, 34\% \text{A}$ ;  $9-20 \text{ min}, 0\% \text{B}, 100\% \text{A}$ ;  $20-22 \text{ min}, 0\% \text{B}, 100\% \text{A}$ ;  $22-25 \text{ min}, 75\% \text{B}, 25\% \text{A}$ ;  $25-30 \text{ min}, 100\% \text{B}$ ; DYY-4 型稳压稳流电泳仪, 北京市六一仪器厂; SN-697 型  $\gamma$  计数器, 中国科学院上海应用物理研究所日环仪器厂; Thermomixer 型孵育器, 德国 Eppendorf 公司产品; FJ-391A2 型微机放射性活度计, 北京核仪器厂。昆明雄性小白鼠, 体重约  $20 \text{ g}$ , 由上海松江松连实验动物场提供。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 螯合物 L 的合成** 螯合剂 L 的结构示于图 1, 合成路线见文献<sup>[10]</sup>。L<sup>1</sup>NH<sub>2</sub> 的产率为  $55.6\%$ 。 $R_f = 0.81$  ( $V(\text{二氯甲烷}) : V(\text{甲醇}) = 5 : 1$ , GF<sub>254</sub> 硅胶板)。<sup>1</sup>H NMR ( $\delta_{\text{H}}$ , D<sub>2</sub>O),  $8.33 \sim 8.34$  (d, 2H, PyH),  $7.66 \sim 7.69$  (t, 2H, PyH),  $7.28 \sim 7.29$  (d, 2H, PyH),  $7.24$  (t, 2H, PyH),  $3.72$  (s, 4H, PyCH<sub>2</sub>),  $3.03 \sim 3.06$  (t, 2H, NCH<sub>2</sub>),  $2.84 \sim 2.86$  (t, 2H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)。MS(ESI,  $m/z$ ): 计算值  $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4 + \text{H}]^+$ , 242.32, 测试值为  $243.0$   $[\text{M}+1]^+$ 。

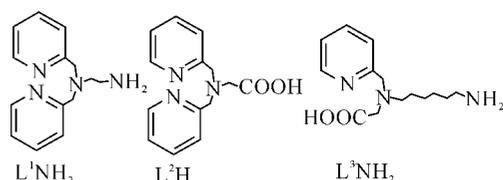


图 1 螯合剂 L 的结构

Fig. 1 Structure of bifunctional chelating agents

L<sup>2</sup>H 的产率为  $41.7\%$ 。IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 分析结果为:  $2940$  (w),  $2910$  (w),  $1720$  (vs),

1 600 (vs), 1 430 (w), 1 350 (w), 1 240 (w), 1 130 (w), 985 (w), 781 (w), 708 (w), 532 (w);  $^1\text{H NMR}(\delta_{\text{H}}, \text{D}_2\text{O})$ : 8.57~8.58 (d, 2H, PyH), 7.86~7.89 (m, 2H, PyH), 7.51~7.53 (m, 2H, PyH), 7.39~7.41 (m, 2H, PyH), 4.34 (s, 4H,  $\text{PyCH}_2$ ), 3.63 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ).

$\text{L}^3\text{NH}_2$  的产率为 79.8%。 $^1\text{H NMR}(\delta_{\text{H}}, \text{CDCl}_3)$ : 8.49~8.50 (d, 1H, PyH), 7.83~7.86 (t, 1H, PyH), 7.49~7.51 (d, 1H, PyH), 7.38~7.40 (t, 1H, PyH), 4.21 (s, 2H, PyH), 3.49~3.53 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.89~2.92 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.56~1.59 (m,

4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.21~1.31 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ). MS(ESI,  $m/z$ ): 计算值  $[\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ , 266.36, 测试值为 266.0  $[\text{M}+1]^+$ .

