อิทธิพลของคอปเปอร์ (II) ไอออนต่อสารประกอบเชิงซ้อน เทคนีเชียม-99 เอ็ม เอ็มเอจี 3

นายชัดภัย ทิพย์ผ่อง

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเคมี
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2535

ISBN 974-581-107-6

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

019216

THE INFLUENCE OF COPPER (II) ION ON THE COMPLEX OF TECHNETIUM-99m - MAG_3

MR. KHAJADPAI THIPYAPONG

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science

Department of Chemistry

Graduate School

Chulalongkorn University

1992

ISBN 974-581-107-6

Copyright of Graduate School, Chulalongkorn University

Thesis Title The Influence of Copper(II) Ion on the Complex of Technetium-99m - MAG_3

By Khajadpai Thipyapong

Department Chemistry

Thesis Advisor Assistant Professor Vithaya Ruangpornvisuti

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University Partial Fulfillment of the Requirement for the Master's Degree/

.....Dean of Graduate School

(Professor Thavorn Vajrabhaya ,Ph.D.)

Thesis committee

.....Chairman

(Associate Professor Udom Kokpol ,Ph.D.)

.....Thesis Advisor

(Assistant Professor Vithaya Ruangpornvisuti ,Dr.rer.nat.)

.....Member

(Assistant Professor Chai Hok Eab ,Ph.D.)

.....Member

(Ms. Aticha Borvornwattananont ,Ph.D.)

.....Member

(Mr. Chuchat Thongyoi)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

ขจัดภัย ทิพยผ่อง : อิทธิพลของคอปเปอร์(II)ไอออนต่อสารประกอบเชิงซ้อนเทคนีเชียม-99เอ็ม เอ็มเอจี3 (THE INFLUENCE OF COPPER(II) ION ON THE COMPLEX OF TECHNETIUM-99m-MAG_3) อ.ที่ปรึกษา : ผศ.ดร. วิทยา เรืองพรวิสุทธิ์, 79 หน้า. ISBN 974-581-107-6

การศึกษาอิทธิพลของ Cu^{2+} ต่อ ^{99m}Tc-MAG_3 พบว่า Cu^{2+} สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้ดีกับ MAG_3 เมื่อศึกษาความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อน ระหว่าง Cu^{2+} กับ S-Bz-MAG_3 ในสารละลาย 0.15 M โซเดียมคลอไรด์ที่อุณหภูมิ 37$\pm$0.1องศาเซลเซียส ด้วยวิธีโพเทนทิโอเมตริกไทเทรชั่น คำนวณค่าความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อนด้วยโปรแกรม SUPERQUAD พบสารประกอบเชิงซ้อน $CuL(OH)_2$ และ$CuL(OH)_4$ มีค่าคงที่ความเสถียร 18.71$\pm$0.11 ที่ pH 5-10.5 และ 26.68$\pm$0.16 ที่ pH มากกว่า 8 ตามลำดับ การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนนี้ ยืนยันได้จากผลการทดลองที่ใช้เทคนิคทาง UV/vis สเปคโตรสโคปีโดยวิธีอัตราส่วนโมล (mole ratio) วิธีการแปรอย่างต่อเนื่อง (Job's method) และวิธีอัตราส่วนความชัน (slope ratio) สารประกอบเชิงซ้อนที่เกิดขึ้นมีอัตราส่วนของ Cu : MAG_3 เป็น 1:1 เมื่อศึกษาความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสีของ ^{99m}Tc-MAG_3 ที่มี Cu^{2+} ปริมาณต่างๆ ตั้งแต่ 90 ถึง 900 ไมโครกรัม ด้วยเทคนิคทางโครมาโตกราฟฟี ความบริสุทธิ์ทางเคมีรังสีมีค่าลดลง ร้อยละ 5 ถึง 15 ด้วยค่าความชัน -0.05 ถึง -0.11 ตามลำดับ

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เคมี ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา เคมีอินทรีย์ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2534 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม -

