

放射性同位素治療劑銻-188-錫-1,1-羥基亞乙基二磷酸鹽之 體外特性分析與生物體分佈研究

丁慧枝¹ 曾誠齊² 丁幹⁴ 謝柏滄¹ 黃英峰¹ 李全孝¹ 劉怡慶³

¹高雄醫學大學附設中和醫院核子醫學科部

²高雄醫學大學化學系

³高雄醫學大學醫學研究所

⁴行政院原子能委員會核能研究所

背景：放射性核種治療劑銻-186-錫-1,1-羥基亞乙基二磷酸鹽(銻-186-錫-HEDP)是目前骨骼轉移癌症骨痛患者最新的治療製劑之一。由於國內尚無法生產高比活度之銻-186放射性同位素及其治療製劑，本研究藉由核能研究所與美國橡樹嶺國家實驗室合作研製的發生器提供銻-188，研製與銻-186-錫-HEDP類似的銻-188-錫-HEDP製劑，進行體外特性分析與生物體分佈研究，以評估銻-188-錫-HEDP作為骨骼轉移癌症骨痛舒緩劑及癌症治療之可行性。

方法：銻-188-錫-HEDP之製備係以自製標幟用乾燥小瓶(內含不同比例的 $\text{Na}_2\text{H}_2\text{O}_7$ -HEDP、氯化亞錫和龍膽酸抗氧化劑)，加入1毫升的銻-188-過錫酸鈉，在98-100°C下加熱約10分鐘，調整溶液pH值至3~11之間。使用以TSK G2000 PW size exclusion gel 和Aminex A28陰離子交換樹脂管柱分離銻-188-錫-HEDP配劑出來的五種主要組成成份，經矽膠管柱掃描方法評估銻-188-錫-HEDP之蛋白質結合量及以正辛醇/緩衝液分配係數評估親脂性大小。以Wistar 大白鼠進行生物體分佈實驗及以家兔進行影像分析。

結果：將TSK G2000 PW管柱及Aminex A28陰離子交換樹脂管柱分離銻-188-錫-HEDP配劑出來的五個主要成份進行體外特性分析，其蛋白質鍵結量除了管柱滯留時間

最長的第五成份約為2%外，其餘成份均無蛋白質結合量；正辛醇/緩衝液分配係數log P值約在-1.9至-3.2之間。當標幟配劑pH值高於11以上時，只呈現一種主成份且無蛋白質結合量；正辛醇/緩衝液之分配係數log P值約為-3.7。實驗結果也顯示標幟pH值愈低時出現的成分就愈多，且幾乎無蛋白質結合量。以Wistar 大白鼠進行生物體分佈，結果發現使用TSK G2000 PW size exclusion gel管柱分析所得五個主成份及使用Aminex A28 陰離子交換樹脂管柱分析所得五個主要成份中均以第二個成份有較高的骨骼吸收。

結論：由實驗結果得知，放射性核種治療劑銻-188-錫-HEDP配劑之配製酸度條件以pH值大於7為佳。

關鍵詞：放射核種治療製劑，銻-188-錫-HEDP，骨轉移，生物分佈、體外特性分析

核子醫誌 2000;13:157-164

乳癌、前列腺癌等惡性腫瘤末期往往伴隨著癌細胞的骨骼轉移 [1-5]，這種轉移癌最明顯的特徵即為骨痛。傳統治療轉移癌的治療方法是採體外局部放射線治療法(local external beam radiotherapy)[6-10]。由於癌細胞的骨骼轉移常會有多處病灶，因此若使用放出具它射線並可聚集在病灶上的放射性同位素治療，應可減低病人正常組織不必要的輻射傷害，減緩骨痛改善癌病患者的生活

品質。磷-32磷酸鈉是第一個被廣泛使用的放射性同位素治療劑，目的在減緩腫瘤細胞的骨轉移引起之骨痛 [6-10]，由於磷-32-磷酸鈉會有抑制骨髓功能之副作用，目前已很少使用。Robison等人認為銨-89有許多有利於乳癌及前列腺癌治療的特性 [11]，但是半衰期長達50天是銨-89的缺點之一。