**1.2.2  $\text{fac-}[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}]^n$  型配合物的放射化学合成** 根据文献[11]分离纯化化合物  $\text{fac-}[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 。纯化后的产物  $900\ \mu\text{L}$   $\text{fac-}[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  与  $100\ \mu\text{L}$  配基 L (L 分别为  $\text{L}^1\text{NH}_2$ ,  $\text{L}^2\text{H}$ ,  $\text{L}^3\text{NH}_2$ , 浓度均为  $10^{-5}$  mol/L) 混合, 在惰性气体的保护下, 在  $75\sim 80\ ^\circ\text{C}$  加热, 水浴  $50\sim 60\ \text{min}$ , 即得反应产物, 合成路线示于图 2。用 TLC 测定反应标记率, 产物使用 HPLC 或 C18 Sep-Pak 柱分离纯化。

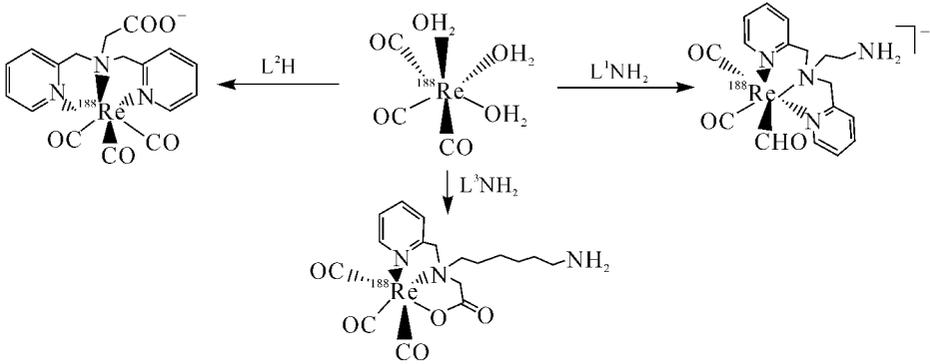


图 2  $\text{fac-}[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}]^n$  型配合物合成路线

Fig. 2 Synthesis of  $\text{fac-}[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}]^n$  complexes

### 1.2.3 $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}]^n$ 型配合物电荷的测定

磷酸盐(0.1 mol/L, pH = 7.4)缓冲液作为电解液。新华滤纸条(20 cm×1.5 cm)先用电解液浸湿, 将配合物 $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^1\text{NH}_2]^+$ 点到原点处, 然后在 150 V 电压下电泳 2 h。取出干燥后, 在放射性薄层扫描仪上测定标记化合物的放射性分布, 分别计算移向正、负极及滞留在原点组分的相对百分比。其余的 2 种配合物用同样的方法在电解液中测定所带电荷。

**1.2.4  $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}]^n$  型配合物脂水分配系数 (lg P) 的测定** 取  $100\ \mu\text{L}$  分离纯化后的  $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^1\text{NH}_2]^+$  (70 MBq), 加到 5 mL 磷酸盐缓冲液(PBS, 0.1 mol/L, pH=7.4)中, 充分混匀, 取出 2 mL 于离心试管中, 再加入 2 mL 正辛醇溶液, 再次混匀后离心分层, 分别取等体积的有机相和水相测定放射性计数, 由有机相和水相计数比的对数计算 $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^1\text{NH}_2]^+$  的脂水分配系

数。其余 2 种标记化合物的脂水分配系数用同样的方法测定。

### 1.2.5 $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}]^n$ 型配合物的体外稳定性

分别取  $200\ \mu\text{L}$  标记化合物  $\text{fac-}[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^1\text{NH}_2]^+$ ,  $\text{fac-}[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^2\text{H}]$  和  $\text{fac-}[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^3\text{NH}_2]$  (活度为 40 kBq/L), 分别加入  $800\ \mu\text{L}$  的小牛血清, 在  $37\ ^\circ\text{C}$  经过 1, 4, 8, 12, 24, 48 h 后, 用 TLC 检测标记物的标记率变化。