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

C125100 : MAJOR INORGANIC CHEMISTRY

KEY WORD : COPPER(II)/TECHNETIUM-99m-MAG_3/COMPLEX FORMATION

KHAJADPAI THIPYAPONG : THE INFLUENCE OF COPPER(II) ION ON THE COMPLEX OF TECHNETIUM-99m-MAG_3. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. VITHAYA RUANGPORNVISUTI, Dr. rer.nat. 79 pp. ISBN 974-581-107-6

The effect of Cu^{2+} on ^{99m}Tc-MAG_3 has been studied. It was found that Cu^{2+} could easily form complex with MAG_3. The stability of Cu-MAG_3 complex was determined through the Potentiometric titration of solution of S-Bz-MAG_3 in 0.15 M NaCl at 37±0.1 °C. Calculation was done using SUPERQUAD program. Two complexes were found. One was $CuL(OH)_2$ and other was $CuL(OH)_4$. The former was stable at pH 5-10.5, the latter at pH more than 8. The stability constant of the complexes were 18.71±0.11 and 26.68±0.16, respectively. The formation of these two complexes could be confirmed by UV/vis spectroscopic results ; i.e. mole ratio, Job's method and slope ratio. The ratio of Cu^{2+} to MAG_3 in the complex was 1:1. The radiochemical purities of ^{99m}Tc-MAG_3 in present of variable quantities of Cu^{2+} from 90 to 900 μg were determined by chromatography technique. The percentages of radiochemical purity decreased from 5 to 15 and the slopes decreased from -0.05 to -0.11, respectively.

ภาควิชา เคมี ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา เคมีอินทรีย์ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2534 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

ACKNOWLEDGEMENT

This thesis was made possible with the assistance of several individuals. I wished to express my deepest gratitude to my advisor Assistant Professor Vithaya Ruangpornvisuti for his guidance, advice, supports and kindness throughout the course of this research. I wished to thank the committee member for their comments.

I express appreciation to Mr. Chuchat Thongyoi for the suggestion about the concept of radiopharmaceutical.

Finally, I wish to extend my sincere appreciation to the Isotope Production Division for the use of equipments and facilities throughout the course of my thesis.

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENT

		PAGE
ABSTRACT (IN THAI)	.....	iv
ABSTRACT (IN ENGLISH)	.....	v
ACKNOWLEDGEMENT	.....	vi
LIST OF TABLES	.....	ix
LIST OF FIGURES	.....	x
CHAPTER I : INTRODUCTION		
1.1 Introduction of Problem	.....	1
1.2 Objective of the Research	.....	3
CHAPTER II : THEORY		
2.1 Technetium Radiopharmaceutical	.....	5
2.2 Kidney Imaging	.....	9
2.3 Metal ion in Biological System	.....	12
2.4 The Formation and Stability of Complex in Solution	.....	15
CHAPTER III : EXPERIMENT		
3.1 Synthesis of S-Bz-MAG_3	.....	22
3.2 Preliminary Preparation of ^{99m}Tc-MAG_3	...	25
3.3 Complex Formation Study of ^{99m}Tc-MAG_3 for Renal Imaging		
3.3.1 Effect of Stannouse Ion	.....	27
3.3.2 Effect of pH	.....	28
3.3.3 Effect of Standing Time	.....	28