最近發展的銨-186-錫-1,1-羥基亞乙基二磷酸鹽 ($^{186}\text{Re-Sn-1,1-hydroxyethylidene diphosphonate}$, 銨-186-錫-HEDP)已由初步的臨床研究證實可減輕各種癌細胞轉移至骨骼的疼痛 [12-17]。與銨-89比較，銨-186的物理半生期較短 (89.3小時)，並可放出137 keV之加馬光子 (產率9%)，可以有效進行體外加馬攝影定位。由於銨-186的物理半生期較短，可允許較高劑量，可在一定時間內重覆進行放射性同位素治療，也能減少放射性廢料之處理及儲存問題。

國內研發放射性同位素治療藥物目前尚在萌芽階段，且無高比活度銨-186放射性同位素生產以供製備銨-186-錫-HEDP。我國核能研究所與美國橡樹嶺國家實驗室合作在國內完成研製銨-188/銨-188發生器，可提供高比活度銨放射性核種。銨-188半生期16.98小時，衰變時釋出貝它粒子(最大能量為20.12 MeV)，同時放出155 keV加馬光子 (產率15%)，可用為體外加馬攝影 [23-27]。本研究利用核能研究所生產的銨-188在各種條件下製備成銨-188-錫-HEDP，探討製劑中HEDP配位子、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (氯化亞錫) 還原劑、gentisic acid (龍膽酸) 抗氧化劑及pH值變化對形成之錯化合物相對含量之影響，並進行各成份之動物分佈實驗，並可由動物造影影像評估、推論最佳之製備條件。

材料與方法

銨-188-錫-HEDP之製劑係以自製標幟用乾燥小瓶(內含不同比例的 $\text{Na}_2\text{H}_2\text{-HEDP}$ 、氯化亞錫和龍膽酸抗氧化劑)，加入1毫升的銨-188-過錳酸鈉，在98-100°C下加熱約10分鐘，並以醋酸鈉溶液 (每毫升蒸餾水含39毫克醋酸鈉)及氫氧化鈉溶液調整pH值至3~11之間。銨-188-錫-HEDP製劑分別經TSK G2000 PW管柱及Aminex A28陰離子交換樹脂管柱 [18, 21-22] 分離出來的五個主要成份，分別進行：(1) 以Gel column scanning (GCS法) [19] 測定蛋白質鍵結量；(2) 測定正辛醇/磷酸鹽緩衝液之分配係數評估脂溶性 [20]；(3) 以大白鼠研究生物體分佈；

(4) 以家兔進行全身加馬造影。

GCS法使用內徑5 mm、長度為200 mm之玻璃管柱，從底部充填Sephadex G25至150 mm高度。實驗前先以經充氮氣處理之0.2 M 磷酸鹽緩衝溶液 (pH=7.2) 平衡管柱充填物。取約20微升銨-188-錫-HEDP分離成份溶液與2毫升除氧人血清白蛋白 (HSA)/磷酸鹽緩衝溶液 (每毫升含68公克HSA，相當於血漿蛋白質濃度) 混合，置於37°C下靜置15分鐘。比照前述方法製備不含HSA之對照樣品，進行蛋白質結合量測定時，取15微升測試樣品或對照樣品放進Sephadex G-25管柱內，加入10微升0.1% blue dextran，管柱以除氧0.2 M 磷酸鹽緩衝溶液 (pH=7.2) 流洗直至管柱底部出現blue dextran，再以放射性色層分析掃描儀或自動加馬偵測儀測定之。

正辛醇/磷酸鹽緩衝液分配係數測定係以含正辛醇及磷酸鹽緩衝液 (0.4 M, pH 7.4) 各2毫升之試管中加入20微升銨-188-錫-HEDP分離成份，試管震盪1分鐘後以離心機離心10分鐘，分別取試管內正辛醇有機相及水緩衝液無機相各0.5毫升，以自動加馬計測儀測有機相及無機相之放射活度。測試時應儘量避免不同相樣品之交互污染。分配係數值可由下述方程式計算得之，取至少重覆三次之平均值。

$$\text{分配係數} = \frac{(\text{CPM}/1\text{-OCTANOL} - \text{CPM}/\text{BACKGROUND})}{(\text{CPM}/\text{BUFFER} - \text{CPM}/\text{BACKGROUND})}$$

生物體分佈研究以約200-300克Wistar品系大白鼠進行。首先以thiopental麻醉，由尾部靜脈注射 25微升銨-188-錫-HEDP分離成份，分別在注射後 1、3、24、48、96、120小時犧牲動物並進行解剖，分取主要器官稱重，再以自動加馬計測儀測各器官之放射活度。計算各器官的放射活性濃度以每毫升或每公克器官佔注射藥物總量的百分比 (%ID/ml或g) 表示。