### 1.2.6 $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}]^n$ 型配合物的小鼠体内生物分布

取  $\text{fac-}[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^1\text{NH}_2]^+$ ,  $\text{fac-}[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^2\text{H}]$  和  $\text{fac-}[\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^3\text{NH}_2]$  标记液  $100\ \mu\text{L}$  (约 0.8 MBq), 分别通过尾静脉注射到正常小鼠体内, 在不同的时间点分别进行小鼠眼眶取血, 断颈处死, 取出心、肝、脾、肺、肾、肌肉、头骨、肠、胃及血液, 称重, 并用自动  $\gamma$  计数器测量放射性计数。每个时间点做 3 只小鼠, 取其平均值, 计算每克组织百分注射剂量率(%ID/g)。

## 2 结果和讨论

### 2.1 $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^1\text{NH}_2]^+$ 的放射化学合成

以聚酰胺薄膜为固定相, 100% 的乙腈溶液为展开剂, 用薄层层析法 (TLC) 测定反应标记率。  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  的  $R_f = 0.0 \sim 0.1$ , 而游离的  $^{188}\text{Re}-\text{ReO}_4^-$  的  $R_f = 0.3 \sim 0.5$ , 产物的  $R_f = 0.8 \sim 1.0$ 。产物标记率大于 90%。混合物采用 HPLC 分离, 放化纯度高于 95%。  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^1\text{NH}_2]^+$  和  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^1\text{NH}_2]^+$  的 HPLC 分析谱图示于图 3。由图 3 可知,  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^1\text{NH}_2]^+$  的保留时间为 8.4 min, 相应的稳定铼化合物  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^1\text{NH}_2]^+$  [10] 的保留时间为 7.6 min。

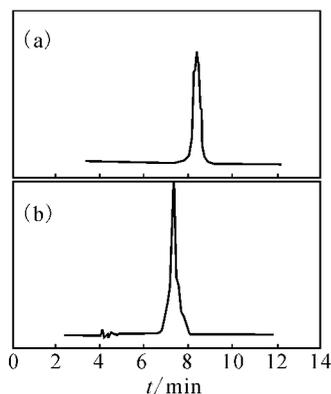


图 3  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^1\text{NH}_2]^+$  (a)

和  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^1\text{NH}_2]^+$  (b) 的 HPLC 分析

Fig. 3 HPLC analysis of  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^1\text{NH}_2]^+$  (a) and  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^1\text{NH}_2]^+$  (b)

### 2.2 $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^2\text{H}]$ 的放射化学合成

以  $\text{GF}_{254}$  硅胶板为固定相, 85% 的甲醇水溶液为展开剂, 用薄层层析法 (TLC) 测定反应标记率。  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  的  $R_f = 0.0 \sim 0.1$ , 而游离的  $^{188}\text{Re}-\text{ReO}_4^-$  的  $R_f = 0.9 \sim 1.0$ , 产物的  $R_f = 0.4 \sim 0.6$ 。产物标记率大于 90%。混合物用 HPLC 分离, 放化纯度高于 92%。  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^2\text{H}]$  和  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^2\text{H}]$  的 HPLC 分析谱图示于图 4。由图 4 可知,  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^2\text{H}]$  的保留时间为 17.5 min, 相应的稳定铼化合物  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^2\text{H}]$  [10] 的保留时间为 16.9 min。

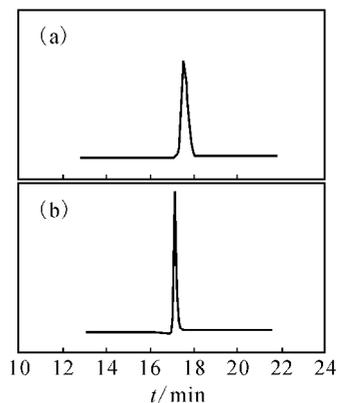


图 4  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^2\text{H}]$  (a)

和  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^2\text{H}]$  (b) 的 HPLC 分析

Fig. 4 HPLC analysis of  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^2\text{H}]$  (a) and  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^2\text{H}]$  (b)