PAGE

3.4 Study of Complex Formation of Copper(II) Ion with MAG_3

3.4.1 Potentiometric Titration 28

3.4.2 Stoichiometric by UV/vis Spectroscopy 31

3.5 Influence of Cu(II) Ion on ^{99m}Tc-MAG_3 ... 33

CHAPTER IV : RESULTS AND DISCUSSION

4.1 Synthesis of S-Bz-MAG_3 34

4.2 Preliminary Preparation of ^{99m}Tc-MAG_3 and Determination of Suitable Separation Method 45

4.3 Complex Formation Study of ^{99m}Tc-MAG_3 for Renal Imaging 47

4.4 Study of Copper(II) Complex Formation with MAG_3 53

4.5 Influence of Cu(II) Ion on ^{99m}Tc-MAG_3 ... 66

CHAPTER V : CONCLUSION 68

REFERENCES 70

APPENDIX

Appendix A 76

Appendix B 78

VITA 79

LIST OF TABLES

TABLE		PAGE
2.1	General Roles of Metal Ion in Biological Processes	13
3.1	Separation Condition of ^{99m}Tc-MAG$_3$	27
3.2	Experimental Data Used in Refinements	30
4.1	Physical Properties of the Synthetic Compound	37
4.2	Wave Number of S-Benzoylthioglycolic Acid .	38
4.3	H^1 Chemical Shift of S-Benzoylthioglycolic Acid	39
4.4	Wave number of Succinimidyl-S-benzoylthioglycolate.....	40
4.5	H^1 Chemical Shift of Succinimidyl-S-benzoyl thioglycolate	41
4.6	Wave Number of S-Bz-MAG$_3$	42
4.7	H^1 Chemical Shift of S-Bz-MAG$_3$	43
4.8	C^{13} Chemical Shift of S-Bz-MAG$_3$	44
4.9	Comparison of Rf Value from Reference Commercial Kit with Inhouse kit	46
4.10	Separation Data of ^{99m}Tc-MAG$_3$	47
4.11	Equilibrium Constants of S-Bz-MAG$_3$	54
4.12	Stability Constants of Cu(II)-Complexes ...	55
4.13	Decreasing Slope of Radiochemical Purity of ^{99m}Tc-MAG$_3$ by Cu(II) ion	66

LIST OF FIGURES

FIGURE		PAGE
2.1	Decay Scheme for Molybdenum-99	7
2.2	Schematic of a Kidney Nephron	11
2.3	The Structure of Copper(II) Ion with Polyglycine	16
2.4	Relationships of Species Distribution	18
4.1	IR Spectrum of S-Benzoylthioglycolic Acid in KBr	38
4.2	H^1 NMR Spectrum of S-Benzoylthioglycolic Acid in $CDCl_3$	39
4.3	IR Spectrum of Succinimidyl thioglycolate in KBr	40
4.4	H^1 NMR Spectrum of Succinimidyl thioglycolate in $CDCl_3$	41
4.5	IR Spectrum of S-Benzoyl-mercapto acetylglycyl-glycylglycine in KBr ; S-Bz-MAG_3	42
4.6	H^1 NMR Spectrum of S-Benzoyl-mercaptoacetyl glycylglycylglycine in DMSO d_6 ; S-Bz-MAG_3	43
4.7	C^{13} NMR Spectrum of S-Benzoyl-mercaptoacetyl glycylglycylglycine in DMSO d_6 ; S-Bz-MAG_3	44
4.8	Effect of Stannous ion on the Radiochemical Purity of ^{99m}Tc-MAG_3	50

LIST OF FIGURES

PAGE

FIGURE

4.9 Effect of pH on the Radiochemical Purity of ^{99m}Tc-MAG_3 51

4.10 Effect of Standing Time on the Radiochemical Purity of ^{99m}Tc-MAG_3 52

4.11 The Proposed Structure of Cu(II) with MAG_3 57

4.12 The Species Distribution of S-Bz-MAG_3 58

4.13 The Species Distribution of Cu(II)-MAG_3 ... 59

4.14 The Optimum Absorption of Cu(II)-MAG_3 at pH 8 61

4.15 The Optimum Absorption of Cu(II)-MAG_3 at pH 12 62

4.16 The Job's Method Plot of Cu(II)-MAG_3 at 494 nm 63

4.17 The Mole Ratio Plot of Cu(II)-MAG_3 at 494 nm 64

4.18 The Plots of slope Ratio at 494 nm 65

4.19 The Influence of Cu(II) Ion on the radiochemical purity of ^{99m}Tc-MAG_3 67

LIST OF ABBREVIATIONS

conc	=	Concentrated
keV	=	kiloelectronvolt (s)
mM	=	milimolar
max	=	maximum
mCi	=	millicurie (s)
MeV	=	megaelectron volt (s)
ppm	=	parts per million
sec	=	second (s)
DTPA	=	Diethelene Triamine Pentaacetic Acid
dl	=	deciliter
MAG_3	=	mercapto acetylglycylglycylglycine
mmol	=	millimoles
H^1	=	Proton
$t^{½}$	=	halflife
β	=	beta particle
λ	=	wave length