將銨-188-錫-HEDP錯化合物靜脈注射於血管內，以加馬攝影機進行動物全身造影，並以ROI (Regional of interval) 的方法處理影像數據。

結果與討論

製備銨-188-錫-HEDP會產生多種成份的混合物。許多不同型式的液相層析分離管柱及流洗條件可以分離此

種混合成份，但必需防止放射性標識成份在分離過程分解，本研究使用TSK G2000 PW size exclusion gel管柱及Aminex A28陰離子交換樹脂管柱分離銻-188-錫-HEDP配劑各得五種主要成份。

本研究使用的GCS法可使用銻-99m-DMSA及銻-99m-DTPA確認其可靠度。銻-99m-DMSA 對HSA之鍵結力相當強，而銻-99m-DTPA對HSA之鍵結力幾乎為0%。以GCS法分析銻-188-錫-HEDP配劑經TSK G2000 PW size exclusion gel管柱及Aminex A28陰離子交換樹脂管柱分離所得五種主要成份之蛋白質鍵結量，結果發現只有管柱滯留時間最長的第五成份約為2% (pH=7.0)，其餘成份均無蛋白質結合量 (Table 1及Table 2)。當配劑pH值高於11以上只呈現一種成份，其蛋白質鍵結量亦為0%。配劑pH值愈低時，分離出的成份就愈多，且其蛋白質結合量幾乎為零。

以正辛醇/水緩衝液之分配係數法預估銻-188-錫-

HEDP配劑親脂性之大小，結果發現銻-188-錫-HEDP配劑使用TSK G2000 PW size exclusion gel管柱分析所得五種成份及使用Aminex A28陰離子交換樹脂管柱分析所得五種成份之正辛醇/磷酸鹽緩衝液之分配係數log P值約在-1.9至-3.2之間 (Table 3及Table 4)。當配劑pH值高於11時，只呈現一種成份，其正辛醇/水緩衝液之分配係數log P值約為-3.7。實驗結果顯示所分離的銻-188-錫-HEDP成份為極低脂溶性，此發現可以解釋前述低蛋白質結合量的結果。

以Wistar大白鼠進行的生物體分佈實驗結果 (Table 5及Table 6) 顯示以TSK G2000 PW size exclusion gel 管柱及Aminex A28 陰離子交換樹脂管柱分離銻-188-錫-HEDP五種成份中均以第二及第三種成份有較高的骨骼吸收，且有相當長時間滯留骨骼，在注射後3小時起至48小時之間仍可以維持約0.9%-1%ID/g的分佈高峰。腎臟為骨骼之外有明顯放射活性分佈的器官，顯示銻-188-錫-HEDP

Table 1. Protein binding of five ¹⁸⁸Re-Sn-HEDP components separated with TSK G2000 PW size exclusion column chromatography

Component	Protein Binding (%)		
	pH 3.0	pH 7.0	pH 11.0
1	0	0	-
2	0	0	0
3	1	0	0
4	1	0	-
5	0	2	0

Table 2. Protein binding of five ¹⁸⁸Re-Sn-HEDP components separated with Aminex A28 column chromatography

Component	Protein Binding (%)		
	pH 3.0	pH 7.0	pH 11.0
1	1	0	-
2	2	0	0
3	1	0	0
4	0	0	-
5	0	2	0

Table 3. Partition coefficients of five ¹⁸⁸Re-Sn-HEDP components separated with TSK G2000 PW size exclusion column chromatography

Component	Partition Coefficient (log P)		
	pH 3.0	pH 7.0	pH 11.0
1	-3.0	-3.6	-
2	-2.7	-2.9	-3.4
3	-2.8	-3.0	-2.9
4	-2.3	-2.1	-
5	-1.9	-2.0	-1.9

Table 4. Partition coefficients of five ¹⁸⁸Re-Sn-HEDP components separated with Amine A28 column chromatography

Component	Partition Coefficient (log P)		
	pH 3.0	pH 7.0	pH 11.0
1	-3.2	-3.1	-
2	-2.9	-2.8	-3.6
3	-3.0	-2.7	-3.0
4	-2.3	-2.0	-
5	-1.9	-1.9	-