### 2.3 $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^3\text{NH}_2]$ 的放射化学合成

混合物用预处理后的 C18 Sep-Pak 柱分离, 先用水洗去副产物, 再用体积比为 1:1 的甲醇和水洗下产物, 用惰性气体吹干溶剂, 再加 1 mL 水溶解产物, 产物用  $\text{GF}_{254}$  硅胶板点板, 85% 的甲醇水溶液展开,  $R_f = 0.0 \sim 0.1$ , 产物标记率高于 90%。放化纯度大于 92%。  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^3\text{NH}_2]$  和  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^3\text{NH}_2]$  的 HPLC 分析谱图示于图 5。由图 5 可知,  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^3\text{NH}_2]$  的保留时间为 17.0 min, 相应的稳定铼化合物  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^3\text{NH}_2]$  [10] 的保留时间为 16.4 min。

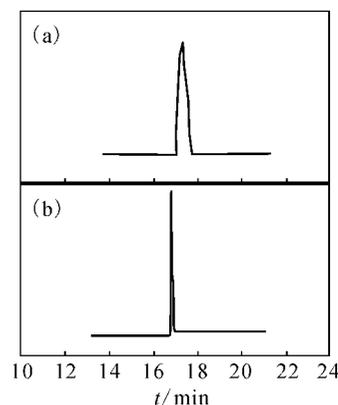


图 5  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^3\text{NH}_2]$  (a)

和  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^3\text{NH}_2]$  (b) 的 HPLC 分析

Fig. 5 HPLC analysis of  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^3\text{NH}_2]$  (a) and  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^3\text{NH}_2]$  (b)

从以上结果可看出:配基  $L^1NH_2$ ,  $L^2H$  和  $L^3NH_2$  能和三羰基铼 $^{188}Re$ 形成很好的配合物(金属与配基摩尔比为 1:1),并且配基的浓度低(均为  $10^{-5}$  mol/L, pH=7.4),反应时间短(50~60 min),标记率均大于 90%。标记后的混合物用 HPLC 分离后,得到的产物  $fac-[^{188}Re(CO)_3L^1NH_2]^+$  和  $fac-[^{188}Re(CO)_3L^2H]$  的放化纯度高于 92%;  $fac-[^{188}Re(CO)_3L^3NH_2]$  标记物使用 C18 Sep-Pak 柱分离后,放化纯度也达 92%。同时通过 HPLC 对照了放射性铼 $^{188}Re$  和相应的稳定铼配合物的保留时间,两者的保留时间基本一致。

#### 2.4 $[^{188}Re(CO)_3L]^n$ 型配合物的体外稳定性

标记化合物  $fac-[^{188}Re(CO)_3L^1NH_2]^+$ ,  $fac-[^{188}Re(CO)_3L^2H]$  和  $fac-[^{188}Re(CO)_3L^3NH_2]$  (活度为 40 kBq/L),在 37 °C 经过 1, 4, 8, 12, 24, 48 h 后(小牛血清中),并于每个时间点分别取样,标记率测定方法分别见标记物的放化合成实验方法,用 TLC 检测标记率(Y)的结果示于图 6。由图 6 可知,在小牛血清中,标记物  $fac-[^{188}Re(CO)_3L^1NH_2]^+$  和  $fac-[^{188}Re(CO)_3L^2H]$  经过 48 h 均较稳定,标记率达 92% 以上;而  $fac-[^{188}Re(CO)_3L^3NH_2]$  在 48 h 后,标记率为 88%。这可能是羧基上的氧原子与羰基铼的配位能力比吡啶环上的氮原子稍差。而与 Schibli<sup>[9]</sup> 报道的咪唑类相比(48 h 后标记率只有 80%),此类化合物体外稳定性较好。

#### 2.5 $[^{188}Re(CO)_3L]^n$ 型配合物的电荷

电泳实验完成后,用放射性薄层扫描仪测定  $[^{188}Re(CO)_3L]^n$  型配合物在新华一号滤纸上的

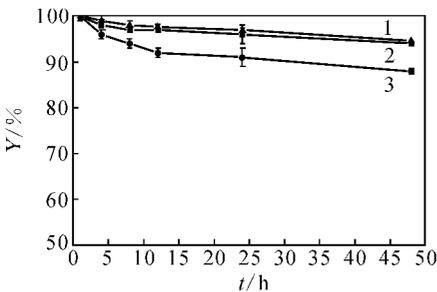


图 6  $fac-[^{188}Re(CO)_3L]^n$  型配合物的体外稳定性曲线

Fig. 6 Stability of complexes of  $fac-[^{188}Re(CO)_3L]^n$  in vitro

37 °C, 小牛血清 (New born calf serum)