Table 5. Biodistribution data of five TSK G2000 PW GSC separated ¹⁸⁸Re-Sn-HEDP components in rats (n=4)

Component	Time, hr	% ID/g						
		Blood	Heart	Liver	Kidney	Muscle	Bone	Spleen
1	1	0.07±0.00	0.00±0.00	0.04±0.01	0.06±0.02	0.02±0.01	0.28±0.07	0.00±0.00
	3	0.04±0.00	0.00±0.00	0.01±0.00	0.03±0.05	0.01±0.00	0.44±0.11	0.00±0.00
	24	0.01±0.00	0.00±0.00	0.01±0.00	0.15±0.06	0.01±0.00	0.37±0.08	0.00±0.00
	48	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.12±0.05	0.00±0.00	0.36±0.07	0.00±0.00
	96	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.03±0.01	0.00±0.00	0.32±0.07	0.00±0.00
	120	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.28±0.05	0.00±0.00
2	1	0.01±0.00	0.01±0.00	0.04±0.00	0.17±0.02	0.02±0.01	0.40±0.06	0.00±0.00
	3	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.46±0.06	0.01±0.00	1.14±0.13	0.00±0.00
	24	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.24±0.04	0.01±0.00	1.03±0.10	0.00±0.00
	48	0.01±0.00	0.01±0.00	0.00±0.00	0.20±0.05	0.00±0.00	0.95±0.08	0.00±0.00
	96	0.01±0.00	0.01±0.00	0.00±0.00	0.04±0.01	0.00±0.00	0.45±0.07	0.00±0.00
	120	0.01±0.00	0.01±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.39±0.06	0.00±0.00
3	1	0.05±0.00	0.00±0.00	0.03±0.01	0.16±0.02	0.02±0.01	0.40±0.07	0.00±0.00
	3	0.01±0.00	0.00±0.00	0.01±0.01	0.46±0.06	0.01±0.00	1.10±0.14	0.00±0.00
	24	0.01±0.00	0.00±0.00	0.01±0.00	0.31±0.03	0.01±0.00	0.96±0.09	0.00±0.00
	48	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.28±0.05	0.01±0.00	0.92±0.08	0.00±0.00
	96	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.04±0.00	0.00±0.00	0.41±0.07	0.00±0.00
	120	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.38±0.07	0.00±0.00
4	1	0.06±0.00	0.00±0.00	0.04±0.01	0.05±0.02	0.02±0.01	0.24±0.07	0.00±0.00
	3	0.01±0.00	0.00±0.00	0.01±0.00	0.30±0.06	0.01±0.00	0.48±0.11	0.00±0.00
	24	0.01±0.00	0.00±0.00	0.01±0.00	0.16±0.04	0.01±0.00	0.38±0.08	0.00±0.00
	48	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.10±0.05	0.01±0.00	0.36±0.07	0.00±0.00
	96	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.03±0.01	0.00±0.00	0.31±0.07	0.00±0.00
	120	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.27±0.05	0.00±0.00
5	1	0.04±0.03	0.00±0.00	0.03±0.01	0.05±0.02	0.02±0.01	0.27±0.07	0.00±0.00
	3	0.01±0.01	0.00±0.00	0.01±0.00	0.32±0.05	0.01±0.00	0.44±0.11	0.00±0.00
	24	0.01±0.01	0.00±0.00	0.01±0.00	0.02±0.04	0.01±0.01	0.36±0.08	0.00±0.00
	48	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.11±0.04	0.00±0.00	0.39±0.07	0.00±0.00
	96	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.03±0.01	0.00±0.00	0.28±0.07	0.00±0.00
	120	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.24±0.05	0.00±0.00

成份應以腎臟排泄為主，分佈的高峰大致與骨骼平行，注射後3小時達到0.46%ID/g，24小時至48小時間維持在0.2%ID/g範圍。血液極低的放射活性分佈顯示銻-188-錫-HEDP注射後之血液廓清速率非常快，且其他觀察器官

放射活性分佈都低於0.01% ID/g，顯示銻-188-錫-HEDP對骨骼組織有極高的選擇性。以家兔進行的銻-188-錫-HEDP全身造影結果 (Figure 1) 也能證實銻-188-錫-HEDP快速聚集骨骼組織的特性。