1— $fac-[^{188}Re(CO)_3L^3NH_2]$ ,

2— $fac-[^{188}Re(CO)_3L^1NH_2]^+$ , 3— $fac-[^{188}Re(CO)_3L^2H]$

计数分布,分别计算移向正极或负极与滞留在原点组分的相对百分比值( $r$ ),结果列入表 1。由表 1 可知,  $fac-[^{188}Re(CO)_3L^1NH_2]^+$  带正电荷,  $fac-[^{188}Re(CO)_3L^2H]$  和  $fac-[^{188}Re(CO)_3L^3NH_2]$  为中性配合物。

#### 2.6 $[^{188}Re(CO)_3L]^n$ 型配合物的脂水分配系数

分别取等体积的有机相和水相溶液测定放射性计数,计算 pH = 7.4 时配合物的脂水分配系数 ( $\lg P$ ,  $n = 5$ ),  $fac-[^{188}Re(CO)_3L^1NH_2]^+$ ,  $fac-[^{188}Re(CO)_3L^2H]$  和  $fac-[^{188}Re(CO)_3L^3NH_2]$  的脂水分配系数分别为  $-0.98 \pm 0.01$ ,  $-1.16 \pm 0.04$ ,  $-0.36 \pm 0.02$ 。配合物水溶性按下列顺序递减:  $fac-[^{188}Re(CO)_3L^2H] > fac-[^{188}Re(CO)_3L^1NH_2]^+ > fac-[^{188}Re(CO)_3L^3NH_2]$ , 而脂溶性按上述顺序递增。

表 1 配合物的电荷分布

Table 1 Charge distribution of  $^{188}Re$  tricarbonyl complexes

配合物 (Complexes)	$r/\%$		
	阴极 (Cathode)	原点 (Origin)	阳极 (Anode)
$fac-[^{188}Re(CO)_3L^1NH_2]^+$	97	1	2
$fac-[^{188}Re(CO)_3L^2H]$	1	98	1
$fac-[^{188}Re(CO)_3L^3NH_2]$	1	97	2

#### 2.7 $[^{188}Re(CO)_3L]^n$ 型配合物的小鼠体内生物分布

$[^{188}Re(CO)_3L]^n$  型配合物在小鼠体内的生物分布列入表 2, 3, 4, 由表 2, 3, 4 可知,配合物中含 2 个吡啶环的化合物  $fac-[^{188}Re(CO)_3L^1NH_2]^+$  和  $fac-[^{188}Re(CO)_3L^2H]$  与含 1 个吡啶环的化合物  $fac-[^{188}Re(CO)_3L^3NH_2]$  在体内的生物分布区别不大,它们主要在肝脏和肾中放射性摄取较高。24 h 后,3 个配合物在肝中的放射性摄取分别为  $(1.39 \pm 0.16)$ ,  $(0.96 \pm 0.14)$ ,  $(2.04 \pm 0.11)$  %ID/g ( $n = 3$ ); 在肾中的放射性摄取分别为  $(1.28 \pm 0.44)$ ,  $(1.09 \pm 0.15)$ ,  $(1.95 \pm 0.08)$  %ID/g ( $n = 3$ ),表明清除较快,主要是通过肝和肾代谢。3 个配合物在心、脾、肌肉和股骨这些器官中放射性摄取少。虽然 3 个配合物所带电荷不同,但对生物分布的结果影响不大。而从 3 种配合物的脂水分配系数  $\lg P$  来看,  $[^{188}Re(CO)_3L^2H] < [^{188}Re(CO)_3L^1NH_2]^+ < [^{188}Re(CO)_3L^3NH_2]$ , 它们在小鼠体内

各个器官中的分布也有这种趋势,说明脂水分配 但可能不是唯一的影响因素。  
系数有可能影响配合物在小鼠体内的生物分布,

表 2  $\text{fac}-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^1\text{NH}_2]^+$  配合物在小鼠体内的生物分布Table 2 Biodistribution of  $\text{fac}-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^1\text{NH}_2]^+$  in normal mice after intravenous injection

组织 (Tissues)	每克组织百分注射剂量率 (Percentage of the injected dose per gram of tissue mass) / (%ID · g <sup>-1</sup> )					
	5 min	15 min	30 min	1 h	4 h	24 h
血 (Blood)	3.82 ± 0.54	2.16 ± 0.23	1.68 ± 0.65	1.48 ± 0.96	1.19 ± 0.26	0.56 ± 0.10
肺 (Lung)	4.01 ± 0.28	2.89 ± 0.87	1.54 ± 0.39	1.76 ± 1.37	1.01 ± 0.35	0.77 ± 0.03
心 (Heart)	3.90 ± 0.89	2.31 ± 0.06	1.41 ± 1.01	1.35 ± 0.39	0.85 ± 0.06	0.48 ± 0.16
肝 (Liver)	8.01 ± 2.17	6.18 ± 1.54	5.12 ± 1.12	4.46 ± 2.24	3.73 ± 1.91	1.39 ± 0.16
脾 (Spleen)	2.12 ± 0.02	1.81 ± 1.23	1.11 ± 0.62	0.56 ± 0.72	0.47 ± 0.09	0.38 ± 0.15
胃 (Stomach)	8.36 ± 3.90	6.78 ± 2.08	5.40 ± 1.21	4.60 ± 3.90	2.30 ± 1.51	0.93 ± 0.44
肠 (Intestines)	9.15 ± 2.34	7.82 ± 0.14	6.34 ± 1.51	5.59 ± 2.10	2.07 ± 0.83	0.55 ± 0.05
肾 (Kidneys)	9.38 ± 1.27	8.31 ± 0.84	6.91 ± 0.32	5.55 ± 1.44	3.85 ± 0.44	1.28 ± 0.44
肌肉 (Muscle)	2.08 ± 0.21	1.49 ± 0.55	1.32 ± 0.10	1.02 ± 0.01	0.82 ± 0.22	0.44 ± 0.26
股骨 (Bone)	2.19 ± 0.03	1.79 ± 0.08	1.35 ± 0.12	1.23 ± 0.05	0.75 ± 0.08	0.56 ± 0.12

注 (Note):  $n=3$

表 3  $\text{fac}-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^2\text{H}]$  配合物在小鼠体内的生物分布Table 3 Biodistribution of  $\text{fac}-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^2\text{H}]$  in normal mice after intravenous injection

组织 (Tissues)	每克组织百分注射剂量率 (Percentage of the injected dose per gram of tissue mass) / (%ID · g <sup>-1</sup> )					
	5 min	15 min	30 min	1 h	4 h	24 h
血 (Blood)	4.89 ± 0.36	3.09 ± 0.64	2.77 ± 0.18	2.25 ± 0.17	1.03 ± 0.38	0.67 ± 0.15
肺 (Lung)	4.01 ± 0.23	2.67 ± 0.63	1.95 ± 0.19	1.34 ± 0.09	0.67 ± 0.13	0.79 ± 0.41
心 (Heart)	4.71 ± 1.25	3.01 ± 0.36	2.48 ± 0.74	1.66 ± 0.06	0.89 ± 0.12	0.39 ± 0.07
肝 (Liver)	9.54 ± 2.35	8.29 ± 2.47	6.91 ± 1.69	4.49 ± 0.45	2.64 ± 0.24	0.96 ± 0.14
脾 (Spleen)	4.55 ± 1.31	3.95 ± 1.24	2.56 ± 0.05	1.71 ± 0.01	0.89 ± 0.04	0.26 ± 0.04
胃 (Stomach)	12.57 ± 3.85	10.82 ± 1.97	9.05 ± 1.94	8.20 ± 3.15	1.90 ± 0.97	0.25 ± 0.02
肠 (Intestines)	6.12 ± 2.34	4.19 ± 1.55	3.22 ± 1.21	2.00 ± 0.99	1.37 ± 0.78	0.23 ± 0.05
肾 (Kidneys)	7.99 ± 1.31	6.82 ± 0.99	5.18 ± 0.85	3.99 ± 0.53	2.41 ± 0.40	1.09 ± 0.15
肌肉 (Muscle)	4.11 ± 1.30	3.45 ± 2.15	2.89 ± 1.03	2.22 ± 0.11	1.16 ± 0.15	0.31 ± 0.03
股骨 (Bone)	3.81 ± 0.65	2.75 ± 0.39	2.18 ± 0.75	1.25 ± 0.07	0.63 ± 0.03	0.50 ± 0.14