Table 6. Biodistribution data of five Amine A28 GSC separated ¹⁸⁸Re-Sn-HEDP components in rats (n=4)

Component	Time, hr	% ID/g						
		Blood	Heart	Liver	Kidney	Muscle	Bone	Spleen
1	1	0.06± 0.01	0.00± 0.00	0.04± 0.01	0.17± 0.02	0.02± 0.01	0.27± 0.08	0.00± 0.00
	3	0.01± 0.01	0.00± 0.00	0.01± 0.04	0.46± 0.06	0.01± 0.00	0.44± 0.11	0.00± 0.00
	24	0.01± 0.01	0.00± 0.00	0.01± 0.02	0.24± 0.04	0.01± 0.00	0.37± 0.07	0.00± 0.00
	48	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.20± 0.05	0.00± 0.00	0.36± 0.07	0.00± 0.00
	96	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.04± 0.07	0.00± 0.00	0.31± 0.06	0.00± 0.00
	120	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.27± 0.05	0.00± 0.00
2	1	0.06± 0.00	0.00± 0.00	0.04± 0.01	0.06± 0.02	0.02± 0.01	0.42± 0.07	0.00± 0.00
	3	0.01± 0.00	0.00± 0.00	0.01± 0.00	0.30± 0.05	0.01± 0.00	1.14± 0.13	0.00± 0.00
	24	0.01± 0.00	0.00± 0.00	0.01± 0.00	0.15± 0.06	0.01± 0.00	0.99± 0.10	0.00± 0.00
	48	0.01± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.12± 0.05	0.01± 0.00	0.92± 0.08	0.00± 0.00
	96	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.03± 0.01	0.00± 0.00	0.49± 0.07	0.00± 0.00
	120	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.39± 0.06	0.00± 0.00
3	1	0.06± 0.00	0.00± 0.00	0.04± 0.01	0.05± 0.02	0.02± 0.01	0.40± 0.07	0.00± 0.00
	3	0.01± 0.00	0.00± 0.00	0.01± 0.01	0.30± 0.06	0.01± 0.00	1.13± 0.14	0.00± 0.00
	24	0.01± 0.00	0.00± 0.00	0.01± 0.00	0.16± 0.04	0.01± 0.00	0.96± 0.09	0.00± 0.00
	48	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.10± 0.05	0.00± 0.00	0.92± 0.08	0.00± 0.00
	96	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.03± 0.01	0.00± 0.00	0.40± 0.07	0.00± 0.00
	120	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.38± 0.06	0.00± 0.00
4	1	0.06± 0.00	0.00± 0.00	0.04± 0.01	0.16± 0.02	0.02± 0.01	0.24± 0.07	0.00± 0.00
	3	0.01± 0.00	0.00± 0.00	0.01± 0.00	0.46± 0.06	0.01± 0.00	0.47± 0.11	0.00± 0.00
	24	0.01± 0.00	0.00± 0.00	0.01± 0.00	0.31± 0.05	0.01± 0.00	0.38± 0.08	0.00± 0.00
	48	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.01± 0.00	0.28± 0.05	0.01± 0.00	0.36± 0.07	0.00± 0.00
	96	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.04± 0.00	0.00± 0.00	0.29± 0.07	0.00± 0.00
	120	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.27± 0.05	0.00± 0.00
5	1	0.06± 0.00	0.00± 0.00	0.04± 0.01	0.45± 0.02	0.02± 0.01	0.27± 0.08	0.00± 0.00
	3	0.01± 0.00	0.00± 0.00	0.01± 0.00	0.42± 0.06	0.01± 0.00	0.44± 0.11	0.00± 0.00
	24	0.01± 0.00	0.00± 0.00	0.01± 0.00	0.32± 0.05	0.01± 0.00	0.40± 0.08	0.00± 0.00
	48	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.25± 0.04	0.00± 0.00	0.39± 0.07	0.00± 0.00
	96	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.03± 0.00	0.00± 0.00	0.28± 0.07	0.00± 0.00
	120	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.27± 0.05	0.00± 0.00

結論

本研究發現銻-188-錫-HEDP配劑不論使用TSK G2000 PW size exclusion gel管柱或Aminex A28陰離子交換樹脂管柱分離所得五種成份其蛋白質結合量幾乎均為