注 (Note):  $n=3$

表 4  $\text{fac}-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^3\text{NH}_2]$  配合物在小鼠体内的生物分布Table 4 Biodistribution of  $\text{fac}-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3\text{L}^3\text{NH}_2]$  in normal mice after intravenous injection

组织 (Tissues)	每克组织百分注射剂量率 (Percentage of the injected dose per gram of tissue mass) / (%ID · g <sup>-1</sup> )					
	5 min	15 min	30 min	1 h	4 h	24 h
血 (Blood)	10.59 ± 1.14	8.47 ± 2.22	5.21 ± 0.89	4.52 ± 0.12	1.47 ± 0.43	1.17 ± 0.25
肺 (Lung)	8.84 ± 2.14	6.72 ± 1.28	4.31 ± 0.58	3.89 ± 0.91	2.22 ± 0.44	1.43 ± 0.35
心 (Heart)	4.69 ± 1.26	3.90 ± 1.14	2.15 ± 0.36	1.87 ± 0.30	1.65 ± 1.83	0.48 ± 0.14
肝 (Liver)	21.00 ± 2.56	15.61 ± 1.36	12.11 ± 0.45	10.90 ± 4.97	5.16 ± 4.80	2.04 ± 0.11
脾 (Spleen)	3.92 ± 1.39	2.81 ± 1.64	2.09 ± 0.51	1.54 ± 0.33	0.74 ± 0.15	0.48 ± 0.16
胃 (Stomach)	23.06 ± 3.51	17.89 ± 0.89	13.29 ± 4.73	11.58 ± 4.17	5.91 ± 4.51	0.42 ± 0.14
肠 (Intestines)	6.25 ± 2.13	5.88 ± 1.59	4.41 ± 1.13	3.30 ± 1.72	1.41 ± 0.84	0.38 ± 0.08
肾 (Kidneys)	17.12 ± 2.56	12.36 ± 2.37	10.50 ± 1.15	8.16 ± 0.97	4.40 ± 0.88	1.95 ± 0.08
肌肉 (Muscle)	3.85 ± 0.56	2.97 ± 1.08	2.00 ± 1.02	1.81 ± 0.40	0.48 ± 0.28	0.47 ± 0.10
股骨 (Bone)	4.50 ± 1.45	3.43 ± 0.52	2.77 ± 0.14	2.19 ± 1.08	1.63 ± 0.19	0.81 ± 0.16

注 (Note):  $n=3$

### 3 结 论

(1) 用  $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  标记 3 种配体  $\text{L}^1\text{NH}_2$ ,  $\text{L}^2\text{H}$  和  $\text{L}^3\text{NH}_2$ , 得到产物的标记率均大于 90%, 产物分离后, 放化纯度均能达到 92% 以上;

(2) 24 h 内, 在小牛血清中几乎不发生分解;

(3) 3 种标记产物的生物分布结果表明: 它们在各个器官中的放射性摄取较低, 且体内的生物分布区别不大, 主要在肝脏和肾中放射性摄取较高, 通过肝和肾代谢, 清除较快; 而在心、脾、肌肉和股骨这些器官中放射性摄取较少;