0%。以正辛醇／磷酸鹽緩衝液分配評估銻-188-錫-HEDP配劑成份之分配係數log P值約在-1.9至-3.2之間，顯示銻-188-錫-HEDP配劑為幾乎完全親水性的錯化合物組成。

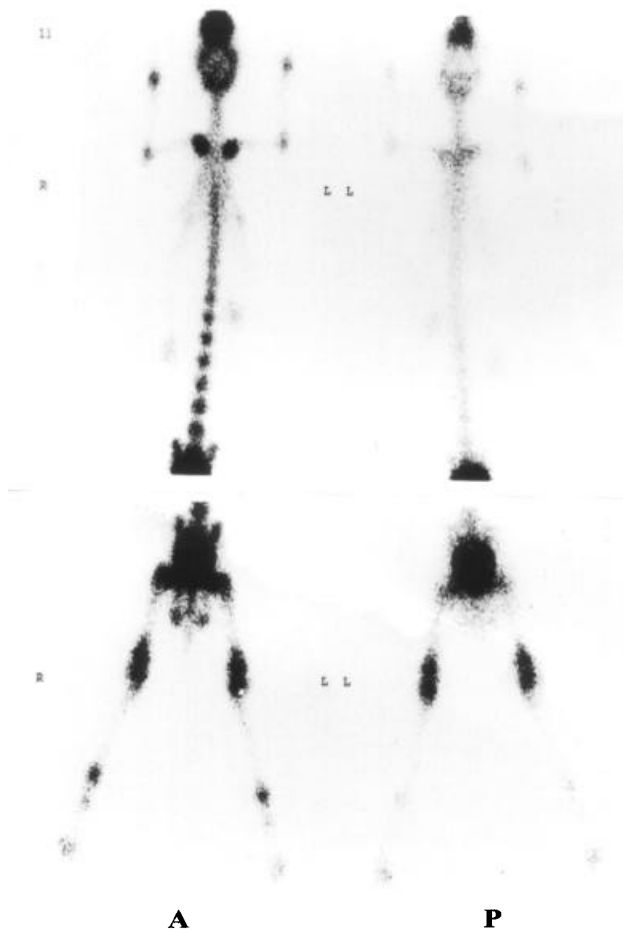


Figure 1. Whole body planar images obtained with $^{188}\text{Re-Sn-HEDP}$ (pH=11) in a rabbit 2 hours post injection

大白鼠生物體分佈實驗結果發現由銻-188-錫-HEDP 配劑分離出之五種成份中，以第二及第三種成份有較高的骨骼吸收。本研究室曾發現當製劑pH值 (pH=3, 7, 11) 不同時出現之五種成份之相對含量均不同，且高於7以上時五種主成份中以第二及第三種成份有相對高的含量，研究結果發表於文獻 [28]中。因此由以上實驗結果得知須以pH值高於7以上所得之配劑銻-188-錫-HEDP所得骨骼生物分佈最佳 (Figure 1)。

誌謝

本研究承蒙衛生署科技研究計畫 (DOH88-TD-1110) 之經費補助，特此致謝。

參考文獻

1. Maxon HR 3rd, Schroder LE, Thomas SR, et al. Re-186 (Sn) HEDP for treatment of painful osseous metastases: initial clinical experience in 20 patients with hormone-resistant prostate cancer. *Radiology* 1990;176:155-159.
2. Englaro EE, Schroder LE, Thomas SR, Williams CC, Maxon HR 3rd. Safety and efficacy of repeated sequential administrations of Re-186 (Sn)HEDP as palliative therapy for painful skeletal metastases. Initial case reports of two patients. *Clin Nucl Med* 1992;17:41-44.
3. de Klerk JM, van het Schip AD, Zonnenberg BA, et al. Evaluation of thrombocytopenia in patients treated with rhenium-186-HEDP: guidelines for individual dosage recommendations. *J Nucl Med* 1994;35:1423-1428.
4. Genant HK, Bautovich GJ, Singh M, Lathrop KA, Harper PV. Bone-seeking radionuclides: an in vivo study of factors affecting skeletal uptake. *Radiology* 1974;113:373-382.
5. Chaudhuri TK. Liver uptake of ^{99m}Tc -diphosphonate. *Radiology* 1976;119:485-486.
6. Scher HI, Yagoda A. Bone metastases: pathogenesis, treatment, and rationale for use of resorption inhibitors. *Am J Med* 1987;82:6-28.
7. Hendrickson FR, Shehata WM, Kirchner AB. Radiation therapy for osseous metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1976;1:275-278.
8. Gilbert HA, Kagan AR, Nussbaum H, et al. Evaluation of radiation therapy for bone metastases: pain relief and quality of life. *Am J Roentgenol* 1977;129:1095-1096.
9. Kim SI, Chen DC, Muggia FM. A new look at radionuclides therapy in metastatic disease of bone (review and prospects). *Anticancer Res* 1988;8:681-684.
10. Harbert JC. Radionuclide therapy of bone pain. In: Harbert JC, ed. *Nuclear Medicine Therapy*. New York: Thieme Medical Publishers, Inc;1987:208-219.
11. Robinson RG, Spicer JA, Preston DF, Wegst AV, Martin NL. Treatment of metastatic bone pain with strontium-89. *Int J Rad Appl Instrum B* 1987;14:219-222.
12. Ketring AR. $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ and $^{186}\text{Re-HEDP}$ as bone therapeutic radiopharmaceuticals. *Int J Rad Appl Instrum B* 1987;14:223-232.
13. Maxon HR, Deutsch EA, Thomas SR, et al. Re-186 (Sn)

- HEDP for treatment of multiple metastatic foci in bone: human biodistribution and dosimetric studies. *Radiology* 1988;166:501-507.
14. Maxon HR 3rd, Schroder LE, Thomas SR, et al. Re-186 (Sn) HEDP for treatment of painful osseous metastases: initial clinical experience in 20 patients with hormone-resistant prostate cancer. *Radiology* 1990;176:155-159.
 15. Zonnenberg BA, De Klerk JM, Van Rijk PP, et al., Re-186(Sn)-HEDP for treatment of painful bone metastases in patients with metastatic prosta or breast cancer preliminary results [abstract]. *J Nucl Med* 1991;32:1082P.
 16. Maxon HR 3rd, Schroder LE, Hertzberg VS, et al., Rhenium-186 (Sn)HEDP for treatment of painful osseous metastases: results of a double-blind crossover comparison with placebo. *J Nucl Med* 1991;32:1877-1881.
 17. de Klerk JM, van Dijk A, van het Schip AD, Zonnenberg BA, van Rijk PP. Pharmacokinetics of rhenium-186 after administration of rhenium-186-HEDP to patients with bone metastases. *J Nucl Med* 1991;33:646-651.
 18. Huigen YM, Gelsema WJ, de Ligny CL. Effect of the composition of the eluent in the chromatography of ^{99m}Tc-diphosphonate complexes. *Int J Rad Appl Instrum [A]* 1988;39:381-384.
 19. Pinkerton TC, Cheng KT, Shaw SM, Wilson GM. Influence of complex charge and size on the uptake of ^{99m}Tc-diphosphonates in osteogenic tissue. *Int J Rad Appl Instrum B* 1986;13:49-56.
 20. Huigen YM, Tji TG, Gelsema WJ, de Ligny CL. Anion exchange chromatography of ^{99m}Tc(Sn)-MDP complexes: influence of eluent composition, determination of void volume and charge of the main component. *Int J Rad Appl Instrum A* 1988;39:25-30.
 21. Huigen YM, Tji TG, Gelsema WJ, de Ligny CL. A (re)investigation of the influence of some metal ions on the mean size of ^{99m}Tc(Sn)-MDP constituents at neutral pH. *Int J Rad Appl Instrum A* 1989;40:431-432.
 22. Huigen YM, Gelsema WJ, de Ligny CL. Gel chromatographic analysis of the bone seeking radiopharmaceutical ^{99m}Tc(Sn)-EHDP: the influence of pH and EHDP-concentration on the size of its constituents. *Int J Rad Appl Instrum A* 1987;38:615-618.
 23. Griffiths GL, Goldenberg DM, Diril H, Hansen HJ. Technetium-99m, rhenium-186, and rhenium-188 direct-labeled antibodies. *Cancer* 1994;73:761-768.
 24. Griffiths GL, Goldenberg DM, Knapp FF Jr, Callahan AP, Chang CH, Hansen HJ. Direct radiolabeling of monoclonal antibodies with generator-produced rhenium-188 for radioimmunotherapy: labeling and animal biodistribution studies. *Cancer Research* 1991;51:4594-4602.
 25. Prakash S, Went MJ, Blower PJ. Cyclic and acyclic polyamines as chelators of rhenium-186 and rhenium-188 for therapeutic use. *Nucl Med Biol* 1996;23:543-549.
 26. Kairemo KJ. Radioimmunotherapy of solid cancers: A review. *Acta Oncol* 1996;35:343-355.
 27. Rhodes BA, Lambert CR, Marek MJ, Knapp FF Jr, Harvey EB. Re-188 labelled antibodies. *Appl Radiat Isot* 1996;47:7-14.
 28. Ding HJ, Tzeng CC, Ting G, et al. The study of characterizations of Rhenium-188-Sn-1,1-hydroxyethylidene diphosphonate in radionuclide therapy for nuclear medicine. *Therapeut Radiol Oncol* 1999;6:105-112.