(4) 配合物表面所带电荷对在正常小鼠体内的生物分布几乎没有影响, 但脂水分配系数对在正常小鼠体内的生物分布有一定影响。

这些配合物的体内稳定性、用于连接生物分子和运用于肿瘤模型的工作有待进一步研究和探索。

#### 参考文献:

- [1] Schibli R, Schubiger P A. Current Use and Future Potential of Organometallic Radiopharmaceuticals [J]. *Eur J Nucl Med*, 2002, 29(11): 1 529-1 542.
- [2] Schibli R, Bella R L, Alberto R, et al. Influence of the Denticity of Ligand Systems on the *in Vitro* and *in Vivo* Behavior of  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{I})$ -Tricarbonyl Complexes: a Hint for the Future Functionalization of Biomolecules [J]. *Bioconjug Chem*, 2000, 11 (3): 345-351.
- [3] Kramer D J, Davison A, Davis W N, et al. N-(2-Mercaptoethyl)Picolylamine as a Diaminomonothiolate Ligand for the " $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ " Core [J]. *Inorg Chem*, 2002, 41(24): 6 183-6 185.
- [4] Palma E, Correia J D G, Angela D, et al. Rhenium and Technetium Tricarbonyl Complexes Anchored by 5-HT1A Receptor-Binding Ligands Containing P, O/N Donor Atom Sets [J]. *J Organomet Chem*, 2004, 689: 4 811-4 819.
- [5] Braband H, Abram U. Tricarbonyl Complexes of Rhenium (I) and Technetium (I) With Thiourea Derivatives [J]. *J Organomet Chem*, 2004, 689: 2 066-2 072.
- [6] Kramer D J, Davison A, Jones A. Structural Models for  $[\text{M}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  ( $\text{M} = \text{Tc}, \text{Re}$ ): Fully Aqueous Synthesis of Technetium and Rhenium Tricarbonyl Complexes of Tripodal Oxygen Donor Ligands [J]. *Inorg Chim Acta*, 2001, 312: 215-220.
- [7] Schibli R, Alberto R, Abram U, et al. Structural and  $^{99}\text{Tc}$  NMR Investigations of Complexes With  $fac-[^{188}\text{Tc}(\text{CO})_3]^+$  Moieties and Macrocyclic Thioethers of Various Ring Sizes: Synthesis and X-ray Structure of the Complexes  $fac-[^{188}\text{Tc}(9\text{-ane-S}_3)(\text{CO})_3] \text{Br}$ ,  $fac-[^{188}\text{Tc}_2(\text{Tosylate})_2(18\text{-ane-S}_6)(\text{CO})_6]$ , and  $fac-[^{188}\text{Tc}_2(20\text{-ane-S}_6\text{-OH})(\text{CO})_6][\text{Tosylate}]_2$  [J]. *Inorg Chem*, 1998, 37 (20): 3 509-3 516.
- [8] Pietzsch H J, Gupta A, Reisgys M, et al. Chemical and Biological Characterization of Technetium (I) and Rhenium (I) Tricarbonyl Complexes With Dithioether Ligands Serving as Linkers for Coupling the  $\text{Tc}(\text{CO})_3$  and  $\text{Re}(\text{CO})_3$  Moieties to Biologically Active Molecules [J]. *Bioconjug Chem*, 2000, 11: 414-424.
- [9] Schibli R, Schwarzbach R, Alberto R, et al. Steps Toward High Specific Activity Labeling of Biomolecules for Therapeutic Application: Preparation of Precursor  $^{188}\text{Re}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3^+$  and Synthesis of Tailor-Made Bifunctional Ligand Systems [J]. *Bioconjug Chem*, 2002, 13(4): 750-756.
- [10] 夏姣云, 汪勇先, 李世强, 等. 铼 $^{188}\text{Re}$ 羰基化合物标记新双功能整合剂的研究 [J]. *核技术*, 29(12): 921-926.
- [11] 夏姣云, 汪勇先, 于俊峰, 等. 三羰基铼 $^{188}\text{Re}$ 的放射化学合成 [J]. *核化学与放射化学*, 2005, 27(2): 87-90.