Biodistribution Study and Characteristic Analysis of Rhenium-188-Sn-1,1-Hydroxyethylidene Diphosphonate in Radionuclide Therapy for Nuclear Medicine

Hueisch-Jy Ding¹, Cherng-Chyi Tzeng², Gann Ting⁴, Bor-Tsung Hsieh⁴, Ying-Fong Huang¹, Chuan-Hsiao Lee¹, and Yi-Ching Liu³

¹Department of Nuclear Medicine, School of Technology for Medical Sciences,

²Department of Chemistry, and ³Institute of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan, R.O.C.

⁴Institute of Nuclear Energy Research, Lung-Tan, Taiwan, R.O.C.

Background: ¹⁸⁸Re-1,1-hydroxyethylidene diphosphonate has been used for the palliative treatment of metastatic bone pain. Bone is the most common site of metastatic in breast cancer patients. It is important to consider whether more lasting relief of pain can be accomplished with higher dosage of ¹⁸⁸Re-1,1-hydroxyethylidene diphosphonate. However, it has been difficult to produce ¹⁸⁸Re-1,1-hydroxyethylidene diphosphonate with high specific activity in Taiwan. In our laboratory, we use the ¹⁸⁸W/¹⁸⁸Re generator provided by the Institute of Nuclear Energy Research. The goal of this study was to analysis and characterize the agent of ¹⁸⁸Re-1,1-hydroxyethylidene diphosphonate, and to study the therapeutical effect of different condition of ¹⁸⁸Re-1,1-hydroxyethylidene diphosphonate.

Methods: ¹⁸⁸Re-Sn-HEDP was prepared by reconstitution of a kit of lyophilized mixture of Na₂/H₂-HEDP, SnCl₂ · 2H₂O and gentisic acid with 1 ml of ¹⁸⁸Re-NaReO₄ in saline. The ¹⁸⁸Re-Sn-HEDP was formed by reduction of Re (VII) with stanneous ion and brief heating (10 min at 98-100°C), the pH value of resulting solution was adjusted to 3~11.

Results: Protein binding of ¹⁸⁸Re-Sn-HEDP was evaluated *in vitro* by gel column scanning method (GCS), the ¹⁸⁸Re-Sn-HEDP mixtures which were separated into five components using TSK G 2000 PW size exclusion gel and Aminex A28 exchanger resin showed poor binding to HAS (human serum albumin). The partition coefficient, log P, measured by mixing 20 µl of the ¹⁸⁸Re-Sn-HEDP mixture using the above same method with 2 ml each of 1-octanol and buffer (pH 7.0 and 7.4) in a test tube was between -1.9 and -3.2. The only one component of the ¹⁸⁸Re-Sn-HEDP above pH=11 eluted from HPLC had lower log P (log P=-3.7).

Conclusion: Our study suggests that the optimal pH for the preparation of ¹⁸⁸Re-Sn-HEDP is >7.

Key words: radionuclide therapy, ¹⁸⁸Re-Sn-HEDP, bone metastasis

Ann Nucl Med Sci 2000;13:157-164

Received 9/1/1999; revised 5/3/2000; accepted 5/16/2000.

For correspondence or reprints contact: Hueisch-Jy Ding, Ph.D., Department of Nuclear Medicine, School of Technology for Medical Sciences, Kaohsiung Medical University, 100, Shih-Chuan 1st Rd, Kaohsiung 807, Taiwan, Tel:(886)7-3121101 ext.2199, Fax: (886)7-3113449, E-mail:hujydi@cc.kmu.edu.tw